SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Organizacion CSA Ltda

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 04-68142

54. TITULO COMPUESTOS DE 2-PIRIMIDONA TRICICLICA UTILES COMO INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA DEL VIH

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K31/53

71. SOLICITANTE BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO PRINCETON, NJ, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO RAMIRO CASTRO DUQUE

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. 16/07/2004

80

SS

(FORMA P 10)

Oficina de Comunicaciones

PETITORIO

AS: 94.448

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04068142 00000000 Folios: 243
Fecha (AMD): 2004-07-16 17:34:13
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: **BRISTOL – MYERS SQUIBB COMPANY** Dirección: P.O. Box 4000, Route 206 and Provinceline Road, Princeton, NJ 08543-4000, Estados Unidos de América Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos Lugar de Constitución: Estados Unidos Teléfono: Fax: E-mail	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9 Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700 E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número 170.322 TP 1003
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Christine M. Tarby Dirección: 3 Registry Drive, Lawrenceville, NJ 08648, Estados Unidos de América Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América	

5 PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/US03/01604 Fecha 16-01-2003
Publicación Internacional No. WO 03/062238 A1 Fecha 31-07-2003

7 Título (54): COMPUESTOS DE 2-PIRIMIDONA TRICICLICA UTILES COMO INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA DEL VIH

7 Clasificación Internacional (51) C07D 471/04 ; A61K 31/53

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	18-01-2002	60/349,641

9 Comprobante de pago No. 04-47.341 **Fecha** 16-07-2004

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

10 **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. $422.000
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. **Protocolo No. 19358**
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [x] Traducción del examen preliminar 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.
- [x] Otros - Tarjeta de Propietarios

11 **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

12 Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: RAMIRO CASTRO DUQUE

FIRMA:

C.C. 170.322 de Bogotá T.P. 1003 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

3

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04068142 00000000 Folios: 243
Fecha (AMD): 2004-07-16 17:34:13
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 47.341
FECHA : JUNIO 11 DE 2004

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21741634	11/06/2004	36.217.000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422.000.00
		TOTAL : $	422.000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Se retiro folio 4
para archivo propiedades
202047 / 06-09-2004

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
31 July 2003 (31.07.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/062238 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 471/04, 471/14, 487/04, 487/14, A61K 31/53, 31/519, A61P 31/18

(21) International Application Number: PCT/US03/01604

(22) International Filing Date: 16 January 2003 (16.01.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/349,641 18 January 2002 (18.01.2002) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** [US/US]; P.O. Box 4000, Route 206 and Provinceline Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant *(for US only)*: **TARBY, Christine, M.** [US/US]; 5 Spencer Lane, Hockessin, DE 19707 (US).

(74) Agents: **VANATTEN, Mary** et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

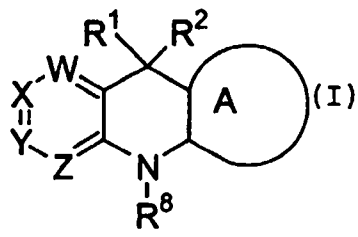
(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/062238 A1

(54) Title: TRICYCLIC 2-PYRIMIDONE COMPOUNDS USEFUL AS HIV REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS



(57) Abstract: The present invention relates to tricyclic 2-pyrimidone compounds of formula (I), or stereoisomeric forms, stereoisomeric mixtures, or pharmaceutically acceptable salt forms thereof, which are useful as inhibitors of HIV reverse transcriptase, and to pharmaceutical compositions and diagnostic kits comprising the same, and methods of using the same for treating viral infection or as an assay standard or reagent.

TITLE

TRICYCLIC 2-PYRIMIDONE COMPOUNDS USEFUL AS HIV REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS

FIELD OF THE INVENTION

This invention relates generally to tricyclic pyrimidone compounds which are useful as inhibitors of HIV reverse transcriptase, pharmaceutical compositions and diagnostic kits comprising the same, methods of using the same for treating viral infection or as assay standards or reagents, and intermediates and processes for making such tricyclic compounds.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Two distinct retroviruses, human immunodeficiency virus (HIV) type-1 (HIV-1) or type-2 (HIV-2), have been etiologically linked to the immunosuppressive disease, acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). HIV seropositive individuals are initially asymptomatic but typically develop AIDS related complex (ARC) followed by AIDS. Affected individuals exhibit severe immunosuppression which predisposes them to debilitating and ultimately fatal opportunistic infections.

The disease AIDS is the consequence of HIV-1 or HIV-2 virus following its complex viral life cycle. The virion life cycle involves the virion attaching itself to the host human T-4 lymphocyte immune cell through the binding of a glycoprotein on the surface of the virion's protective coat with the CD4 glycoprotein on the lymphocyte cell. Once attached, the virion sheds its glycoprotein coat, penetrates into the membrane of the host cell, and uncoats its RNA. The virion enzyme, reverse transcriptase, directs the process of transcribing the RNA into single-stranded DNA. The viral RNA is degraded and a second DNA strand is created. The now double-stranded DNA is integrated into the human cell's genes and those genes are used for virus reproduction.

RNA polymerase transcribes the integrated viral DNA into viral mRNA. The viral RNA is translated into the precursor *gag-pol* fusion polyprotein. The polyprotein is then cleaved by the HIV protease enzyme to yield the mature viral proteins. Thus, HIV protease is responsible for regulating a cascade of cleavage events that lead to the virus particle's maturing into a virus that is capable of full infectivity.

The typical human immune system response, killing the invading virion, is taxed because the virus infects and kills the immune system's T cells. In addition, viral reverse transcriptase, the enzyme used in making a new virion particle, is not very specific, and causes transcription mistakes that result in continually changed glycoproteins on the surface of the viral protective coat. This lack of specificity decreases the immune system's effectiveness because antibodies specifically produced against one glycoprotein may be useless against another, hence reducing the number of antibodies available to fight the virus. The virus continues to reproduce while the immune response system continues to weaken. In most cases, without therapeutic intervention, HIV causes the host's immune system to be debilitated, allowing opportunistic infections to set in. Without the administration of antiviral agents, immunomodulators, or both, death may result.

There are at least three critical points in the HIV life cycle which have been identified as possible targets for antiviral drugs: (1) the initial attachment of the virion to the T-4 lymphocyte or macrophage site, (2) the transcription of viral RNA to viral DNA (reverse transcriptase, RT), and (3) the processing of gag-pol protein by HIV protease.

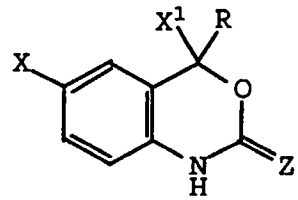
Inhibition of the virus at the second critical point, the viral RNA to viral DNA transcription process, has provided a number of the current therapies used in treating AIDS. This transcription must occur for the virion to

reproduce because the virion's genes are encoded in RNA and the host cell transcribes only DNA. By introducing drugs that block the reverse transcriptase from completing the formation of viral DNA, HIV-1 replication can be stopped.

A number of compounds that interfere with viral replication have been developed to treat AIDS. For example, nucleoside analogs, such as 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT), 2',3'-dideoxycytidine (ddC), 2',3'-dideoxythymidinene (d4T), 2',3'-dideoxyinosine (ddI), and 2',3'-dideoxy-3'-thia-cytidine (3TC) have been shown to be relatively effective in certain cases in halting HIV replication at the reverse transcriptase (RT) stage.

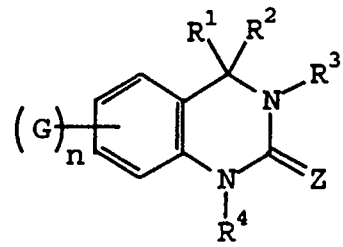
An active area of research is in the discovery of non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs). As an example, it has been found that certain benzoxazinones and quinazolinones are active in the inhibition of HIV reverse transcriptase, the prevention or treatment of infection by HIV and the treatment of AIDS.

U.S. 5,874,430 describes benzoxazinone non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors for the treatment of HIV. U.S. 5,519,021 describe non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors which are benzoxazinones of the formula:



wherein X is a halogen, Z may be O.

EP 0,530,994 and WO 93/04047 describe HIV reverse transcriptase inhibitors which are quinazolinones of the formula (A):



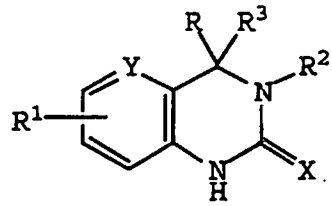
(A)

wherein G is a variety of groups, R^3 and R^4 may be H, Z may be O, R^2 may be unsubstituted alkyl, unsubstituted alkenyl, unsubstituted alkynyl, unsubstituted cycloalkyl, unsubstituted heterocycle, and optionally substituted aryl, and R^1 may be a variety of groups including substituted alkyl.

WO 95/12583 also describes HIV reverse transcriptase inhibitors of formula A. In this publication, G is a variety of groups, R^3 and R^4 may be H, Z may be O, R^2 is substituted alkenyl or substituted alkynyl, and R^1 is cycloalkyl, alkynyl, alkenyl, or cyano. WO 95/13273 illustrates the asymmetric synthesis of one of the compounds of WO 95/12583, (S)-(-)-6-chloro-4-cyclopropyl-3,4-dihydro-4((2-pyridy)ethynyl)-2(1H)-quinazolinone.

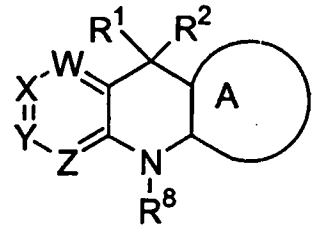
Synthetic procedures for making quinazolinones like those described above are detailed in the following references: Houpis et al., *Tetr. Lett.* **1994**, *35(37)*, 6811-6814; Tucker et al., *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2437-2444; and, Huffman et al., *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1590-1594.

DE 4,320,347 illustrates quinazolinones of the formula:



wherein R is a phenyl, carbocyclic ring, or a heterocyclic ring. Compounds of this sort are not considered to be part of the present invention.

WO 01/29037 describes HIV reverse transcriptase inhibitors of the formula :



wherein the A ring is a heteroaryl ring containing one or two nitrogen atoms.

Even with the current success of reverse transcriptase inhibitors, it has been found that HIV patients can become resistant to a given inhibitor. Thus, there is an important need to develop additional inhibitors to further combat HIV infection.

SUMMARY OF THE INVENTION

Accordingly, the present invention provides novel reverse transcriptase inhibitors.

The present invention provides a novel method for treating HIV infection which comprises administering to a host in need of such treatment a therapeutically effective amount of at least one of the compounds of the present invention, including a pharmaceutically acceptable salt form thereof.

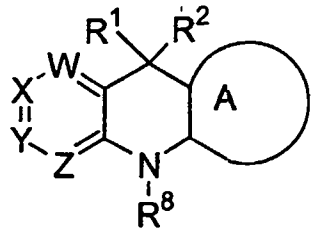
The present invention provides a novel method for treating HIV infection which comprises administering to a host in need thereof a therapeutically effective combination of (a) one of the compounds of the present invention and (b) one or more compounds selected from the group consisting of HIV reverse transcriptase inhibitors and HIV protease inhibitors.

The present invention provides pharmaceutical compositions with reverse transcriptase inhibiting activity comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a therapeutically effective amount of at least one of the compounds of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt form thereof.

The present invention provides novel tricyclic pyrimidone compounds for use in therapy.

The present invention provides the use of novel tricyclic pyrimidone compounds for the manufacture of a medicament for the treatment of HIV infection.

These and other aspects of the invention, which will become apparent during the following detailed description, have been achieved by the inventors' discovery that compounds of formula (I):

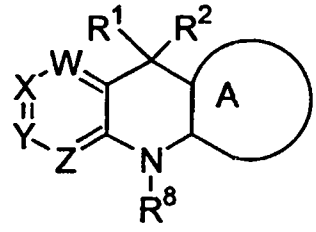


(I)

wherein ring A, R^1, R^2, R^8, A, W, X, Y, and Z are defined below, including any stereoisomeric form, mixtures of stereoisomeric forms, complexes, prodrug forms or pharmaceutically acceptable salt forms thereof, are effective reverse transcriptase inhibitors.

DETAILED DESCRIPTION OF EMBODIMENTS

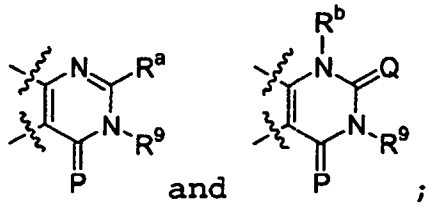
[1] Thus, in an embodiment, the present invention provides a novel compound of formula (I):



(I)

or a stereoisomeric form or mixture of stereoisomeric forms or a pharmaceutically acceptable salt form thereof, wherein:

A is a ring selected from:



;

P is O or S;

Q is O or NH;

R^a is selected from H, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, C_{1-4} alkynyl, OH, C_{1-4} alkyl-O-, C_{1-4} alkyl-NH-, and NH_2;

R^b is selected from H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, and C_{1-4} alkynyl;

W is N or CR^3;

X is N or CR^{3a};

Y is N or CR^{3b};

Z is N or CR^{3c};

provided that if two of W, X, Y, and Z are N, then the remaining are other than N;

R^1 is selected from the group cyclopropyl, hydroxymethyl, CN, and C_{1-4} alkyl substituted with 0-9 halogen;

R^2 is selected from the group methyl substituted with 0-3 R^{3f}, C_{1-6} alkyl substituted with 0-2 R^4, C_{2-6} haloalkyl, C_{2-5} alkenyl substituted with 0-2 R^4, C_{2-5} alkynyl substituted with 0-1 R^4, C_{3-6} cycloalkyl substituted with 0-2 R^{3d}, phenyl substituted with 0-2 R^{3d}, and 3-6 membered heterocyclic system containing 1-3 heteroatoms selected from the group O, N, and S, substituted with 0-2 R^{3d};

R^3 is selected from the group H, C_{1-4} alkyl, -OH, C_{1-4} alkoxy, OCF_3, CF_3, F, Cl, Br, I, $-(CH_2)_tNR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-(CH_2)_tNHC(O)R^7$, $-(CH_2)_tNHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$, $-S-C_{1-4}$alkyl, $-S(O)C_{1-4}$alkyl, $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, $-SO_2NR^5R^{5a}$, and a 5-6 membered heteroaromatic ring

containing 1-4 heteroatoms selected from the group O, N, and S;

R^{3a} is selected from the group H, C_{1-4} alkyl, -OH, C_{1-4} alkoxy, OCF_3, CF_3, F, Cl, Br, I, $-(CH_2)_tNR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-(CH_2)_tNHC(O)R^7$, $-(CH_2)_tNHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$, $-S-C_{1-4}$alkyl, $-S(O)C_{1-4}$alkyl, $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, $-SO_2NR^5R^{5a}$, and a 5-6 membered heteroaromatic ring containing 1-4 heteroatoms selected from the group O, N, and S;

alternatively, R^3 and R^{3a} together form $-OCH_2O-$;

R^{3b} is selected from the group H, C_{1-4} alkyl, -OH, C_{1-4} alkoxy, OCF_3, F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$, and $-SO_2NR^5R^{5a}$;

alternatively, R^{3a} and R^{3b} together form $-OCH_2O-$;

R^{3c} is selected from the group H, C_{1-4} alkyl, -OH, C_{1-4} alkoxy, OCF_3, F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$, and $-SO_2NR^5R^{5a}$;

alternatively, R^{3b} and R^{3c} together form $-OCH_2O-$;

R^{3d}, at each occurrence, is independently selected from the group H, C_{1-4} alkyl, -OH, C_{1-4} alkoxy, OCF_3, F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$, and $-SO_2NR^5R^{5a}$;

R^{3e}, at each occurrence, is independently selected from the group H, C_{1-4} alkyl, -OH, C_{1-4} alkoxy, OCF_3, F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$, and $-SO_2NR^5R^{5a}$;

R^{3f}, at each occurrence, is independently selected from the group H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkyl, CN, -OH, -O-R^{11}, OCF_3, -O(CO)-R^{13}, -OS(O)$_2$$C_{1-4}$alkyl, -$NR^{12}R^{12a}$, -C(O)$R^{13}$; -NHC(O)$R^{13}$, -$SR^{11}$, -S(O)$R^{11}$, -S(O)$_2$$R^{11}$, -$NHSO_2R^{10}$, and -$SO_2NR^{12}R^{12a}$;

R^4 is selected from the group H, F, Cl, Br, I, C_{1-6} alkyl substituted with 0-2 R^{3e}, C_{3-10} carbocycle substituted with 0-2 R^{3e}, phenyl substituted with 0-5 R^{3e}, and a 5-10 membered heterocyclic system containing 1-3 heteroatoms selected from the group O, N, and S, substituted with 0-2 R^{3e};

R^5 and R^{5a} are independently selected from the group H and C_{1-4} alkyl;

alternatively, R^5 and R^{5a}, together with the nitrogen to which they are attached, combine to form a 5-6 membered ring containing 0-1 O or N atoms;

R^6 is selected from the group H, OH, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, and NR^5R^{5a};

R^7 is selected from the group H, C_{1-3} alkyl and C_{1-3} alkoxy;

R^8 is selected from the group H, (C_{1-6} alkyl)carbonyl, C_{1-6} alkoxy, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, C_{6-10} aryloxy, (C_{6-10} aryl)oxycarbonyl, (C_{6-10} aryl)methylcarbonyl, (C_{1-4} alkyl)carbonyloxy(C_{1-4} alkoxy)carbonyl, C_{6-10} arylcarbonyloxy(C_{1-4} alkoxy)carbonyl, C_{1-6} alkylaminocarbonyl, phenylaminocarbonyl, phenyl(C_{1-4} alkoxy)carbonyl, and NR^5R^{5a}(C_{1-6} alkyl)carbonyl;

R^9 is selected from H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, C_{1-4} alkynyl, (C_{1-6} alkyl)carbonyl, C_{1-6} alkoxy, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, C_{6-10} aryloxy, (C_{6-10} aryl)oxycarbonyl, (C_{6-10} aryl)methylcarbonyl, (C_{1-4} alkyl)carbonyloxy(C_{1-4} alkoxy)carbonyl, C_{6-10} arylcarbonyloxy(C_{1-4} alkoxy)carbonyl, C_{1-6} alkylaminocarbonyl, phenylaminocarbonyl, phenyl(C_{1-4} alkoxy)carbonyl, and NR^5R^{5a}(C_{1-6} alkyl)carbonyl;

R^{10} is selected from the group C_{1-4} alkyl and phenyl;

R^{11} is selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkyl substituted with C_{3-6}cycloalkyl substituted with 0-2 R^{3e}, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} carbocycle substituted with 0-2 R^{3e};

R^{12} and R^{12a} are independently selected from H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl substituted with C_{3-6}cycloalkyl substituted with 0-2 R^{3e}, and C_{3-6} carbocycle substituted with 0-2 R^{3e};

alternatively, R^{12} and R^{12a} can join to form 4-7 membered heterocyclic ring;

R^{13} is selected from the group H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, -O-C_{2-6} alkenyl, -O-C_{2-6} alkynyl, $NR^{12}R^{12a}$, C_{3-6}carbocycle, and -O-C_{3-6}carbocycle; and

t is selected from 0 and 1.

[2] In another embodiment, the present invention provides compounds of formula (I), wherein:

R^2 is selected from the group methyl substituted with 0-3 R^{3f}, C_{1-5} alkyl substituted with 0-2 R^4, C_{2-5} alkenyl substituted with 0-2 R^4, C_{2-5} alkynyl substituted with 0-1 R^4, C_{3-6} cycloalkyl substituted with 0-2 R^{3d}, and phenyl substituted with 0-2 R^{3d}, and 3-6 membered heterocyclic system containing 1-3 heteroatoms selected from the group O, N, and S, substituted with 0-2 R^{3d}, wherein the heterocyclic system is selected from 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-furanyl, 3-furanyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-oxazolyl, 2-thiazolyl, 4-isoxazolyl, 2-imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,3-dioxolanyl, and 1,3-dioxanyl;

R^3 and R^{3a}, at each occurrence, are independently selected from the group H, C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, F, Cl, Br, I, NR^5R^{5a}, NO_2, -CN, $C(O)R^6$, $NHC(O)R^7$, $NHC(O)NR^5R^{5a}$, and a 5-6 membered heteroaromatic ring containing 1-4 heteroatoms selected from the group O, N, and S;

alternatively, R^3 and R^{3a} together form $-OCH_2O-$;

R^{3b} and R^{3c}, at each occurrence, are independently selected from the group H, C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, F, Cl, Br, I, NR^5R^{5a}, NO_2, -CN, $C(O)R^6$, $NHC(O)R^7$, and $NHC(O)NR^5R^{5a}$;

alternatively, R^{3a} and R^{3b} together form $-OCH_2O-$;

R^4 is selected from the group H, Cl, F, C_{1-4} alkyl substituted with 0-2 R^{3e}, C_{3-6} carbocycle substituted with 0-2 R^{3e}, phenyl substituted with 0-5 R^{3e}, and a 5-6 membered heterocyclic system containing 1-3 heteroatoms selected from the group O, N, and S, substituted with 0-2 R^{3e};

R^5 and R^{5a} are independently selected from the group H, CH_3 and C_2H_5;

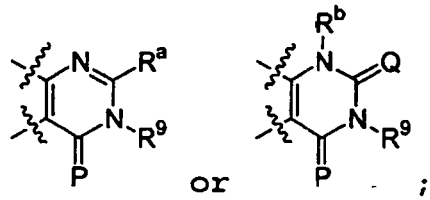
R^6 is selected from the group H, OH, CH_3, C_2H_5, OCH_3, OC_2H_5, and NR^5R^{5a}; and

R^7 is selected from the group CH_3, C_2H_5, $CH(CH_3)_2$, OCH_3, OC_2H_5, and $OCH(CH_3)_2$.

[3] In another embodiment, the present invention provides compounds of formula (I), wherein:

P is O;

Ring A is:



;

R^a, at each occurrence, is selected from H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl-NH-, NH_2;

R^c is selected from H and methyl;

W is CR^3;

X is CR^{3a};

Y is CR^{3b};

Z is CR^{3c};

R^2 is selected from the group methyl substituted with 0-3 R^{3f}, C_{1-3} alkyl substituted with 0-2 R^4, C_{2-3} alkenyl substituted with 0-2 R^4, C_{2-3} alkynyl substituted with 0-1 R^4, and C_{3-6} cycloalkyl substituted with 0-2 R^{3d};

R^3, R^{3a}, R^{3b}, and R^{3c}, at each occurrence, are independently selected from the group H, C_{1-3} alkyl, OH, C_{1-3} alkoxy, F, Cl, Br, I, NR^5R^{5a}, NO_2, -CN, $C(O)R^6$, $NHC(O)R^7$, and $NHC(O)NR^5R^{5a}$;

alternatively, R^3 and R^{3a} together form $-OCH_2O-$;

R^{3e}, at each occurrence, is independently selected from the group H, C_{1-4} alkyl, -OH, C_{1-4} alkoxy, OCF_3, F, Cl, $-NR^5R^{5a}$, $-C(O)R^6$, and $-SO_2NR^5R^{5a}$;

R^{3f}, at each occurrence, is independently selected from the group H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkyl, CN, -OH, $-O-R^{11}$, $-O(CO)-R^{13}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, and $-NR^{12}R^{12a}$;

R^4 is selected from the group H, Cl, F, C_{1-4} alkyl substituted with 0-1 R^{3e}, C_{3-5} carbocycle substituted with 0-2 R^{3e}, phenyl substituted with 0-2 R^{3e}, and a 5-6 membered heterocyclic system containing 1-3 heteroatoms selected from the group O, N, and S, substituted with 0-1 R^{3e}, wherein the heterocyclic system is selected from 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-furanyl, 3-furanyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-oxazolyl, 2-thiazolyl, 4-isoxazolyl, 2-imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,3-dioxolanyl, and 1,3-dioxanyl;

R^5 and R^{5a} are independently selected from the group H, CH_3 and C_2H_5;

R^6 is selected from the group H, OH, CH_3, C_2H_5, OCH_3, OC_2H_5, and NR^5R^{5a};

R^7 is selected from the group CH_3, C_2H_5, OCH_3, and OC_2H_5;

R^8 is H;

R^9 is H, methyl, ethyl, propyl, and i-propyl;

R^{11} is selected from methyl, ethyl, propyl, i-propyl, butyl, i-butyl, t-butyl, and C_{3-6} carbocycle substituted with 0-2 R^{3e} wherein the C_{3-6} carbocycle is selected from cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and phenyl; and

R^{12} and R^{12a} are independently selected from H, methyl, ethyl, propyl, i-propyl, butyl, i-butyl, t-butyl, and C_{3-6} carbocycle substituted with 0-2 R^{3e} wherein the C_{3-6} carbocycle is selected from cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and phenyl.

[4] In another embodiment, the present invention provides compounds of formula (I), wherein:

R^2 is selected from the group methyl substituted with 0-3 R^{3f}, C_{1-3} alkyl substituted with 1 R^4, C_{2-3} alkenyl substituted with 1 R^4, and C_{2-3} alkynyl substituted with 1 R^4;

R^3, R^{3a}, R^{3b}, and R^{3c}, at each occurrence, are independently selected from the group H, C_{1-3} alkyl, OH, C_{1-3} alkoxy, F, Cl, NR^5R^{5a}, NO_2, -CN, $C(O)R^6$, $NHC(O)R^7$, and $NHC(O)NR^5R^{5a}$;

alternatively, R^3 and R^{3a} together form $-OCH_2O-$;

R^{3e}, at each occurrence, is independently selected from the group CH_3, -OH, OCH_3, OCF_3, F, Cl, and $-NR^5R^{5a}$;

R^{3f}, at each occurrence, is independently selected from the group H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkyl, -OH, CN, $-O-R^{11}$, $-O(CO)-R^{13}$, and $-NR^{12}R^{12a}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, and $-OS(O)_2$methyl;

R^4 is selected from the group H, Cl, F, CH_3, CH_2CH_3, cyclopropyl substituted with 0-1 R^{3e}, 1-methyl-cyclopropyl substituted with 0-1 R^{3e}, cyclobutyl substituted with 0-1 R^{3e}, phenyl substituted with 0-2 R^{3e}, and a 5-6 membered heterocyclic system containing 1-3 heteroatoms selected from the group O, N, and S, substituted with 0-1 R^{3e}, wherein the heterocyclic system is selected from the group 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,3-dioxolanyl, and 1,3-dioxanyl;

R^5 and R^{5a} are independently selected from the group H, CH_3 and C_2H_5;

R^6 is selected from the group H, OH, CH_3, C_2H_5, OCH_3, OC_2H_5, and NR^5R^{5a};

R^7 is selected from the group CH_3, C_2H_5, OCH_3, and OC_2H_5; and

R^9 is selected from H and methyl.

[5] In another embodiment, the present invention provides compounds of formula (I), wherein:

R^2 is selected from the group methyl substituted with 0-2 R^{3f}, methyl substituted with 0-2 R^4, ethyl substituted

with 0-2 R^4, propyl substituted with 0-2 R^4, ethenyl substituted with 0-2 R^4, 1-propenyl substituted with 0-2 R^4, 2-propenyl substituted with 0-2 R^4, ethynyl substituted with 0-2 R^4, 1-propynyl substituted with 0-2 R^4, 2-propynyl substituted with 0-2 R^4, and cyclopropyl substituted with 0-1 R^{3d};

R^{3e}, at each occurrence, is independently selected from the group CH_3, -OH, OCH_3, OCF_3, F, Cl, and $-NR^5R^{5a}$;

R^4 is selected from the group H, Cl, F, CH_3, CH_2CH_3, cyclopropyl substituted with 0-1 R^{3e}, 1-methyl-cyclopropyl substituted with 0-1 R^{3e}, cyclobutyl substituted with 0-1 R^{3e}, phenyl substituted with 0-2 R^{3e}, and a 5-6 membered heterocyclic system containing 1-3 heteroatoms selected from the group O, N, and S, substituted with 0-1 R^{3e}, wherein the heterocyclic system is selected from the group 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,3-dioxolanyl, and 1,3-dioxanyl ;

R^5 and R^{5a} are independently selected from the group H, CH_3 and C_2H_5;

R^6 is selected from the group H, OH, CH_3, C_2H_5, OCH_3, OC_2H_5, and NR^5R^{5a};

R^7 is selected from the group CH_3, C_2H_5, OCH_3, and OC_2H_5;

R^8 is H.

[6] In another embodiment, the present invention provides compounds of formula (I), wherein:

R^1 is selected from methyl, ethyl, propyl, i-propyl, butyl, cyclopropyl, CF_3, CF_2CH_3, CN, and hydroxymethyl;

R^2 is selected from the group methyl substituted with 0-2 R^{3f}, methyl substituted with 0-2 R^4, ethyl substituted with 0-2 R^4, propyl substituted with 0-1 R^4, ethenyl substituted with 0-2 R^4, 1-propenyl substituted with 0-2 R^4, 2-propenyl substituted with 0-2 R^4, ethynyl substituted with 0-2 R^4, 1-propynyl substituted with 0-2 R^4;

R^3, R^{3b}, and R^{3c} are H;

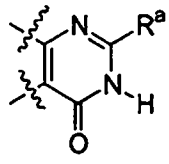
R^{3e} is CH_3;

R^{3f}, at each occurrence, is independently selected from the group H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkyl, CN, -OH, $-O-R^{11}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, and $-NR^{12}R^{12a}$;

R^4 is selected from the group H, cyclopropyl substituted with 0-1 R^{3e}, and a 5-6 membered heterocyclic system containing 1-3 heteroatoms selected from the group O, N, and S, substituted with 0-1 R^{3e}, wherein the heterocyclic system is selected from the group 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,3-dioxolanyl, and 1,3-dioxanyl;

R^{12} and R^{12a} are independently selected from H, methyl, ethyl, propyl, and i-propyl, and C_{3-6} carbocycle substituted with 0-2 R^{3e} wherein the C_{3-6} carbocycle is selected from cyclopropyl.

[7] In another embodiment, the present invention provides compounds of formula (I), wherein:

ring A is  ;

R^a is H, methyl, ethyl, propyl, and i-propyl;

R^1 is CF_3;

R^2 is selected from methyl substituted with 0-1 R^{3f}, ethyl, propyl, i-propyl, and butyl;

W is CH;

X is CR^{3a};

Y is CH;

Z is CH;

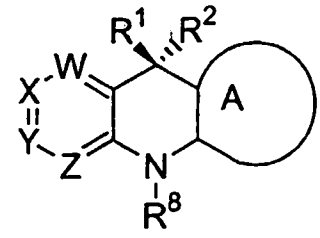
R^{3a} is selected from H, F, Cl, Br, and CN;

R^{3f} is $-O-R^{11}$;

R^8 is H; and

R^{11} is selected from methyl, ethyl, propyl, i-propyl, butyl, s-butyl, i-butyl, and t-butyl.

[8] In another embodimnet, compounds of the present invention are those compounds wherein the compound is of formula (Ic):



(Ic).

[8] In another embodiment, compounds of the present invention include compounds of formula (I) wherein the compound of formula (I) is selected from is selected from:

10-Butyl-8-chloro-10-(trifluoromethyl)-5,10-dihydropyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one;

10-Butyl-8-cyano-10-(trifluoromethyl)-5,10-dihydropyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one;

8-Chloro-10-(isopropoxymethyl)-10-(trifluoromethyl)-5,10-dihydropyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one;

8-Cyano-10-(isopropoxymethyl)-10-(trifluoromethyl)-5,10-dihydropyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one;

10-Butyl-8-chloro-2-methyl-10-(trifluoromethyl)-5,10-dihydropyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one;

8-Chloro-10-(isopropoxymethyl)-2-methyl-10-(trifluoromethyl)-5,10-dihydropyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one;

8-Cyano-10-(isopropoxymethyl)-2-methyl-10-(trifluoromethyl)-5,10-dihydropyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one;

8-Chloro-10-(2-cyclopropylethyl)-10-(trifluoromethyl)-5,10-dihydropyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one;

8-Cyano-10-(2-cyclopropylethyl)-10-(trifluoromethyl)-5,10-dihydropyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one; and

10-(4-Bromobenzyl)-8-chloro-10-(trifluoromethyl)-5,10-dihydropyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one.

The present invention also provides a novel pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt form thereof

The compositions and methods of use comprising the compounds of the present invention include compositions and methods of use comprising the compounds of the present invention and stereoisomeric forms thereof, mixtures of stereoisomeric forms thereof, complexes thereof, crystalline forms thereof, prodrug forms thereof and pharmaceutically acceptable salt forms thereof

In another embodiment, the present invention provides a novel method for treating HIV infection which comprises administering to a host in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt form thereof

In another embodiment, the present invention provides a novel method of treating HIV infection which comprises administering, in combination, to a host in need thereof a therapeutically effective amount of:

(a) a compound of formula (I); and

(b) at least one compound selected from the group consisting of HIV reverse transcriptase inhibitors and HIV protease inhibitors.

In another embodiment, the present invention provides a novel method of treating HIV infection which comprises administering, in combination, to a host in need thereof a therapeutically effective amount of:

(a) a compound of formula (I); and

(b) at least one compound selected from the group consisting of HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV protease inhibitors, CCR-5 inhibitors, and fusion inhibitors.

In another embodiment reverse transcriptase inhibitors useful in the above method of treating HIV infection are selected from the group AZT, ddC, ddI, d4T, 3TC, delavirdine, efavirenz, nevirapine, Ro 18,893, trovirdine, MKC-442, HBY 097, HBY1293, GW867, ACT, UC-781, UC-782, RD4-2025, MEN 10979, AG1549 (S1153), TMC-120, TMC-125, Calanolide A, and PMPA. Protease inhibitors useful in the above method of treating HIV infection are selected from the group saquinavir, ritonavir, indinavir, amprenavir, nelfinavir, palinavir, BMS-232623, GS3333, KNI-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, VX-175, MK-944, and VX-478, the CCR-5 inhibitor is selected from TAK-779 (Takeda), SC-351125 (SCH-C, Schering) and SCH-D (Schering), and the fusion inhibitor is selected from T-20 amd T1249.

In another embodiment, the reverse transcriptase inhibitor is selected from the group AZT, efavirenz, and 3TC and the protease inhibitor is selected from the group saquinavir, ritonavir, nelfinavir, and indinavir.

In another embodiment, the reverse transcriptase inhibitor is AZT.

In another embodiment, the protease inhibitor is indinavir.

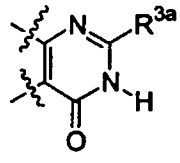
In another embodiment, the present invention provides a pharmaceutical kit useful for the treatment of HIV infection, which comprises a therapeutically effective amount of:

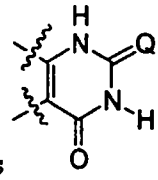
(a) a compound of formula (I); and,

(b) at least one compound selected from the group consisting of HIV reverse transcriptase inhibitors and HIV protease inhibitors, in one or more sterile containers.

In another embodiment, the present invention provides novel tricyclic 2-pyrimidone compounds for use in therapy.

In another embodiment, the present invention provides the use of novel tricyclic 2-pyrimidone compounds for the manufacture of a medicament for the treatment of HIV infection.

In another embodiment, the present invention provides that Ring A is  .

In another embodiment, the present invention provides that Ring A is  .

In another embodiment, the present invention provides that R^1 is selected from CF_3, CF_2CH_3, and CHF_2.

In another embodiment, the present invention provides that R^1 is CF_3.

In another embodiment, the present invention provides that R^1 is selected from the group CF_3, C_2F_5, CF_2CH_3, CHF_2, CH_2F and cyclopropyl.

In another embodiment, the present invention provides that R^1 is methyl substituted with 0-3 R^{3f}, and C_{2-5} alkyl substituted with 0-2 R^4, wherein the C_{2-5} alkyl is selected from ethyl, propyl, i-propyl and butyl.

In another embodiment, the present invention provides that R^1 is CN and hydroxymethyl.

In another embodiment, the present invention provides that R^2 is selected from the group methyl substituted with 0-3 R^{3f}, C_{1-5} alkyl substituted with 0-2 R^4, C_{2-5} alkenyl substituted with 0-2 R^4, C_{2-5} alkynyl substituted with 0-1 R^4, C_{3-6} cycloalkyl substituted with 0-2 R^{3d}, and phenyl substituted with 0-2 R^{3d}, and 3-6 membered heterocyclic system containing 1-3 heteroatoms selected from the group O, N, and S, substituted with 0-2 R^{3d}, wherein the heterocyclic system is selected from 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-furanyl, 3-furanyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-oxazolyl, 2-thiazolyl, 4-isoxazolyl, 2-imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,3-dioxolanyl, and 1,3-dioxanyl.

In another embodiment, the present invention provides that R^2 is selected from the group methyl substituted with 0-3 R^{3f}, C_{1-3} alkyl substituted with 0-2 R^4, C_{2-3} alkenyl substituted with 0-2 R^4, C_{2-3} alkynyl substituted with 0-1 R^4, and C_{3-6} cycloalkyl substituted with 0-2 R^{3d}.

In another embodiment, the present invention provides that R^2 is selected from the group methyl substituted with 0-3 R^{3f}, C_{1-3} alkyl substituted with 1 R^4, C_{2-3} alkenyl

substituted with 1 R^4, and C_{2-3} alkynyl substituted with 1 R^4.

In another embodiment, the present invention provides that R^2 is selected from the group methyl substituted with 0-2 R^{3f}, methyl substituted with 0-2 R^4, ethyl substituted with 0-2 R^4, propyl substituted with 0-2 R^4, ethenyl substituted with 0-2 R^4, 1-propenyl substituted with 0-2 R^4, 2-propenyl substituted with 0-2 R^4, ethynyl substituted with 0-2 R^4, 1-propynyl substituted with 0-2 R^4, 2-propynyl substituted with 0-2 R^4, and cyclopropyl substituted with 0-1 R^{3d}.

In another embodiment, the present invention provides that R^2 is selected from the group methyl substituted with 0-2 R^{3f}, methyl substituted with 0-2 R^4, ethyl substituted with 0-2 R^4, propyl substituted with 0-1 R^4, ethenyl substituted with 0-2 R^4, 1-propenyl substituted with 0-2 R^4, 2-propenyl substituted with 0-2 R^4, ethynyl substituted with 0-2 R^4, 1-propynyl substituted with 0-2 R^4.

In another embodiment, R^2 is selected from the group methyl substituted with 0-2 R^{3f}, methyl substituted with 0-2 R^4, and ethyl substituted with 0-2 R^4.

In another embodiment, the present invention provides that R^{3f}, at each occurrence, is independently selected from the group H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkyl, CN, -OH, $-O-R^{11}$, $-O(CO)-R^{13}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, and $-NR^{12}R^{12a}$.

In another embodiment, the present invention provides that R^{3f}, at each occurrence, is independently selected from the group H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkyl, -OH, CN, $-O-R^{11}$, $-O(CO)-R^{13}$, and $-NR^{12}R^{12a}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, and $-OS(O)_2$methyl.

In another embodiment, the present invention provides that R^{3f}, at each occurrence, is independently selected from the group H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkyl, CN, -OH, -O-R^{11}, -SR^{11}, -S(O)R^{11}, -$S(O)_2R^{11}$, and -$NR^{12}R^{12a}$.

In another embodiment, the present invention provides that R^{3f}, at each occurrence, is independently selected from the group H, F, Cl, Br, I, and -O-R^{11}.

In another embodiment, the present invention provides that R^4 is selected from the group H, Cl, F, C_{1-4} alkyl substituted with 0-2 R^{3e}, C_{3-6} carbocycle substituted with 0-2 R^{3e}, phenyl substituted with 0-5 R^{3e}, and a 5-6 membered heterocyclic system containing 1-3 heteroatoms selected from the group O, N, and S, substituted with 0-2 R^{3e}.

In another embodiment, the present invention provides that R^4 is selected from the group H, Cl, F, C_{1-4} alkyl substituted with 0-1 R^{3e}, C_{3-5} carbocycle substituted with 0-2 R^{3e}, phenyl substituted with 0-2 R^{3e}, and a 5-6 membered heterocyclic system containing 1-3 heteroatoms selected from the group O, N, and S, substituted with 0-1 R^{3e}, wherein the heterocyclic system is selected from 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-furanyl, 3-furanyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-oxazolyl, 2-thiazolyl, 4-isoxazolyl, 2-imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,3-dioxolanyl, and 1,3-dioxanyl.

In another embodiment, the present invention provides that R^4 is selected from the group H, Cl, F, CH_3, CH_2CH_3, cyclopropyl substituted with 0-1 R^{3e}, 1-methyl-cyclopropyl substituted with 0-1 R^{3e}, cyclobutyl substituted with 0-1 R^{3e}, phenyl substituted with 0-2 R^{3e}, and a 5-6 membered heterocyclic system containing 1-3 heteroatoms selected from the group O, N, and S, substituted with 0-1 R^{3e}, wherein the

heterocyclic system is selected from the group 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,3-dioxolanyl, and 1,3-dioxanyl.

In another embodiment, the present invention provides that R^4 is selected from the group H, Cl, F, CH_3, CH_2CH_3, cyclopropyl substituted with 0-1 R^{3e}, 1-methyl-cyclopropyl substituted with 0-1 R^{3e}, cyclobutyl substituted with 0-1 R^{3e}, phenyl substituted with 0-2 R^{3e}, and a 5-6 membered heterocyclic system containing 1-3 heteroatoms selected from the group O, N, and S, substituted with 0-1 R^{3e}, wherein the heterocyclic system is selected from the group 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,3-dioxolanyl, and 1,3-dioxanyl.

In another embodiment, the present invention provides that R^8 is H.

In another embodiment, the present invention provides that R^9 is selected from H, methyl, ethyl, propyl, and i-propyl.

In another embodiment, the present invention provides that R^9 is H.

In another embodiment, the present invention provides that R^{11} is selected from methyl, ethyl, propyl, i-propyl, butyl, i-butyl, t-butyl, and C_{3-6} carbocycle substituted with 0-2 R^{3e} wherein the C_{3-6} carbocycle is selected from cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and phenyl.

In another embodiment, the present invention provides that R^{12} and R^{12a} are independently selected from H, methyl, ethyl, propyl, i-propyl, butyl, i-butyl, t-butyl, and C_{3-6} carbocycle substituted with 0-2 R^{3e} wherein the C_{3-6}

carbocycle is selected from cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and phenyl.

In another embodiment, the present invention provides that W is CR^3; X is CR^{3a}; Y is CR^{3b}; and Z is CR^{3c}.

In another embodiment, the present invention provides that W is CH; X is CR^{3a}; Y is CH; and Z is CH.

In another embodiment, the present invention provides that W is CR^3; X is CR^{3a}; Y is CR^{3b}; and Z is N or CR^{3c}.

In another embodiment, the present invention provides that W is CR^3; X is CR^{3a}; Y is N or CR^{3b}; and Z is N or CR^{3c}.

In another embodiment, the present invention provides that W is CR^3; X is N or CR^{3a}; Y is CR^{3b}; and Z is N or CR^{3c}.

In another embodiment, the present invention provides that W is N or CR^3; X is CR^{3a}; Y is CR^{3b}; and Z is N or CR^{3c}.

The invention may be embodied in other specific forms without departing from the spirit or essential attributes thereof. This invention also encompasses all combinations of aspects of the invention noted herein. It is understood that any and all embodiments of the present invention may be taken in conjunction with any other embodiment to describe additional embodiments of the present invention. Furthermore, any elements of an embodiment are meant to be combined with any and all other elements from any of the embodiments to describe additional embodiments.

DEFINITIONS

It will be appreciated that the compounds of the present invention contain an asymmetrically substituted carbon atom, and may be isolated in optically active or racemic forms. It is well known in the art how to prepare optically active forms, such as by resolution of racemic forms or by synthesis, from optically active starting materials. All chiral, diastereomeric, racemic forms and all geometric isomeric forms of a structure are intended, unless the specific stereochemistry or isomer form is specifically indicated. All tautomers of shown or described compounds are also considered to be part of the present invention.

As used herein, the term "tricyclic 2-pyrimidones" is intended to include the compounds 5,10-dihydropyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one which are represented by the compounds of Formula I.

The present invention is intended to include all isotopes of atoms occurring on the present compounds. Isotopes include those atoms having the same atomic number but different mass numbers. By way of general example and without limitation, isotopes of hydrogen include tritium and deuterium. Isotopes of carbon include C-13 and C-14.

The term "substituted," as used herein, means that any one or more hydrogens on the designated atom or ring is replaced with a selection from the indicated group, provided that the atom's, or the ring atom's, normal valency is not exceeded, and that the substitution results in a stable compound. When a substituent is keto (i.e., =O), then 2 hydrogens on the atom are replaced. When a ring system (e.g., carbocyclic or heterocyclic) is said to be substituted with a carbonyl group or a double bond, it is intended that the carbonyl group or double bond be part (i.e., within) of the ring.

When any variable (e.g., R^C) occurs more than one time in any constituent or formula for a compound, its definition at each occurrence is independent of its definition at every

other occurrence. Thus, for example, if a group is shown to be substituted with 0-2 R^4, then said group may optionally be substituted with up to two R^4 groups and R^4 at each occurrence is selected independently from the definition of R^4. Also, combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds.

When a bond to a substituent is shown to cross a bond connecting two atoms in a ring, then such substituent may be bonded to any atom on the ring. When a substituent is listed without indicating the atom via which such substituent is bonded to the rest of the compound of a given formula, then such substituent may be bonded via any atom in such substituent. Combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds.

As used herein, the following terms and expressions have the indicated meanings.

As used herein, "alkyl" is intended to include both branched and straight-chain saturated aliphatic hydrocarbon groups having the specified number of carbon atoms. By way of illustration, the term "C_{1-10} alkyl" or "C_1-C_{10} alkyl" is intended to include C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, and C_{10} alkyl groups. "C_{1-4} alkyl" is intended to include C_1, C_2, C_3, and C_4 alkyl groups. Examples of alkyl include, but are not limited to, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, s-butyl, t-butyl, n-pentyl, and s-pentyl. "Haloalkyl" is intended to include both branched and straight-chain saturated aliphatic hydrocarbon groups having the specified number of carbon atoms, substituted with 1 or more halogen (for example $-C_vF_w$ where v = 1 to 3 and w = 1 to (2v+1)). Examples of haloalkyl include, but are not limited to, trifluoromethyl, trichloromethyl, pentafluoroethyl, and pentachloroethyl. "Alkoxy" represents an alkyl group as defined above with the indicated number of carbon atoms attached through an oxygen bridge. C_{1-10} alkoxy, is intended

to include C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, and C_{10} alkoxy groups. Examples of alkoxy include, but are not limited to, methoxy, ethoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, s-butoxy, t-butoxy, n-pentoxy, and s-pentoxy. "Cycloalkyl" is intended to include saturated ring groups, such as cyclopropyl, cyclobutyl, or cyclopentyl. C_{3-7} cycloalkyl, is intended to include C_3, C_4, C_5, C_6, and C_7 cycloalkyl groups. "Alkenyl" is intended to include hydrocarbon chains of either a straight or branched configuration and one or more unsaturated carbon-carbon bonds which may occur in any stable point along the chain, such as ethenyl, propenyl and the like. C_{2-10} alkenyl, is intended to include C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, and C_{10} alkenyl groups. "Alkynyl" is intended to include hydrocarbon chains of either a straight or branched configuration and one or more triple carbon-carbon bonds which may occur in any stable point along the chain, such as ethynyl, propynyl and the like. C_{2-10} alkynyl, is intended to include C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, and C_{10} alkynyl groups.

"Halo" or "halogen" as used herein refers to fluoro, chloro, bromo and iodo. "Counterion" is used to represent a small, negatively charged species such as chloride, bromide, hydroxide, acetate, sulfate and the like.

As used herein, "aryl" or "aromatic residue" is intended to mean an aromatic moiety containing the specified number of carbon atoms, such as phenyl or naphthyl. As used herein, "carbocycle" or "carbocyclic residue" is intended to mean any stable 3, 4, 5, 6, or 7-membered monocyclic or bicyclic or 7, 8, 9, 10, 11, 12 or 13-membered bicyclic or tricyclic, any of which may be saturated, partially unsaturated, or aromatic. Examples of such carbocycles include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, adamantyl, cyclooctyl, [3.3.0]bicyclooctane, [4.3.0]bicyclononane, [4.4.0]bicyclodecane, [2.2.2]bicyclooctane, fluorenyl, phenyl, naphthyl, indanyl, adamantyl, or tetrahydronaphthyl.

As used herein, the term "heterocycle" or "heterocyclic system" is intended to mean a stable 5, 6, or 7-membered monocyclic or bicyclic or 7, 8, 9, or 10-membered bicyclic heterocyclic ring which is saturated partially unsaturated or unsaturated (aromatic), and which consists of carbon atoms and 1, 2, 3, or 4 heteroatoms independently selected from the group consisting of N, O and S and including any bicyclic group in which any of the above-defined heterocyclic rings is fused to a benzene ring. The nitrogen and sulfur heteroatoms may optionally be oxidized. An oxo group may be a substituent on a nitrogen heteroatom to form an N-oxide. The heterocyclic ring may be attached to its pendant group at any heteroatom or carbon atom that results in a stable structure. The heterocyclic rings described herein may be substituted on carbon or on a nitrogen atom if the resulting compound is stable. If specifically noted, a nitrogen in the heterocycle may optionally be quaternized. It is preferred that when the total number of S and O atoms in the heterocycle exceeds 1, then these heteroatoms are not adjacent to one another. It is preferred that the total number of S and O atoms in the heterocycle is not more than 1. As used herein, the term "aromatic heterocyclic system" is intended to mean a stable 5, 6, or 7-membered monocyclic or bicyclic or 7, 8, 9, or 10-membered bicyclic heterocyclic aromatic ring which consists of carbon atoms and 1, 2, 3, or 4 heteroatoms independently selected from the group consisting of N, O and S. It is preferred that the total number of S and O atoms in the aromatic heterocycle is not more than 1.

Examples of heterocycles include, but are not limited to, acridinyl, azocinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, benzimidazolinyl, carbazolyl, 4a*H*-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydroquinolinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxanyl, 2*H*,6*H*-1,5,2-dithiazinyl,

dihydrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofuran, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1*H*-indazolyl, indolenyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, isoxazolyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, pyrimidinyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, piperidonyl, 4-piperidonyl, piperonyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazole, pyridoimidazole, pyridothiazole, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4*H*-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, 6*H*-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thienyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thiophenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl, and xanthenyl. Also included are fused ring and spiro compounds containing, for example, the above heterocycles.

As used herein, "HIV reverse transcriptase inhibitor" is intended to refer to both nucleoside and non-nucleoside inhibitors of HIV reverse transcriptase (RT). Examples of nucleoside RT inhibitors include, but are not limited to, AZT, ddC, ddI, d4T, PMPA, and 3TC. Examples of non-nucleoside RT inhibitors include, but are no limited to, delavirdine (Pharmacia and Upjohn U90152S), efavirenz (DuPont), nevirapine (Boehringer Ingelheim), trovirdine (Lilly), MKC-442 (Triangle), HBY 097 (Hoechst), HBY1293 (Hoechst), GW867 (Glaxo Wellcome), ACT (Korean Research Institute), UC-781 (Rega Institute), UC-782 (Rega

Institute), RD4-2025 (Tosoh Co: Ltd.), MEN 10979 (Menarini Farmaceutici) AG1549 (S1153; Agouron), TMC-120, TMC-125, and Calanolide A.

As used herein, "HIV protease inhibitor" is intended to refer to compounds that inhibit HIV protease. Examples include, but are not limited, saquinavir (Roche, Ro31-8959), ritonavir (Abbott, ABT-538), indinavir (Merck, MK-639), amprenavir (Vertex/Glaxo Wellcome), nelfinavir (Agouron, AG-1343), palinavir (Boehringer Ingelheim), BMS-232623 (Bristol-Myers Squibb), GS3333 (Gilead Sciences), KNI-413 (Japan Energy), KNI-272 (Japan Energy), LG-71350 (LG Chemical), CGP-61755 (Ciba-Geigy), PD 173606 (Parke Davis), PD 177298 (Parke Davis), PD 178390 (Parke Davis), PD 178392 (Parke Davis), U-140690 (Pharmacia and Upjohn), tipranavir (Pharmacia and Upjohn, U-140690), DMP-450 (DuPont), AG-1776, VX-175, MK-944, VX-478 and ABT-378. Additional examples include the cyclic protease inhibitors disclosed in WO93/07128, WO 94/19329, WO 94/22840, and PCT Application Number US96/03426.

As used herein, "pharmaceutically acceptable salts" refer to derivatives of the disclosed compounds wherein the parent compound is modified by making acid or base salts thereof. Examples of pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to, mineral or organic acid salts of basic residues such as amines; alkali or organic salts of acidic residues such as carboxylic acids; and the like. The pharmaceutically acceptable salts include the conventional non-toxic salts or the quaternary ammonium salts of the parent compound formed, for example, from non-toxic inorganic or organic acids. For example, such conventional non-toxic salts include those derived from inorganic acids such as hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, sulfamic, phosphoric, nitric and the like; and the salts prepared from organic acids such as acetic, propionic, succinic, glycolic, stearic, lactic, malic, tartaric, citric, ascorbic, pamoic, maleic, hydroxymaleic, phenylacetic, glutamic, benzoic, salicylic, sulfanilic,

2-acetoxybenzoic, fumaric, toluenesulfonic, methanesulfonic, ethane disulfonic, oxalic, isethionic, and the like.

The pharmaceutically acceptable salts of the present invention can be synthesized from the parent compound which contains a basic or acidic moiety by conventional chemical methods. Generally, such salts can be prepared by reacting the free acid or base forms of these compounds with a stoichiometric amount of the appropriate base or acid in water or in an organic solvent, or in a mixture of the two; generally, nonaqueous media like ether, ethyl acetate, ethanol, isopropanol, or acetonitrile are preferred. Lists of suitable salts are found in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, the disclosure of which is hereby incorporated by reference.

The phrase "pharmaceutically acceptable" is employed herein to refer to those compounds, materials, compositions, and/or dosage forms which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of human beings and animals without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem or complication commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

Since prodrugs are known to enhance numerous desirable qualities of pharmaceuticals (e.g., solubility, bioavailability, manufacturing, etc.) the compounds of the present invention may be delivered in prodrug form. Thus, the present invention is intended to cover prodrugs of the presently claimed compounds, methods of delivering the same and compositions containing the same. "Prodrugs" are intended to include any covalently bonded carriers that release an active parent drug of the present invention *in vivo* when such prodrug is administered to a mammalian subject. Prodrugs the present invention are prepared by modifying functional groups present in the compound in such a way that the modifications are cleaved, either in routine manipulation or *in vivo*, to the parent compound. Prodrugs

include compounds of the present invention wherein a hydroxy, amino, or sulfhydryl group is bonded to any group that, when the prodrug of the present invention is administered to a mammalian subject, it cleaves to form a free hydroxyl, free amino, or free sulfhydryl group, respectively. Examples of prodrugs include, but are not limited to, acetate, formate and benzoate derivatives of alcohol and amine functional groups in the compounds of the present invention. Examples of prodrugs at R^8 and at R^9 are C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-4} alkoxycarbonyl, C_{6-10} aryloxy, C_{6-10} aryloxycarbonyl, C_{6-10} arylmethylcarbonyl, C_{1-4} alkylcarbonyloxy C_{1-4} alkoxycarbonyl, C_{6-10} arylcarbonyloxy C_{1-4} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylaminocarbonyl, phenylaminocarbonyl, and phenyl C_{1-4} alkoxycarbonyl.

"Stable compound" and "stable structure" are meant to indicate a compound that is sufficiently robust to survive isolation to a useful degree of purity from a reaction mixture, and formulation into an efficacious therapeutic agent. Only stable compounds are contemplated by the present invention.

"Therapeutically effective amount" is intended to include an amount of a compound of the present invention alone or an amount of the combination of compounds claimed or an amount of a compound of the present invention in combination with other active ingredients effective to inhibit HIV infection or treat the symptoms of HIV infection in a host. The combination of compounds may be a synergistic combination. Synergy, as described for example by Chou and Talalay, Adv. Enzyme Regul. 22:27-55 (1984), occurs when the effect (in this case, inhibition of HIV replication) of the compounds when administered in combination is greater than the additive effect of the compounds when administered alone as a single agent. In general, a synergistic effect is most clearly demonstrated at suboptimal concentrations of the compounds. Synergy can be in terms of lower cytotoxicity, increased antiviral

effect, or some other beneficial effect of the combination compared with the individual components.

As used herein, "treating" or "treatment" cover the treatment of a disease-state in a mammal, particularly in a human, and include: (a) preventing the disease-state from occurring in a mammal, in particular, when such mammal is predisposed to the disease-state but has not yet been diagnosed as having it; (b) inhibiting the disease-state, i.e., arresting it development; and/or (c) relieving the disease-state, i.e., causing regression of the disease state.

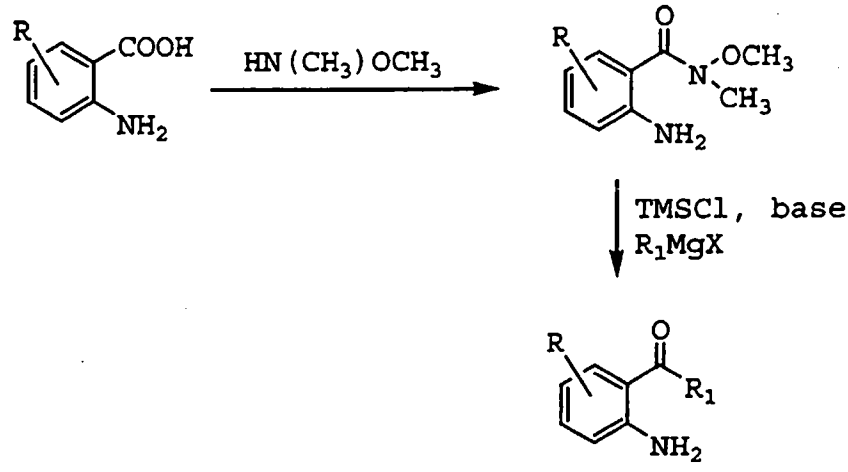
Other features of the invention will become apparent in the course of the following descriptions of exemplary embodiments that are given for illustration of the invention and are not intended to be limiting thereof.

SYNTHESIS

The compounds of Formula I can be prepared using the reactions and techniques described below. The reactions are performed in a solvent appropriate to the reagents and materials employed and suitable for the transformations being effected. It will be understood by those skilled in the art of organic synthesis that the functionality present on the molecule should be consistent with the transformations proposed. This will sometimes require a judgment to modify the order of the synthetic steps or to select one particular process scheme over another in order to obtain a desired compound of the invention. It will also be recognized that another major consideration in the planning of any synthetic route in this field is the judicious choice of the protecting group used for protection of the reactive functional groups present in the compounds described in this invention. An authoritative account describing the many alternatives to the trained practitioner is Greene and Wuts (*Protective Groups In Organic Synthesis*, Wiley and Sons, 1991).

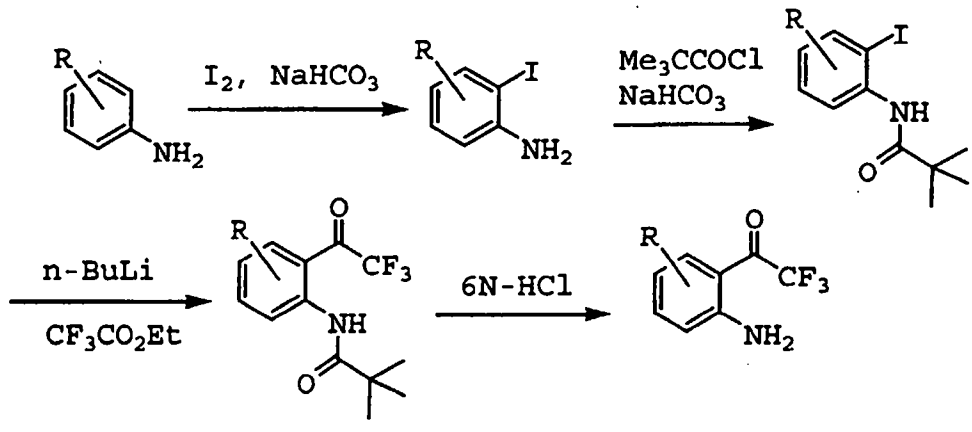
Co-pending US patent applications 09/691,249 filed October 18, 2000 and 09/908,995, filed July 19, 2001, which are hereby incorporated by reference, describes the synthesis of tricyclic compounds.

SCHEME 1



Scheme 1 illustrates a method of preparing keto-anilines from an appropriately substituted 2-aminobenzoic acid (wherein R represents R^3, R^{3a}, R^{3b}, and R^{3c}). The acid is converted to its N-methoxy-N-methyl amide derivative which can then be displaced to obtain the R^1-substituted ketone. The keto-anilines are useful intermediates for the presently claimed compounds.

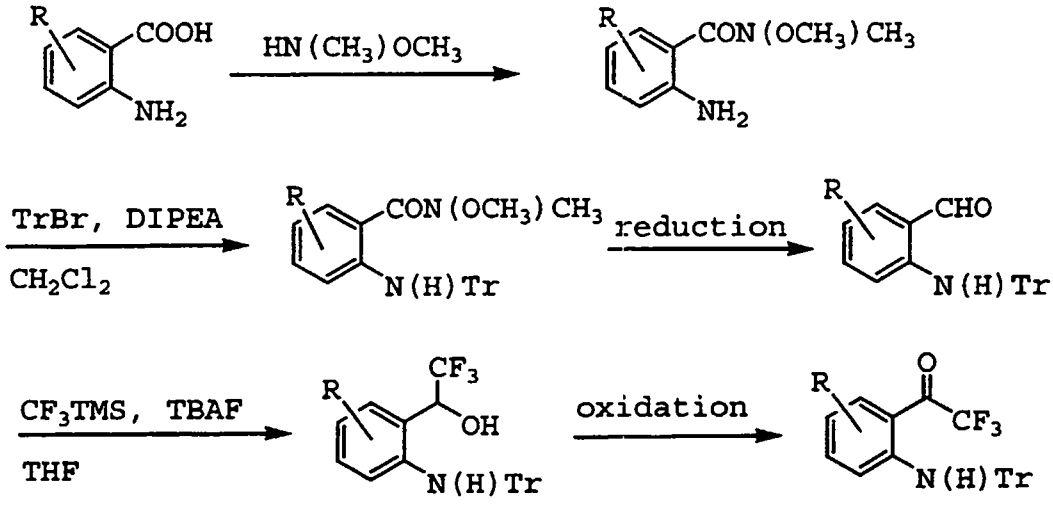
SCHEME 2



Scheme 2 describes another method of preparing keto-anilines, this time from an appropriately substituted aniline. After iodination and amine protection, a group such as trifluoromethyl can be introduced using a strong

base and ethyl trifluoroacetate. Deprotection provides the keto-aniline. Additional means of preparing keto-anilines are known to one of skill in the art, e.g, Houpis et al, *Tetr. Lett.* **1994**, *35(37)*, 6811-6814, the contents of which are hereby incorporated herein by reference.

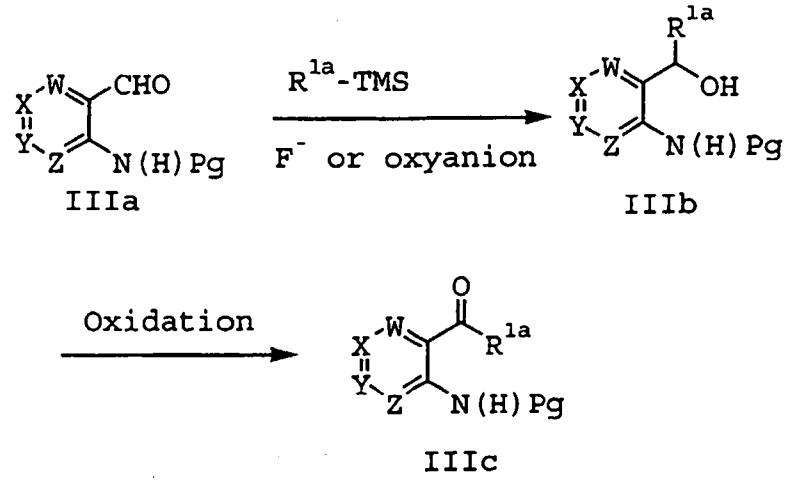
SCHEME 3



Another method of making 2-trifluoroacetylanilines is shown in Scheme 3. After forming the protected aniline, the amide is then reduced and the trifluoromethyl group added. Oxidation with an oxidant, such as MnO_2, provides the useful intermediate.

While the above schemes describe methods of preparing the benzo analogs (i.e. wherein W, X, Y, and Z are all carbon), they can be modified by one skilled in the art to prepare the heterocyclic varieties wherein W, X, Y, or Z are equal to nitrogen.

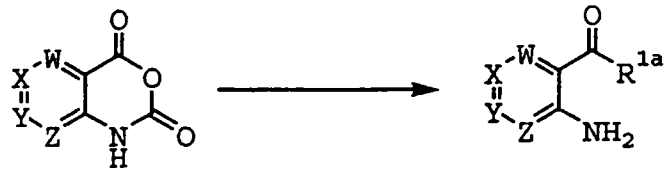
SCHEME 4



Scheme 4 illustrates specific steps for forming the aminoketone IIIc. Intermediate IIIb (R^{1a} is selected from CF_3, CF_3CF_2, and $CF_3CF_2CF_2$) is useful for making some of the presently claimed compounds. Pg is an amine protecting group as defined previously, for example trityl (triphenylmethyl). The protected or unprotected aminobenzaldehyde, preferably protected, is treated with a perfluoralkyl trimethylsilane, preferably trifluoromethyl trimethylsilane, followed by fluoride anion, such as tetrabutylammonium fluoride. In the same fashion, CF_3CF_2TMS, $CF_3CF_2CF_2TMS$ can also be used to prepare the appropriately substituted ketones. Other sources of fluoride anion such as sodium fluoride, potassium fluoride, lithium fluoride, cesium fluoride as well as oxyanionic species such as potassium tert-butoxide, sodium methoxide, sodium ethoxide and sodium trimethylsilanolate can also be used. Aprotic solvents such as DMF and THF can be used, preferably THF. The amount of perfluoralkyl trimethylsilane used can be from about 1 to about 3 equivalents with an equivalent amount of fluoride anion or oxyanionic species. The reaction can be typically carried out at temperatures between about -20°C to about 50°C, or about -10 to about 10°C, or about 0°C.

Conversion of IIIb to IIIc can be achieved by using an oxidizing agent well known to one of skill in the art such as MnO_2, PDC, PCC, $K_2Cr_2O_7$, CrO_3, $KMnO_4$, $BaMNO_4$, $Pb(OAc)_4$, and RuO_4. A preferred oxidant is MnO_2. Such conversion can be performed in an aprotic solvent like THF, DMF, dichloromethane dichloroethane, or tetrachloroethane, preferably dichloromethane.

SCHEME 5



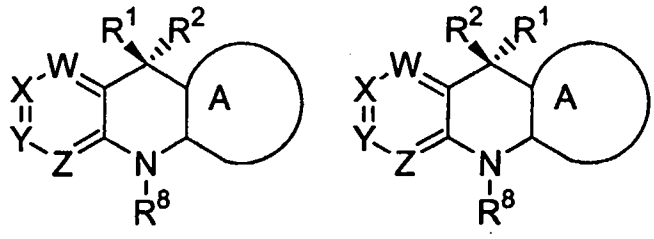
In addition to the methods of obtaining keto-anilines described in Schemes 1 and 2, nucleophilic opening of isatoic anhydrides can also be used as shown in Scheme 5. This reaction is accomplished by using an anionic nucleophile of the group R^{1a}. See Mack et al, *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, *24*, 1733-1739; Coppola et al, *J. Org. Chem.* **1976**, *41(6)*, 825-831; Takimoto et al, *Fukuoka Univ. Sci. Reports* **1985**, *15(1)*, 37-38; Kadin et al, *Synthesis* **1977**, 500-501; Staiger et al, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1214-1219.

The stoichiometry of the isatoic anhydride reagent to nucleophile is about 1.0 to 2.1 molar equivalents. The use of 1.0 eq. or more (e.g., 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, or 2.0) of anion (or anion precursor) is used to force the conversion and improve the isolated yield. The temperature used is from -20 to +35°C, such as temperatures below 0°C being, or at -20°C. Reactions are run to about completion with time dependent upon *inter alia* nucleophile, solvent, and temperature. The nucleophilic addition is run in THF, for example, but any aprotic solvent would be suitable. Reaction with the active nucleophilic anion is the only criterion for exclusion of a solvent.

Patent Publications WO98/14436, WO98/45276, and WO01/29037 describe other methods of preparing the appropriately substituted anilines and are hereby incorporated by reference.

The resulting keto-anilines described in the above schemes can be modified to the compounds of the present invention using the schemes described in the examples.

One enantiomer of a compound of Formula I may display superior activity compared with the other. Thus, both of the following stereochemistries are considered to be a part of the present invention.



When required, separation of the racemic material can be achieved by HPLC using a chiral column or by a resolution using a resolving agent such as camphonic chloride as in Steven D. Young, et al, *Antimicrobial Agents and Chemotheraphy,* **1995**, 2602-2605.

Other features of the invention will become apparent in the course of the following descriptions of exemplary embodiments that are given for illustration of the invention and are not intended to be limiting thereof.

EXAMPLES

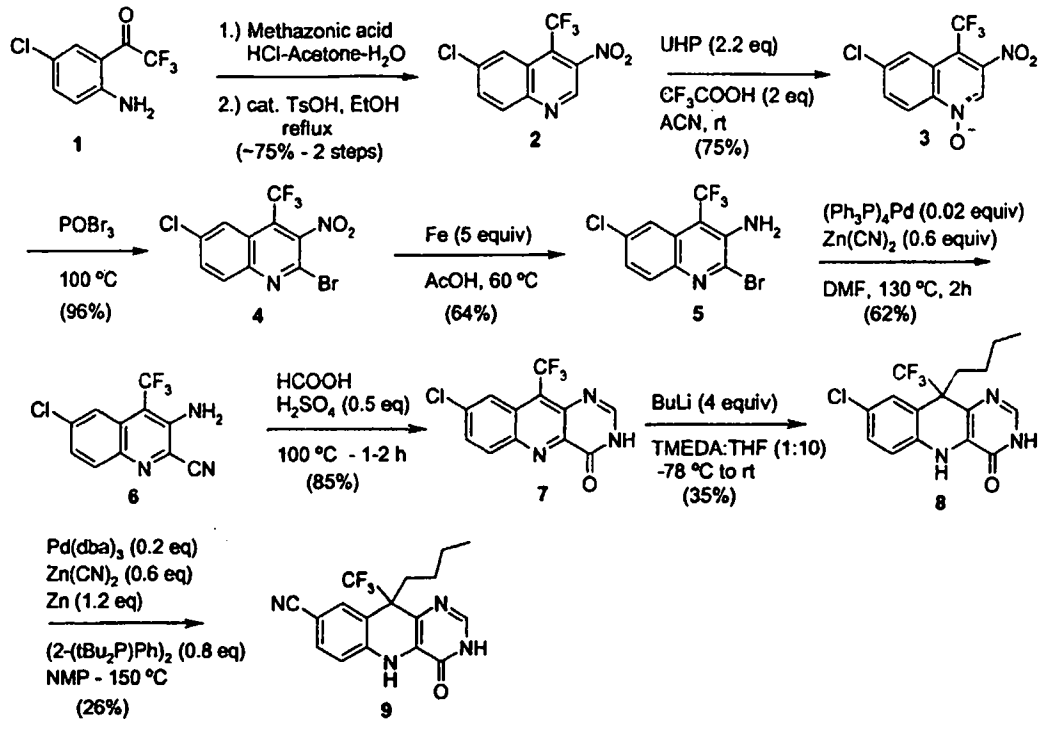
Abbreviations used in the Examples are defined as follows: "°C" for degrees Celsius, "d" for doublet, "dd" for doublet of doublets, "eq" for equivalent or equivalents, "g" for gram or grams, "mg" for milligram or milligrams, "mL" for milliliter or milliliters, "H" for hydrogen or hydrogens, "hr" for hour or hours, "m" for multiplet, "M" for molar, "min" for minute or minutes, "MHz" for megahertz, "MS" for mass spectroscopy, "nmr" or "NMR" for nuclear magnetic resonance spectroscopy, "t" for triplet, "TLC" for

thin layer chromatography, "ACN" for acetic anhydride, "CDI" for carbonyl diimidazole, "DIEA" for diisopropylethylamine, "DIPEA" for diisopropylethylamine, "DMAP" for dimethylaminopyridine, "DME" for dimethoxyethane, "EDAC" for 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, "LAH" for lithium aluminium hydride, "TBAF" for tetrabutylammonium fluoride, "TBS-Cl" for t-butyldimethylsilyl chloride, and "TEA" for triethylamine.

All reactions were run under a nitrogen atmosphere at room temperature and most were not optimized. The reactions were followed by TLC. Reactions run over night were done so for adequate time. Reagents were used as received. Dimethylformamide, tetrahydrofuran and acetonitrile were dried over molecular sieves. All other solvents were reagent grade. Ethanol and methanol were absolute and water was deionized. Melting points were determined in open capillary tubes on a Mel-Temp apparatus and are uncorrected. Column chromatographies were done on flash silica gel. Exceptions to any of the conditions above are noted in the text. Ciral HPLC separations were done using chiral columns which gave the enantiomers in >99% EE.

The following methods are illustrated in the synthethic schemes that follow the methods. While the schemes are described for specific compounds, the same methods were employed to synthesize the other compounds that are listed in the table of examples.

Example 1



6-Chloro-3-nitro-4-(trifluoromethyl)quinoline (2): *Preparation of Methazonic acid:* To a stirred solution of NaOH (10.74 g, 179 mmol) in H_2O (60 mL) was added CH_3NO_2 dropwise maintaing the temperature between 45-50 °C. Once the addition was complete, the reaction was cooled to 0 °C and the pH was adjusted to 1 by the slow addition of conc. HCl with care to keep the temperature below 10 °C.

The solution of methazonic acid was poured into a stirred rt solution of 2-amino-5-chloro-trifluoromethylacetophenone in H_2O-acetone-HCl (200-120-24 mL). After approximately 20 minutes a yellow precipitate began to form. The reaction mixture was stirred overnight at rt and the precipitate (12.08 g) collected by filtration. The yellow solid was treated with *p*-TsOH·H_2O in EtOH (100 mL) and heated to reflux for 1 h. The reaction was cooled to rt and the solvent reduced in half by rotary evaporation. The yellow crystalline solid was collected by filtrated and washed with cold EtOH to afford **2** (9.41 g, 76%, two steps).

mp 107-110 °C, (needles, EtOH). R_f 0.33 (5% Ethyl acetate-hexane). ^{1}H NMR (d_6-DMSO, 300 MHz) δ9.53 (s, 1H), 8.38 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.18 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (d_6-DMSO, 75 MHz) δ147.54, 144.63, 136.42, 134.00, 132.94, 123.94, 122.11, 97.46, 94.72, 83.79; ^{19}F NMR (d_6-DMSO, 300 MHz) δ-56.46; IR (KBr) υ_{max} 1608, 1543, 1495, 1376, 1362, 1300, 1289, 1259, 1252, 1214, 1174, 1164, 1147, 1128, 1094, 848, 818, 664, 649 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{10}H_4ClF_3N_2O_2$: C, 43.42; H, 1.46; N, 10.13. Found: C, 43.47; H, 1.47; N, 9.90.

6-Chloro-3-nitro-4-(trifluoromethyl)quinoline 1-oxide (3): A mixture of **2** (22.89 g, 83 mmol) and urea-hydrogen peroxide complex (15.6 g, 166 mmol, 2 equiv) were suspended in CH_3CN (420 mL) and cooled to 0 °C. Trifluoroacetic anhydride (24.5 mL, 174 mmol, 2.1 equiv) was added slowly keeping the temperature below 7 °C. The reaction was stirred at 0 °C for 1 h then warmed to rt and stirred for an additional hour at which point the reaction was complete by TLC. The reaction mixture was quenched by the addition of 250 mL of $NaHSO_3$ and then poured into 0.5 N HCl (600 mL). The aqueous phase was extracted with 3 x 150 mL of EtOAc. The combined organics were washed with brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated. Recrystallization of the resulting solid from EtOH afforded the desired product as a light tan crystalline solid (17.3 g, 71%). mp 130 °C. R_f 0.30 (10% Ethyl acetate-hexane). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ8.73 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.88 (dd, J = 2.0, 9.3 Hz, 1H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ-55.91; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ141.74, 139.21, 133.54, 128.90, 125.67, 125.61, 123.01, 122.12, 119.37; IR (KBr) υ_{max} 3104, 1584, 1558, 1498, 1360, 1324, 1284, 1249, 1178, 1160, 1137, 1128, 839 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{10}H_4ClF_3N_2O_3$: C, 41.05; H, 1.38; N, 9.57. Found: C, 41.02; H, 1.43; N, 9.48.

2-Bromo-6-chloro-3-nitro-4-(trifluoromethyl)quinoline (4): A mixture of 3 (4.71 g, 16.1 mmol) and $POBr_3$ (9.23 g, 32.2 mmol) were heated to 100 °C. After 2 h, the reaction was cooled to rt and partitioned between EtOAc and H_2O, adding ice when necessary. The mixture was stirred overnight to break up the solid materials. Et_2O (100 mL) was added and the organic phase was removed. The remaining aqueous phase was extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated to afford 5.5 g (96%) of the desired product which was used without further purification. An analytically pure sample was obtained by recrystallization (EtOH) to provide a fluffy off-white solid, mp 120 °C. R_f 0.61 (10% Ethyl acetate-hexane). ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.16 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.92 (dd, J = 2.2, 9.1 Hz, 1H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ -57.63; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 146.50, 137.35, 134.25, 131.88, 131.32, 124.45, 124.40, 122.44, 121.96, 118.76; IR (KBr) υ_{max} 1606, 1588, 1552, 1492, 1426, 1382, 1361, 1308, 1283, 1219, 1180, 1169, 1157, 1134, 1097, 1023, 960, 846, 823, 792, 693, 661, 632 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{10}H_3BrClF_3N_2O_2$: C, 33.79; H, 0.851; N, 7.88. Found: C, 33.60; H, 1.06; N, 7.49.

Alternatively, the above reaction can be run using the following procedure:
$POBr_3$ (39.2 g, 137 mmol, 2 equiv) was added to a stirred solution of 3 (20 g, 68 mmol) in dichloroethane (150 mL). The reaction was heated to reflux for 8 h. After cooling to rt, the reaction was quenched by the slow addition of ice.

(Here I let it stir over the weekend - but not necessary). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with $CHCl_3$ (2 x 100 mL). The combined organic layer was washed with $NaHCO_3$ (1 x 150 mL), H_2O (1 x 150 mL), $NaHSO_3$ (1 x 150 mL), H_2O (1 x 150 mL), brine (1 x 150 mL) and dried over $MgSO_4$. The residue was recrystallized from EtOH to afford the desired product, 16.12 g (67%). An additional 1.87 g was obtained by column chromatography of the concentrated filtrate (SiO_2, 5% ethyl acetate-hexane). Total yield 17.99g (74%).

2-Bromo-6-chloro-4-(trifluoromethyl)quinolinamine (5): 2-Bromo-6-chloro-3-nitro-4-(trifluoromethyl)-quinoline (**4**, 4.5 g, 12.7 mmol) was suspended in AcOH (120 mL). Fe powder (3.5 g, 63.3 mmol) was added and the reaction was stirred under N_2 at 60 °C for 2 h. The AcOH was removed by rotary evaporation and the residue was partitioned between EtOAc (100 mL) and H_2O (100 mL). The biphasic mixture was sonicated for 30 s and then filtered through celite. The organic phase was washed with H_2O (1 x 75 mL), 1N aq. NaOH soln. (1 x 75 mL), H_2O (1 x 75 mL) and brine (1 x 50 mL), then dried over $MgSO_4$. Silica Chromatography (SiO_2, 65 mm x 13 cm, 10% EtOAc-hexane) provided **5** as an off-white crystalline solid (2.30 g, 56%). mp 118 °C. R_f 0.4 (10% Ethyl acetate-hexane). ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ7.90 (m, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 2.2, 8.7 Hz, 1H), 5.37 (br s, 2H, NH_2); ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ-54.51; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ139.42, 136.87, 136.72, 135.20, 130.60, 127.26, 126.78, 125.47, 123.13, 121.87, 121.81; IR (KBr) υ_{max} 3550, 3412, 1615, 1604, 1339, 1302, 1211, 1148, 1120, 1097, 1037, 974, 818 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{10}H_5BrClF_3N_2$: C, 36.90; H, 1.55; N, 8.61. Found: C, 37.10; H, 1.86; N, 8.46.

2-Bromo-6-chloro-4-(trifluoromethyl)quinolinecarbonitrile (6): 2-Bromo-6-chloro-4-(trifluoromethyl)-quinolineamine (5, 476 mg, 1.46 mmol) was dissolved in anhydrous DMF (5 mL) under N_2. $Zn(CN)_2$ (103 mg, 0.88 mmol) was added and the solution was degassed with a stream of N_2. $Pd(PPh_3)_4$ (34 mg, 0.029 mmol) was added and the solution was degassed again and then heated to 140 °C. The reaction was complete by TLC after 80 min. The reaction mixture was cooled to rt and diluted with EtOAc (100 mL), The organic phase was washed with H_2O (2 x 20 mL) and brine (1 x 20 mL) then dried over $MgSO_4$. Concentration and chromatography (SiO_2, 40 g, 10% EtOAc-hexane) provided the desired material 6 as a yellow crystalline solid (202 mg, 51%). mp 188 °C. R_f 0.34 (10% Ethyl acetate-hexane). ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.52 (dd, J = 2.2, 8.8 Hz, 1H), 5.34 (br s, 2H, NH_2); ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ-54.51; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ140.21, 139.00, 138.39, 132.27, 128.25, 126.65, 126.10, 122.98, 121.90, 121.84, 114.43; IR (KBr) υ_{max} 3485, 3410, 3386, 2230, 1650, 1639, 1574, 1492, 1430, 1352, 1322, 1221, 1158, 1130, 1121, 1095, 975, 822 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{11}H_5ClF_3N_3$: C, 48.64; H, 1.86; N, 15.47. Found: C, 48.71; H, 1.77; N, 15.27.

Alternatively, the above reaction can be run at 110 °C, for 5-6 h to give 15.6 g, 95% yield.

8-Chloro-10-(trifluoromethyl)pyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one (7): 2-Bromo-6-chloro-4-(trifluoromethyl)-quinolinecarbonitrile (6, 150 mg, 0.552 mmol) was suspended in formic acid (1.8 mL). Sulfuric acid (2 drops) was added

and the reddish suspension was heated to 100 °C. After 2h, no starting material remained by TLC. The reaction was cooled to ~60 °C and diluted with H_2O. The precipitate was collected, washed with H_2O and air-dried to provide 7 as a pale yellow solid (140.5 mg, 85%) requiring no further purification. ^1H NMR (d_6-DMSO, 300 MHz) δ12.8 (br s, NH), 8.39 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 8.33 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 2.2, 9.1 Hz, 1H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ -51.35.

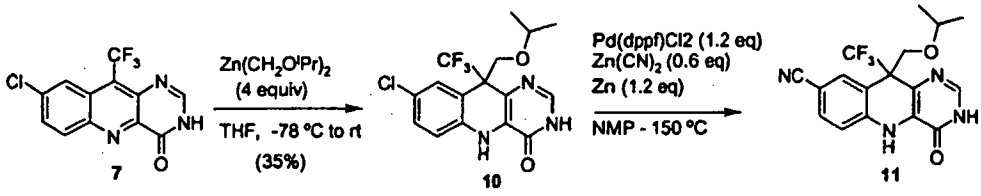
10-Butyl-8-chloro-10-(trifluoromethyl)-5,10-dihydropyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one (8): 8-Chloro-10-(trifluoromethyl)pyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one (7, 87 mg, 0.290 mmol) was suspended in anhydrous THF-TMEDA (10:1, 2 mL) and cooled to -78 °C under a nitrogen atmosphere. *n*-BuLi (1.6M 0.73 mL, 4 equiv) was added dropwise over 10 minutes. After the addition was complete, the reaction was stirred for 20 minutes at -78 °C and then warmed to rt over 45 minutes. The reaction was quenched with sat. NH_4Cl solution and then partitioned between H_2O and EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2x) and Et_2O (2x). The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 and concentrated. Chromatography (SiO_2, 50% EtOAc-hexane) afforded the desired material 8 as a tan solid (35.4 mg, 34%). R_f 0.34 (50% Ethyl acetate-hexane). ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ11.42 (br s, NH), 7.78 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 2.2, 8.5 Hz, 1H), 6.95 (br s, NH), 6.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.75 (m, 1H); 2.12 (m, 1H), 1.28 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 0.79 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ESI-HRMS 358.0935 (M^++H, $C_{16}H_{15}ClON_3F_3$ requires 358.0934).

EXAMPLE 2

10-Butyl-8-cyano-10-(trifluoromethyl)-5,10-dihydropyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one (9): 10-Butyl-8-chloro-10-(trifluoromethyl)-5,10-dihydropyrimido[5,4-

b]quinolin-4(3H)-one (**8**, 34 mg, 0.095 mmol) was dissolved in NMP (0.5 mL, 0.2M). Zn (7.4 mg, 0.114 mmol, 1.2 equiv), $Zn(CN)_2$ (6.7 mg, 0.057 mmol, 0.6 equiv) and 2-(di-t-butylphosphino)biphenyl (23 mg, 0.076 mmol, 0.8 equiv) were added and the solution was degassed with a stream of nitrogen. $Pd_2(dba)_3$ (17 mg, 0.019 mmol, 0.2 equiv) was added and the reaction was degassed a second time before heating to 150 °C. After 16 hours, the reaction was complete by TLC. The reaction was cooled to rt and diluted with EtOAc (0.7 mL). The organic phase was washed with 2N aq. NH_4OH solution, brine and then concentrated with a stream of N_2. Chromatography (SiO_2, 15% acetone-CH_2Cl_2, then 50% EtOAc-hexane) provided the desired material as a beige solid (8.7 mg, 26%). R_f 0.27 (50% Ethyl acetate-hexane). ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ10.53 (br s, NH), 7.87 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.86 (m, 1H), 1.39 (m, 2H), 0.99 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ-75.62; ESI-HRMS 349.1295 (M^++H, $C_{17}H_{15}F_3N_4O$ requires 349.1276).

EXAMPLE 3



8-Chloro-10-(isopropoxymethyl)-10-(trifluoromethyl)-5,10-dihydropyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one (10): Tri-*n*-butyl-isopropoxymethyl-stannane (19 mL, 47.2 mmol) was dissolved in anhydrous THF (50 mL) under N_2 and cooled to -78 °C . *n*-BuLi (1.6 M in THF, 29.5 mL, 47.2 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 15 min before the addition of $ZnCl_2$ (0.5 M in THF, 47.2 mL, 23.6 mmol). The reaction was allowed to warm slowly to rt and was stirred

for 2 h. The zinc mixture was transferred via cannula to a solution of 8-Chloro-10-(trifluoromethyl)pyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one (**7**, 2.47g, 7.87 mmol) in THF (100 mL). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. After quenching with sat. aq. NH_4Cl, the reaction mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with H_2O (1x), dried over Na_2SO_4, and concentrated. Chromatography (SiO_2, 50% EtOAc-hexane) afforded the desired material as a white solid (696 mg, 24%). R_f 0.35 (50% Ethyl acetate-hexane). ^1H NMR (d_6-acetone, 300 MHz) δ11.47 (br s, NH), 8.30 (br s, NH), 7.88 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 6.1 Hz, 1H); ^{19}F NMR (d_6-acetone, 300 MHz) δ -73.83; ESI-HRMS 374.0905(M^++H, $C_{16}H_{15}ClF_3N_3O_2$ requires 374.0883).

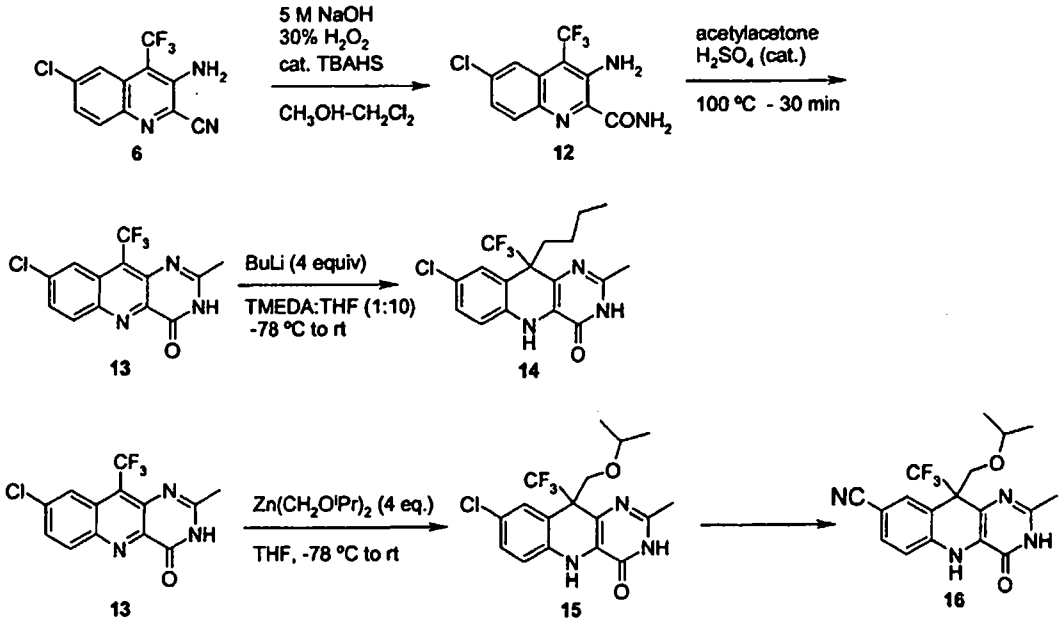
EXAMPLE 4

8-Cyano-10-(isopropoxymethyl)-10-(trifluoromethyl)-5,10-dihydropyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one (11): 8-Chloro-10-(isopropoxymethyl)-10-(trifluoromethyl)-5,10-dihydropyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one (**10**, 696 mg, 1.86 mmol) was dissolved in anhydrous NMP (15 mL). Zn powder (268 mg, 4.10 mmol) and $Zn(CN)_2$ (437 mg, 3.72 mmol) were added and the reaction mixture was degassed under vacuum (3x). $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (1.67 g, 2.05 mmol) was added and the reaction was degassed again under vacuum (3X). After heating to 170 °C for 16 hours, the reaction was cooled to rt and partitioned between EtOAc and 1N NH_4OH solution. The biphasic mixture was filtered through celite and the aqueous phase was removed. The organic phase was washed with H_2O (2X), dried over $MgSO_4$ and concentrated. The dark brown oil was redissolved in NMP (15 mL) and subjected to the

identical reaction conditions for a second time. After workup, the dark brown oil was obtained. Flash chromatography (SiO_2, 50% EtOAc-hexane) followed by PTLC (30% Acetone-hexane) afforded the desired material as a yellow solid (80 mg, 12%). R_f 0.29 (50% Ethyl acetate-hexane). ^1H NMR (d_6-acetone, 300 MHz) δ 11.62 (br s, NH), 8.76 (br s, NH), 7.97 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.62 (dd, J= 1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.68 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.1 Hz, 3H); ^{19}F NMR (d_6-acetone, 300 MHz) δ -74.11; ESI-HRMS 365.1223 (M^++H, $C_{17}H_{15}F_3N_4O$ requires 365.1225).

8-Cyano-10-(isopropoxymethyl)-10-(trifluoromethyl)-5,10-dihydropyrimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-one (11) was separated into enantiomers by chiral HPLC.

EXAMPLE 5



3-Amino-6-chloro-4-(trifluoromethyl)-2-quinolinecarboxamide (12): 10-Butyl-8-cyano-10-(trifluoromethyl)-5,10-dihydropyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one (9, 264 mg, 0.972 mmol) was dissolved in CH_3OH-CH_2Cl_2 (1:2, 6.5 mL) and treated with tetrabutylammonium hydrogen sulfate (109 mg, 0.321 mmol) and 30% aq. H_2O_2 (1.98 mL). The reaction was cooled to 0 °C and 5N aq. NaOH solution (5.8 mL) was added. After the addition was complete, the reaction mixture had solidified. Additional CH_3OH-CH_2Cl_2 (6 mL) was added to dissolve the solids. The reaction was allow to warm to rt and stir overnight. The reaction mixture was partitioned between EtOAc (25 mL) and H_2O (25 mL), and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 15 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concetrated. Chromatography (SiO_2, 40 g, 30% EtOAc-hexane) afforded the desired product as a yellow crystalline solid (183 mg, 65%). mp 200 °C. R_f 0.37 (10% EtOAc-hexane). ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.20 (br s, NH_2), 7.91 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 2.2, 9.0 Hz, 1H), 5.63 (br s, NH_2); ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ -54.42; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 168.75, 141.64, 137.05, 136.90, 135.87, 131.96, 128.07, 126.59, 123.84, 121.45, 121.38; IR (KBr) ν_{max} 3515, 3447, 3268, 3204, 1690, 1674, 1597, 1586, 1438, 1357, 1315, 1303, 1226, 1109, 974, 822, 750 cm^{-1}.

Anal. Calcd for $C_{11}H_7ClF_3N_3O$: C, 45.62 H, 2.44; N, 14.51. Found: C, 45.73; H, 2.34; N, 14.18.

8-Chloro-2-methyl-10-(trifluoromethyl)-pyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one (13): 3-Amino-6-chloro-4-(trifluoromethyl)-2-quinolinecarboxamide (12, 172 mg, 0.594 mmol) was dissolved acetylacetone (5.9 mL). Three drops of H_2SO_4 were added and the reaction was heated to 100 °C for 30 minutes. The reaction was cooled to rt and the copious

31

cream precipitate was collected and washed with cold CH_3OH to provide the desired product (103 mg, 55%) requiring no further purification. ^1H NMR (d_6-DMSO, 300 MHz) δ12.73 (br s, NH), 8.35 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 8.29 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 2.2, 9.1 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ-51.34; IR (KBr) ν_{max} 3442, 3060, 2920, 1706, 1629, 1608, 1560, 1485, 1336, 1329, 1198, 1144, 1114, 961, 837, 710 cm^{-1}.

10-Butyl-8-chloro-2-methyl-10-(trifluoromethyl)-5,10-dihydropyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one (14): 8-Chloro-2-methyl-10-(trifluoromethyl)-pyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one (**13**, 82 mg, 0.261 mmol) was suspended in THF-TMEDA (10:1; 1.74 mL) and cooled to -78 °C under a N_2 atmosphere. *n*-BuLi was added dropwise and the reaction slowly became homogeneous. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 20 minutes, then the ice bath was removed and the reaction allowed to warm to rt. After stirring for 90 min, the reaction was quenched with sat. aq. NH_4Cl and was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organics were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated. Chromatography (SiO_2, 60% EtOAc-hexane) provided the desired material **14** (17 mg, 17%). R_f 0.39 (50% EtOAc-hexane). ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 11.63 (br s, NH), 7.53 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 6.87 (br s, NH), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 1.34 (m, 2H), 1.01 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ-75.21. ESI-HRMS 372.1099 (M^++H, $C_{17}H_{17}ClON_3F_3$ requires 372.1091).

EXAMPLE 6

8-Chloro-10-(isopropoxymethyl)-2-methyl-10-(trifluoromethyl)-5,10-dihydropyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one (15): Tri-*n*-butyl-isopropoxymethyl-stannane (0.774 mL,

1.92 mmol) was dissolved in anhydrous THF (2 mL) under N_2 and cooled to -78 °C . *n*-BuLi (1.6 M in THF, 1.2 mL, 1.92 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 15 min before the addition of $ZnCl_2$ (0.5 M in THF, 1.92 mL, 0.96 mmol). The reaction was allowed to warm slowly to rt and was stirred for 90 min. The zinc mixture was transferred via cannula to a solution of 8-Chloro-2-methyl-10-(trifluoromethyl)pyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one (**13**, 99 mg, 0.32 mmol) in THF (4 mL). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. After quenching with sat. aq. NH_4Cl, the reaction mixture was partitioned between EtOAc and H_2O. The organic phase was washed with H_2O (1x), dried over Na_2SO_4, and concentrated. Chromatography (PTLC, SiO_2, 50% EtOAc-hexane) afforded the desired material as a white solid (25 mg, 20%). R_f 0.37 (50% EtOAc-hexane). ^1H NMR (acetone-d_6, 300 MHz) δ 11.15 (br s, NH), 8.23 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 2.2, 8.7 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H); ^{19}F NMR (acetone-d_6, 300 MHz) δ -73.73. ESI HRMS *m/z* 388.1040 (M^++H, $C_{17}H_{17}ClF_3N_3O_2$ requires 388.1040)

EXAMPLE 7

8-Cyano-10-(isopropoxymethyl)-2-methyl-10-(trifluoromethyl)-5,10-dihydropyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one (16): 8-Chloro-10-(isopropoxymethyl)-2-methyl-10-(trifluoromethyl)-5,10-dihydropyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one (**15**, 4.45 g, 11.47 mmol) was dissolved in anhydrous NMP (70 mL). Zn powder (900 mg, 13.76 mmol) and $Zn(CN)_2$ (2.69 g, 22.94 mmol) were added and the reaction mixture was degassed under vacuum (3x). $[(t\text{-}Bu)_3P]_2$ Pd (4.79 g, 9.18 mmol) was added and the reaction was degassed again under vacuum (3X). After heating to 170 °C for 16 hours, the reaction was cooled to

rt and most of the NMP was removed by vacuum distillation at 60 °C. The cooled residue was diluted with EtOAc and filtered through celite to provide a yellow oil. Flash chromatography (SiO_2, 10% Acetone-CH_2Cl_2) provided an oil which was partiioned between EtOAc and H_2O. The organic layer was washed with H_2O (1X) to removed any residual NMP, dried over $MgSO_4$ and concentrated. Trituration of the resulting solid with CH_2Cl_2 provided the desired material as a white powder (3.56 g, 82%). mp 277.3-278.1 °C (decomp). R_f 0.21 (50% EtOAc-hexane). ^1H NMR (acetone-d_6, 300 MHz) δ 11.51 (br s, NH), 8.59 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.02 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.2 Hz, 3H); ^{19}F NMR (acetone-d_6, 300 MHz) δ -74.04; ^{13}C NMR (acetone-d_6, 75 MHz) δ 205.3, 156.4, 148.8, 142.7, 134.5, 132.2, 130.2, 127.6, 125.2, 123.8, 119.0, 116.3, 115.4, 103.1, 72.5, 64.5, 21.3, 21.1, 20.5; IR (KBr) ν_{max} 3426, 2973, 2883, 2222, 1676, 1612, 1506, 1372, 1323, 1247, 1231, 1178, 1127, 1113, 1041, 987, 881, 837, 752 cm^{-1}. ESI HRMS m/z 379.1387 (M^++H, $C_{18}H_{18}F_3N_4O_2$ requires 379.1382).

EXAMPLE 8

8-Chloro-10-(2-cyclopropylethyl)-10-(trifluoromethyl)-5,10-dihydropyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one (17): To a stirred solution of 1-cyclopropyl-2-iodoethane (12.5g, 63.9 mmol, 5 equiv) in anhydrous Et_2O (128 mL) at -78 °C was added *tert*-butyl lithium (1.7M in pentane, 75 mL, 128 mmol, 10 equiv). The resulting white suspension was stirred at -78 °C for 50 min and added via cannula to a suspension of 7 (3.83 g, 12.8 mmol) in THF (64 mL) at -78 °C. The resulting dark yellow mixture was stirred at -78 °C for 30 min and then allowed to warm to 0 °C over 5 h. The reaction was quenched with

satd. NH_4Cl (100 mL) and H_2O (100 mL). The reaction mixture was extracted with EtOAc (3 x 100 mL) and the combined organic layers washed with brine and dried ($MgSO_4$). Chromatography (SiO_2, 40 to 50% EtOAc-hexane) provided the desired product as a yellow solid (2.92 g, 62%). ESI HRMS *m/z* 370.1735 (M^++H, $C_{17}H_{16}ClF3N3O$ requires 370.0934).

EXAMPLE 9

8-Cyano-10-(2-cyclopropylethyl)-10-(trifluoromethyl)-5,10-dihydropyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one (18): A mixture of **17** (110 mg, 0.297 mmol), $Zn(CN)_2$ (71 mg, 0.594 mmol, 2 equiv), $[(t\text{-}Bu)_3P]_2$ Pd (0.78 g, 0.149 mmol, 0.5 equiv) and Zn powder (29 mg, 0.446 mmol, 1.5 eq) were suspended in anhydrous NMP and degassed. The reaction mixture was heated to 170 °C for 30 h. After cooling to 25 °C, the reaction was quenched with 2 N NH_4OH (20 mL) and extracted with EtOAc (2 x 25 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated. Chromatography (SiO_2, 50 to 60% EtOAc-hexane) afforded the desired product as an off-white solid (49 mg, 46%). mp > 280 °C. ESI HRMS *m/z* 361.1293 (M^++H, $C_{18}H_{16}F_3N_4O$ requires 361.1276).

EXAMPLE 10

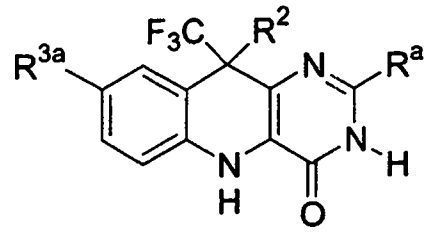
10-(4-Bromobenzyl)-8-chloro-10-(trifluoromethyl)-5,10-dihydropyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one (19): To a stirred suspension of **7** (200 mg, 0.667 mmol) in THF (4 mL) at -40 °C was added 4-bromobenzyl magnesium bromide (0.25 M in Et_2O, 13.3 mL, 3.34 mmol). The reaction was warmed slowly to 0 °C over 2 h. After stirring an additional 2 h, the reaction was quenched with H_2O (20 mL) and extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated. Chromatography (SiO_2, 40 to 50 % EtOAc-hexane) afforded the desired product

33

as a viscous orange oil (134 mg, 43%). ESI-MS *m/z* 470.2 (M^++H, $C_{19}H_{12}BrClF_3N_3O$).

The following compounds have been made using the techniques described above.

Table 1*



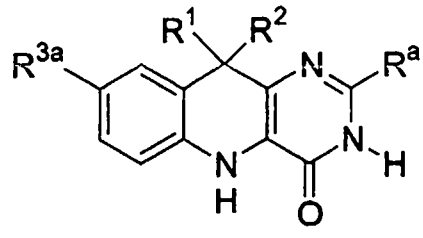
(I)

Ex #	R^a	R^2	R^{3a}	Mass Spec	MP (°C)
1	H	n-butyl	Cl	358.0935	
2	H	n-butyl	CN	349.1295	
3	H	i-propoxymethyl	Cl	374.0905	
4	H	i-propoxymethyl	CN	365.1223	
4a	H	i-propoxymethyl (R-configuration)	CN		
4b	H	i-propoxymethyl (S-configuration)	CN		
5	CH_3	n-butyl	Cl	372.1099	
6	CH_3	i-propoxymethyl	Cl	388.1040	
7	CH_3	i-propoxymethyl	CN	379.1387	
8	H	2-cyclopropylethyl	Cl	370.1735	
9	H	2-cyclopropylethyl	CN	361.1293	
10	H	4-bromobenzyl	Cl	470.2	

* Unless otherwise noted, stereochemistry is (+/-).

The following table contains representative examples of the present invention. Each entry in each table is intended to be paired with the formula at the start of the table. For example, in Table 2, the compound is intended to be paired with one of 1a-11a, one of 1b-4b, one of 1c-4c, one of 1d-5d and one of 1-60e.

TABLE 2



#	R^1
1a	CF_3
2a	CHF_2
3a	CH_3
4a	cyclopropyl
5a	CF_2CF_3
6a	methyl
7a	ethyl
8a	propyl
9a	butyl
10a	CN
11a	hydroxymethyl

#	R^{3a}
1b	H
2b	chloro
3b	fluoro
4b	CH_3
5b	CN

#	R^a
1c	chloro
2c	methyl
3c	H

#	R^2
1e	(6-methylpyrid-2-yl)methyl
2e	Cyclopropylacetylenyl
3e	n-Propyl
4e	n-Butyl
5e	4-Fluorophenylmethyl
6e	2-Pyridylmethyl
7e	i-Propyl
8e	3-Pyridylmethyl
9e	4-Pyridylmethyl
10e	3-Propynyl
11e	2-Pyridylethynyl
12e	2-(2-Pyridyl)ethyl
13e	n-Propyl
14e	3-Propenyl
15e	2-Cyclopropylethyl
16e	Ethynyl
17e	2-Ethoxyethyl
18e	2-chloroethyl
19e	N-Cyclopropylaminomethyl
20e	Hydroxymethyl
21e	n-Propoxymethyl
22e	*i*-Propoxymethyl
23e	Methoxyethyl
24e	diisopropoxymethyl
25e	Propylaminomethyl
26e	N-Methyl-*i*-propylaminomethyl
27e	*n*-Propylaminomethyl
28e	Cyclobutylaminomethyl
29e	*i*-Butylaminomethyl

30e	cyclopropylthiomethyl
31e	i-propylsulfoxymethyl
32e	t-butylsulfoxymethyl
33e	methylthiomethyl
34e	ethylthiomethyl
35e	i-propylthiomethyl
36e	cyclopropylmethoxymethyl
37e	cyclobutoxymethyl
38e	cyanomethyl
39e	2-(ethylamino)ethyl
40e	2-(dimethylamino)ethyl
41e	2-(methylamino)ethyl
42e	2-(i-propylamino)ethyl
43e	2-(cyclopropylamino)ethyl
44e	pentyl
45e	vinyl
46e	imidazolylethyl
47e	pyrazolylethyl
48e	1,2,4-triazolylethyl
49e	2-(methylethylamino)ethyl
50e	2-(i-propylethylamino)ethyl
51e	2-(pyrrolidinyl)ethyl
52e	3-pentanylaminomethyl
53e	dimethoxymethyl
54e	i-butylaminomethyl
55e	cyclopropylmethyl aminomethyl
56e	allylaminomethyl
57e	(R)-sec-butylaminomethyl
58e	(S)-sec-butylaminomethyl
59e	1,3-dioxolanylmethyl
60e	1,3-dioxanylmethyl

UTILITY

The compounds of this invention possess reverse transcriptase inhibitory activity and HIV inhibitory efficacy. The compounds of formula (I) possess HIV reverse transcriptase inhibitory activity and are therefore useful as antiviral agents for the treatment of HIV infection and associated diseases. The compounds of formula (I) possess HIV reverse transcriptase inhibitory activity and are effective as inhibitors of HIV growth. The ability of the compounds of the present invention to inhibit viral growth or infectivity is demonstrated in standard assay of viral growth or infectivity, for example, using the assay described below.

The compounds of formula (I) of the present invention are also useful for the inhibition of HIV in an *ex vivo* sample containing HIV or expected to be exposed to HIV. Thus, the compounds of the present invention may be used to inhibit HIV present in a body fluid sample (for example, a serum or semen sample) that contains or is suspected to contain or be exposed to HIV.

The compounds provided by this invention are also useful as standard or reference compounds for use in tests or assays for determining the ability of an agent to inhibit viral replication and/or HIV reverse transcriptase, for example in a pharmaceutical research program. Thus, the compounds of the present invention may be used as a control or reference compound in such assays and as a quality control standard. The compounds of the present invention may be provided in a commercial kit or container for use as such standard or reference compound.

Since the compounds of the present invention exhibit specificity for HIV reverse transcriptase, the compounds of the present invention may also be useful as diagnostic reagents in diagnostic assays for the detection of HIV reverse transcriptase. Thus, inhibition of the reverse transcriptase activity in an assay (such as the assays described herein) by a compound of the present invention

would be indicative of the presence of HIV reverse transcriptase and HIV virus.

As used herein "μg" denotes microgram, "mg" denotes milligram, "g" denotes gram, "μL" denotes microliter, "mL" denotes milliliter, "L" denotes liter, "nM" denotes nanomolar, "μM" denotes micromolar, "mM" denotes millimolar, "M" denotes molar and "nm" denotes nanometer. "Sigma" stands for the Sigma-Aldrich Corp. of St. Louis, MO.

Compounds tested in the assay described below are considered to be active if they exhibit a K_i of $\leq$10 μM. Other compounds of the present invention have K_i's of $\leq$1 μM. Other compounds of the present invention have K_i's of $\leq$0.1 μM. Other compounds of the present invention have K_i's of $\leq$0.01 μM. Other compounds of the present invention have K_i's of $\leq$0.001 μM.

Using the methodology described below, a number of compounds of the present invention were found to exhibit a K_i of $\leq$10 μM, thereby confirming the utility of the compounds of the present invention as effective HIV reverse transcriptase inhibitors.

HIV RNA Assay

DNA Plasmids and *in vitro* RNA transcripts:

Plasmid pDAB 72 containing both gag and pol sequences of BH10 (bp 113-1816) cloned into PTZ 19R was prepared according to Erickson-Viitanen et al. *AIDS Research and Human Retroviruses* **1989**, *5*, 577. The plasmid was linearized with Bam HI prior to the generation of *in vitro* RNA transcripts using the Riboprobe Gemini system II kit (Promega) with T7 RNA polymerase. Synthesized RNA was purified by treatment with RNase free DNAse (Promega), phenol-chloroform extraction, and ethanol precipitation. RNA transcripts were dissolved in water, and stored at -70°C. The concentration of RNA was determined from the A_{260}.

Probes:

Biotinylated capture probes were purified by HPLC after synthesis on an Applied Biosystems (Foster City, CA) DNA synthesizer by addition of biotin to the 5' terminal end of the oligonucleotide, using the biotin-phosphoramidite reagent of Cocuzza, *Tet. Lett.* **1989**, *30*, 6287. The gag biotinylated capture probe (as described in WO01/29037, published April 26, 2001) was complementary to nucleotides 889-912 of HXB2 and the pol biotinylated capture probe (see WO01/29037) was complementary to nucleotides 2374-2395 of HXB2. Alkaline phosphatase conjugated oligonucleotides used as reporter probes were prepared by Syngene (San Diego, CA.). The pol reporter probe (see WO01/29037) was complementary to nucleotides 2403-2425 of HXB2. The gag reporter probe (see WO01/29037) was complementary to nucleotides 950-973 of HXB2. All nucleotide positions are those of the GenBank Genetic Sequence Data Bank as accessed through the Genetics Computer Group Sequence Analysis Software Package (Devereau *Nucleic Acids Research* **1984**, *12*, 387). The reporter probes were prepared as 0.5 µM stocks in 2 x SSC (0.3 M NaCl, 0.03 M sodium citrate), 0.05 M Tris pH 8.8, 1 mg/mL BSA. The biotinylated capture probes were prepared as 100 µM stocks in water.

Streptavidin coated plates:

Streptavidin coated plates were obtained from DuPont Biotechnology Systems (Boston, MA).

Cells and virus stocks:

MT-2 and MT-4 cells were maintained in RPMI 1640 supplemented with 5% fetal calf serum (FCS) for MT-2 cells or 10% FCS for MT-4 cells, 2 mM L-glutamine and 50 µg/mL gentamycin, all from Gibco. HIV-1 RF was propagated in MT-4 cells in the same medium. Virus stocks were prepared approximately 10 days after acute infection of MT-4 cells and stored as aliquots at -70°C. Infectious titers of HIV-1(RF) stocks were 1-3 x 10^7 PFU (plaque forming

units)/mL as measured by plaque assay on MT-2 cells (see below). Each aliquot of virus stock used for infection was thawed only once.

For evaluation of antiviral efficacy, cells to be infected were subcultured one day prior to infection. On the day of infection, cells were resuspended at 5 x 10^5 cells/mL in RPMI 1640, 5% FCS for bulk infections or at 2 x 10^6/mL in Dulbecco's modified Eagles medium with 5% FCS for infection in microtiter plates. Virus was added and culture continued for 3 days at 37°C.

HIV RNA assay:

Cell lysates or purified RNA in 3 M or 5 M GED were mixed with 5 M GED and capture probe to a final guanidinium isothiocyanate concentration of 3 M and a final biotin oligonucleotide concentration of 30 nM. Hybridization was carried out in sealed U bottom 96 well tissue culture plates (Nunc or Costar) for 16-20 hours at 37°C. RNA hybridization reactions were diluted three-fold with deionized water to a final guanidinium isothiocyanate concentration of 1 M and aliquots (150 µL) were transferred to streptavidin coated microtiter plates wells. Binding of capture probe and capture probe-RNA hybrid to the immobilized streptavidin was allowed to proceed for 2 hours at room temperature, after which the plates were washed 6 times with DuPont ELISA plate wash buffer (phosphate buffered saline(PBS), 0.05% Tween 20) A second hybridization of reporter probe to the immobilized complex of capture probe and hybridized target RNA was carried out in the washed streptavidin coated well by addition of 120 µl of a hybridization cocktail containing 4 X SSC, 0.66% Triton X 100, 6.66% deionized formamide, 1 mg/mL BSA and 5 nM reporter probe. After hybridization for one hour at 37°C, the plate was again washed 6 times. Immobilized alkaline phosphatase activity was detected by addition of 100 µL of 0.2 mM 4-methylumbelliferyl phosphate (MUBP, JBL Scientific) in buffer (2.5 M diethanolamine pH 8.9 (JBL Scientific), 10 mM $MgCl_2$, 5 mM zinc acetate

dihydrate and 5 mM *N*-hydroxyethyl-ethylene-diamine-triacetic acid). The plates were incubated at 37°C. Fluorescence at 450 nM was measured using a microplate fluorometer (Dynateck) exciting at 365 nM.

Microplate based compound evaluation in HIV-1 infected MT-2 cells:

Compounds to be evaluated were dissolved in DMSO and diluted in culture medium to twice the highest concentration to be tested and a maximum DMSO concentration of 2%. Further three-fold serial dilutions of the compound in culture medium were performed directly in U bottom microtiter plates (Nunc). After compound dilution, MT-2 cells (50 µL) were added to a final concentration of 5×10^5 per mL (1×10^5 per well). Cells were incubated with compounds for 30 minutes at 37°C in a CO_2 incubator. For evaluation of antiviral potency, an appropriate dilution of HIV-1 (RF) virus stock (50 µL) was added to culture wells containing cells and dilutions of the test compounds. The final volume in each well was 200 µL. Eight wells per plate were left uninfected with 50 µL of medium added in place of virus, while eight wells were infected in the absence of any antiviral compound. For evaluation of compound toxicity, parallel plates were cultured without virus infection.

After 3 days of culture at 37°C in a humidified chamber inside a CO_2 incubator, all but 25 µL of medium/well was removed from the HIV infected plates. Thirty seven µL of 5 M GED containing biotinylated capture probe was added to the settled cells and remaining medium in each well to a final concentration of 3 M GED and 30 nM capture probe. Hybridization of the capture probe to HIV RNA in the cell lysate was carried out in the same microplate well used for virus culture by sealing the plate with a plate sealer (Costar), and incubating for 16-20 hrs in a 37°C incubator. Distilled water was then added to each well to dilute the hybridization reaction three-fold and 150 µL of this diluted mixture was transferred to a streptavidin coated microtiter

plate. HIV RNA was quantitated as described above. A standard curve, prepared by adding known amounts of pDAB 72 *in vitro* RNA transcript to wells containing lysed uninfected cells, was run on each microtiter plate in order to determine the amount of viral RNA made during the infection.

In order to standardize the virus inoculum used in the evaluation of compounds for antiviral activity, dilutions of virus were selected which resulted in an IC_{90} value (concentration of compound required to reduce the HIV RNA level by 90%) for dideoxycytidine (ddC) of 0.2 µg/mL. IC_{90} values of other antiviral compounds, both more and less potent than ddC, were reproducible using several stocks of HIV-1 (RF) when this procedure was followed. This concentration of virus corresponded to ~3 x 10^5 PFU (measured by plaque assay on MT-2 cells) per assay well and typically produced approximately 75% of the maximum viral RNA level achievable at any virus inoculum. For the HIV RNA assay, IC_{90} values were determined from the percent reduction of net signal (signal from infected cell samples minus signal from uninfected cell samples) in the RNA assay relative to the net signal from infected, untreated cells on the same culture plate (average of eight wells). Valid performance of individual infection and RNA assay tests was judged according to three criteria. It was required that the virus infection should result in an RNA assay signal equal to or greater than the signal generated from 2 ng of pDAB 72 *in vitro* RNA transcript. The IC_{90} for ddC, determined in each assay run, should be between 0.1 and 0.3 µg/mL. Finally, the plateau level of viral RNA produced by an effective reverse transcriptase inhibitor should be less than 10% of the level achieved in an uninhibited infection. A compound was considered active if its IC_{90} was found to be less than 20µM.

For antiviral potency tests, all manipulations in microtiter plates, following the initial addition of 2X concentrated compound solution to a single row of wells, were performed using a Perkin Elmer/Cetus ProPette.

Protein Binding and Mutant Resistance

In order to characterize NNRTI compounds for their clinical efficacy potential the effect of plasma proteins on antiviral potency and measurements of antiviral potency against wild type and mutant variants of HIV that carry amino acid changes in the known binding site for NNRTIs were examined. The rationale for this testing strategy is two fold:

1. Many drugs are extensively bound to plasma proteins. Although the binding affinity for most drugs for the major components of human plasma, namely, human serum albumin (HSA) or alpha-1-acid glycoprotein (AAG), is low, these major components are present in high concentration in the blood. Only free or unbound drug is available to cross the infected cell membrane for interaction with the target site (i.e., HIV-1 reverse transcriptase, HIV-1 RT). Therefore, the effect of added HSA+AAG on the antiviral potency in tissue culture more closely reflects the potency of a given compound in the clinical setting. The concentration of compound required for 90% inhibition of virus replication as measured in a sensitive viral RNA-based detection method is designated the IC90. The fold increase in apparent IC90 for test compounds in the presence or added levels of HSA and AAG that reflect *in vivo* concentrations (45 mg/ml HSA, 1 mg/ml AAG) was then calculated. The lower the fold increase, the more compound will be available to interact with the target site.

2. The combination of the high rate of virus replication in the infected individual and the poor fidelity of the viral RT results in the production of a quasi-species or mixtures of HIV species in the infected individual. These species will include a majority wild type species, but also mutant variants of HIV and the proportion of a given mutant will reflect its relative fitness and replication rate. Because mutant variants including mutants with changes in the amino acid sequence of the viral RT likely

pre-exist in the infected individual's quasi-species, the overall potency observed in the clinical setting will reflect the ability of a drug to inhibit not only wild type HIV-1, but mutant variants as well. We thus have constructed, in a known genetic background, mutant variants of HIV-1 that carry amino acid substitutions at positions thought to be involved in NNRTI binding, and measured the ability of test compounds to inhibit replication of these mutant viruses. The concentration of compound required for 90% inhibition of virus replication as measured in a sensitive viral RNA-based detection method is designated the IC90. It is desirable to have a compound which has high activity against a variety of mutants.

Dosage and Formulation

The antiviral compounds of this invention can be administered as treatment for viral infections by any means that produces contact of the active agent with the agent's site of action, i.e., the viral reverse transcriptase, in the body of a mammal. They can be administered by any conventional means available for use in conjunction with pharmaceuticals, either as individual therapeutic agents or in a combination of therapeutic agents. They can be administered alone, but preferably are administered with a pharmaceutical carrier selected on the basis of the chosen route of administration and standard pharmaceutical practice.

The dosage administered will, of course, vary depending upon known factors, such as the pharmacodynamic characteristics of the particular agent and its mode and route of administration; the age, health and weight of the recipient; the nature and extent of the symptoms; the kind of concurrent treatment; the frequency of treatment; and the effect desired. A daily dosage of active ingredient can be expected to be about 0.001 to about 1000 milligrams per kilogram of body weight, with the preferred dose being about 0.1 to about 30 mg/kg.

Dosage forms of compositions suitable for administration contain from about 1 mg to about 100 mg of active ingredient per unit. In these pharmaceutical compositions the active ingredient will ordinarily be present in an amount of about 0.5-95% by weight based on the total weight of the composition. The active ingredient can be administered orally in solid dosage forms, such as capsules, tablets and powders, or in liquid dosage forms, such as elixirs, syrups and suspensions. It can also be administered parenterally, in sterile liquid dosage forms.

Gelatin capsules contain the active ingredient and powdered carriers, such as lactose, starch, cellulose derivatives, magnesium stearate, stearic acid, and the like. Similar diluents can be used to make compressed tablets. Both tablets and capsules can be manufactured as sustained release products to provide for continuous release of medication over a period of hours. Compressed tablets can be sugar coated or film coated to mask any unpleasant taste and protect the tablet from the atmosphere, or enteric coated for selective disintegration in the gastrointestinal tract. Liquid dosage forms for oral administration can contain coloring and flavoring to increase patient acceptance.

In general, water, a suitable oil, saline, aqueous dextrose (glucose), and related sugar solutions and glycols such as propylene glycol or polyethylene glycols are suitable carriers for parenteral solutions. Solutions for parenteral administration preferably contain a water soluble salt of the active ingredient, suitable stabilizing agents, and if necessary, buffer substances. Antioxidizing agents such as sodium bisulfite, sodium sulfite, or ascorbic acid, either alone or combined, are suitable stabilizing agents. Also used are citric acid and its salts, and sodium EDTA. In addition, parenteral solutions can contain preservatives, such as benzalkonium chloride, methyl- or propyl-paraben and chlorobutanol. Suitable pharmaceutical carriers are

described in *Remington's Pharmaceutical Sciences, supra*, a standard reference text in this field.

Useful pharmaceutical dosage-forms for administration of the compounds of this invention can be illustrated as follows:

Capsules

A capsule formulation of the present invention can be prepared by filling standard two-piece hard gelatin capsules each with 100 mg of powdered active ingredient, 150 mg of lactose, 50 mg of cellulose, and 6 mg magnesium stearic.

Soft Gelatin Capsules

A soft gelatin capsule formulation of the present invention can be prepared as follows. A mixture of active ingredient in a digestible oil such as soybean oil, cottonseed oil or olive oil can be prepared and injected by means of a positive displacement pump into gelatin to form soft gelatin capsules containing 100 mg of the active ingredient. The capsules should then be washed and dried.

Tablets

A tablet formulation of the present invention can be prepared by conventional procedures so that the dosage unit is 100 mg of active ingredient, 0.2 mg of colloidal silicon dioxide, 5 milligrams of magnesium stearate, 275 mg of microcrystalline cellulose, 11 mg of starch and 98.8 mg of lactose. Appropriate coatings may be applied to increase palatability or delay absorption.

Suspension

An aqueous suspension formulation can be prepared for oral administration so that each 5 mL contain 25 mg of finely divided active ingredient, 200 mg of sodium carboxymethyl cellulose, 5 mg of sodium benzoate, 1.0 g of sorbitol solution, U.S.P., and 0.025 mg of vanillin.

Injectable

A parenteral formulation suitable for administration by injection can be prepared by stirring 1.5% by weight of active ingredient in 10% by volume propylene glycol and water. The solution is sterilized by commonly used techniques.

Combination Administration of Therapeutic Agents

The present invention provides a method for the treatment of HIV infection which comprises administering, in combination, to a host in need thereof a therapeutically effective amount of the following:

(a) a compound of formula (I); and

(b) at least one compound selected from the group consisting of HIV reverse transcriptase inhibitors and HIV protease inhibitors, in one or more sterile containers.

Each therapeutic agent component of this combination method (i.e., component (a) and (b) set forth above) can independently be administered in any separate dosage form, such as those described above, and can be administered in various ways, as described above. In the following description component (b) is to be understood to represent one or more agents as described previously. Each individual therapeutic agent comprising component (b) may also be independently be administered in any separate dosage form, such as those described above, and can be administered in various ways, as described above.

Components (a) and any one or more of the agents comprising component (b) of the combination method of the present invention may be formulated together, in a single dosage unit (that is, combined together in one capsule, tablet, powder, or liquid, etc.) as a combination product. When component (a) and (b) are not formulated together in a single dosage unit, the component (a) may be administered at the same time as component (b) or in any order; for example component (a) of this invention may be administered first, followed by administration of component (b), or they may be

administered in the revserse order. If component (b) contains more that one agent, e.g., one RT inhibitor and one protease inhibitor, these agents may be administered together or in any order. When not administered at the same time, preferably the administration of component (a) and (b) occurs less than about one hour apart. Preferably, the route of administration of component (a) and (b) is oral. The terms oral agent, oral inhibitor, oral compound, or the like, as used herein, denote compounds which may be orally administered. Although it is preferable that component (a) and component (b) both be administered by the same route (that is, for example, both orally) or dosage form, if desired, they may each be administered by different routes or dosage forms (for example, one component of the combination method may be administered orally, and another component may be administered intravenously).

As is appreciated by a medical practitioner skilled in the art, the dosage of the combination therapy of the invention may vary depending upon various factors such as the pharmacodynamic characteristics of the particular agent and its mode and route of administration, the age, health and weight of the recipient, the nature and extent of the symptoms, the kind of concurrent treatment, the frequency of treatment, and the effect desired, as described above.

The proper dosage of components (a) and (b) of the combination method of this invention will be readily ascertainable by a medical practitioner skilled in the art, based upon the present disclosure. By way of general guidance, typically a daily dosage may be about 100 milligrams to about 1.5 grams of each component. If component (b) represents more than one compound, then typically a daily dosage may be about 100 milligrams to about 1.5 grams of each agent of component (b). By way of general guidance, when the compounds of component (a) and component (b) are administered in combination, the dosage amount of each component may be reduced by about 70-80% relative to the usual dosage of the component when it is

administered alone as a single agent for the treatment of HIV infection, in view of the synergistic effect of the combination.

The combination products of this invention may be formulated such that, although the active ingredients are combined in a single dosage unit, the physical contact between the active ingredients is minimized. In order to minimize contact, for example, where the product is orally administered, one active ingredient may be enteric coated. By enteric coating one of the active ingredients, it is possible not only to minimize the contact between the combined active ingredients, but also, it is possible to control the release of one of these components in the gastrointestinal tract such that one of these components is not released in the stomach but rather is released in the intestines. Another embodiment of this invention where oral administration is desired provides for a combination product wherein one of the active ingredients is coated with a sustained-release material which effects a sustained-release throughout the gastrointestinal tract and also serves to minimize physical contact between the combined active ingredients. Furthermore, the sustained-released component can be additionally enteric coated such that the release of this component occurs only in the intestine. Still another approach would involve the formulation of a combination product in which the one component is coated with a sustained and/or enteric release polymer, and the other component is also coated with a polymer such as a low-viscosity grade of hydroxypropyl methylcellulose or other appropriate materials as known in the art, in order to further separate the active components. The polymer coating serves to form an additional barrier to interaction with the other component. In each formulation wherein contact is prevented between components (a) and (b) via a coating or some other material, contact may also be prevented between the individual agents of component (b).

Dosage forms of the combination products of the present invention wherein one active ingredient is enteric coated can be in the form of tablets such that the enteric coated component and the other active ingredient are blended together and then compressed into a tablet or such that the enteric coated component is compressed into one tablet layer and the other active ingredient is compressed into an additional layer. Optionally, in order to further separate the two layers, one or more placebo layers may be present such that the placebo layer is between the layers of active ingredients. In addition, dosage forms of the present invention can be in the form of capsules wherein one active ingredient is compressed into a tablet or in the form of a plurality of microtablets, particles, granules or non-perils, which are then enteric coated. These enteric coated microtablets, particles, granules or non-perils are then placed into a capsule or compressed into a capsule along with a granulation of the other active ingredient.

These as well as other ways of minimizing contact between the components of combination products of the present invention, whether administered in a single dosage form or administered in separate forms but at the same time or concurrently by the same manner, will be readily apparent to those skilled in the art, based on the present disclosure.

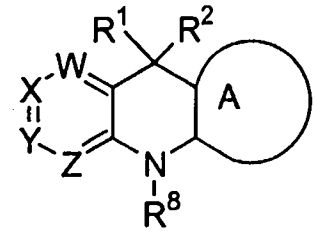
Pharmaceutical kits useful for the treatment of HIV infection, which comprise a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition comprising a compound of component (a) and one or more compounds of component (b), in one or more sterile containers, are also within the ambit of the present invention. Sterilization of the container may be carried out using conventional sterilization methodology well known to those skilled in the art. Component (a) and component (b) may be in the same sterile container or in separate sterile containers. The sterile containers of materials may comprise separate containers, or one or more multi-part containers, as desired. Component (a) and

component (b) may be separate, or physically combined into a single dosage form or unit as described above. Such kits may further include, if desired, one or more of various conventional pharmaceutical kit components, such as for example, one or more pharmaceutically acceptable carriers, additional vials for mixing the components, etc., as will be readily apparent to those skilled in the art. Instructions, either as inserts or as labels, indicating quantities of the components to be administered, guidelines for administration, and/or guidelines for mixing the components, may also be included in the kit.

As will be appreciated by one of skill in the art, numerous modifications and variations of the present invention are possible in light of the above teachings. It is therefore to be understood that within the scope of the appended claims, the invention may be practiced otherwise than as specifically described herein.

WHAT IS CLAIMED IS:

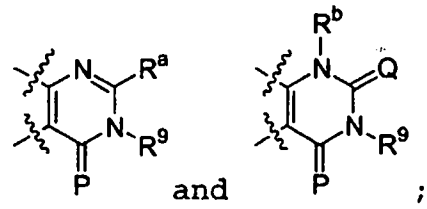
1. A compound of formula (I):



(I)

or a stereoisomeric form or mixture of stereoisomeric forms or a pharmaceutically acceptable salt form thereof, wherein:

A is a ring selected from:



;

P is O or S;

Q is O or NH;

R^a is selected from H, CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, C_{1-4} alkynyl, OH, C_{1-4} alkyl-O-, C_{1-4} alkyl-NH-, and NH_2;

R^b is selected from H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, and C_{1-4} alkynyl;

W is N or CR^3;

X is N or CR^{3a};

Y is N or CR^{3b};

Z is N or CR^{3c};

provided that if two of W, X, Y, and Z are N, then the remaining are other than N;

R^1 is selected from the group cyclopropyl, hydroxymethyl, CN, and C_{1-4} alkyl substituted with 0-9 halogen;

R^2 is selected from the group methyl substituted with 0-3 R^{3f}, C_{1-6} alkyl substituted with 0-2 R^4, C_{2-6} haloalkyl, C_{2-5} alkenyl substituted with 0-2 R^4, C_{2-5} alkynyl substituted with 0-1 R^4, C_{3-6} cycloalkyl substituted with 0-2 R^{3d}, phenyl substituted with 0-2 R^{3d}, and 3-6 membered heterocyclic system containing 1-3 heteroatoms selected from the group O, N, and S, substituted with 0-2 R^{3d};

R^3 is selected from the group H, C_{1-4} alkyl, -OH, C_{1-4} alkoxy, OCF_3, CF_3, F, Cl, Br, I, $-(CH_2)_tNR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-(CH_2)_tNHC(O)R^7$, $-(CH_2)_tNHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$, $-S-C_{1-4}$alkyl, $-S(O)C_{1-4}$alkyl, $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, $-SO_2NR^5R^{5a}$, and a 5-6 membered heteroaromatic ring containing 1-4 heteroatoms selected from the group O, N, and S;

R^{3a} is selected from the group H, C_{1-4} alkyl, -OH, C_{1-4} alkoxy, OCF_3, CF_3, F, Cl, Br, I, $-(CH_2)_tNR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-(CH_2)_tNHC(O)R^7$, $-(CH_2)_tNHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$, $-S-C_{1-4}$alkyl, $-S(O)C_{1-4}$alkyl, $-S(O)_2C_{1-4}$alkyl, $-SO_2NR^5R^{5a}$, and a 5-6 membered heteroaromatic ring containing 1-4 heteroatoms selected from the group O, N, and S;

alternatively, R^3 and R^{3a} together form $-OCH_2O-$;

R^{3b} is selected from the group H, C_{1-4} alkyl, -OH, C_{1-4} alkoxy, OCF_3, F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$, and $-SO_2NR^5R^{5a}$;

alternatively, R^{3a} and R^{3b} together form $-OCH_2O-$;

R^{3c} is selected from the group H, C_{1-4} alkyl, -OH, C_{1-4} alkoxy, OCF_3, F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$, and $-SO_2NR^5R^{5a}$;

alternatively, R^{3b} and R^{3c} together form $-OCH_2O-$;

R^{3d}, at each occurrence, is independently selected from the group H, C_{1-4} alkyl, -OH, C_{1-4} alkoxy, OCF_3, F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$, and $-SO_2NR^5R^{5a}$;

R^{3e}, at each occurrence, is independently selected from the group H, C_{1-4} alkyl, -OH, C_{1-4} alkoxy, OCF_3, F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$, and $-SO_2NR^5R^{5a}$;

R^{3f}, at each occurrence, is independently selected from the group H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkyl, CN, -OH, $-O-R^{11}$, OCF_3, $-O(CO)-R^{13}$, $-OS(O)_2C_{1-4}$alkyl, $-NR^{12}R^{12a}$, $-C(O)R^{13}$, $-NHC(O)R^{13}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NHSO_2R^{10}$, and $-SO_2NR^{12}R^{12a}$;

R^4 is selected from the group H, F, Cl, Br, I, C_{1-6} alkyl substituted with 0-2 R^{3e}, C_{3-10} carbocycle substituted with 0-2 R^{3e}, phenyl substituted with 0-5 R^{3e}, and a 5-10 membered heterocyclic system containing 1-3

heteroatoms selected from the group O, N, and S, substituted with 0-2 R^{3e};

R^5 and R^{5a} are independently selected from the group H and C_{1-4} alkyl;

alternatively, R^5 and R^{5a}, together with the nitrogen to which they are attached, combine to form a 5-6 membered ring containing 0-1 O or N atoms;

R^6 is selected from the group H, OH, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, and NR^5R^{5a};

R^7 is selected from the group H, C_{1-3} alkyl and C_{1-3} alkoxy;

R^8 is selected from the group H, (C_{1-6} alkyl)carbonyl, C_{1-6} alkoxy, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, C_{6-10} aryloxy, (C_{6-10} aryl)oxycarbonyl, (C_{6-10} aryl)methylcarbonyl, (C_{1-4} alkyl)carbonyloxy(C_{1-4} alkoxy)carbonyl, C_{6-10} arylcarbonyloxy(C_{1-4} alkoxy)carbonyl, C_{1-6} alkylaminocarbonyl, phenylaminocarbonyl, phenyl(C_{1-4} alkoxy)carbonyl, and NR^5R^{5a}(C_{1-6} alkyl)carbonyl;

R^9 is selected from H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, C_{1-4} alkynyl, (C_{1-6} alkyl)carbonyl, C_{1-6} alkoxy, (C_{1-4} alkoxy)carbonyl, C_{6-10} aryloxy, (C_{6-10} aryl)oxycarbonyl, (C_{6-10} aryl)methylcarbonyl, (C_{1-4} alkyl)carbonyloxy(C_{1-4} alkoxy)carbonyl, C_{6-10} arylcarbonyloxy(C_{1-4} alkoxy)carbonyl, C_{1-6} alkylaminocarbonyl, phenylaminocarbonyl, phenyl(C_{1-4} alkoxy)carbonyl, and NR^5R^{5a}(C_{1-6} alkyl)carbonyl;

R^{10} is selected from the group C_{1-4} alkyl and phenyl;

R^{11} is selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkyl substituted with C_{3-6}cycloalkyl substituted with 0-2 R^{3e}, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} carbocycle substituted with 0-2 R^{3e};

R^{12} and R^{12a} are independently selected from H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl substituted with C_{3-6}cycloalkyl substituted with 0-2 R^{3e}, and C_{3-6} carbocycle substituted with 0-2 R^{3e};

alternatively, R^{12} and R^{12a} can join to form 4-7 membered heterocyclic ring;

R^{13} is selected from the group H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, -O-C_{2-6} alkenyl, -O-C_{2-6} alkynyl, $NR^{12}R^{12a}$, C_{3-6}carbocycle, and -O-C_{3-6}carbocycle; and

t is selected from 0 and 1.

2. A compound of Claim 1 or pharmaceutically acceptable salt forms thereof, wherein:

R^2 is selected from the group methyl substituted with 0-3 R^{3f}, C_{1-5} alkyl substituted with 0-2 R^4, C_{2-5} alkenyl substituted with 0-2 R^4, C_{2-5} alkynyl substituted with 0-1 R^4, C_{3-6} cycloalkyl substituted with 0-2 R^{3d}, and phenyl substituted with 0-2 R^{3d}, and 3-6 membered heterocyclic system containing 1-3 heteroatoms selected from the group O, N, and S, substituted with 0-2 R^{3d}, wherein the heterocyclic system is selected from 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-furanyl, 3-furanyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-oxazolyl, 2-thiazolyl, 4-isoxazolyl, 2-imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,3-dioxolanyl, and 1,3-dioxanyl;

R^3 and R^{3a}, at each occurrence, are independently selected from the group H, C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, F, Cl, Br, I, NR^5R^{5a}, NO_2, -CN, $C(O)R^6$, $NHC(O)R^7$, $NHC(O)NR^5R^{5a}$, and a 5-6 membered heteroaromatic ring containing 1-4 heteroatoms selected from the group O, N, and S;

alternatively, R^3 and R^{3a} together form $-OCH_2O-$;

R^{3b} and R^{3c}, at each occurrence, are independently selected from the group H, C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, F, Cl, Br, I, NR^5R^{5a}, NO_2, -CN, $C(O)R^6$, $NHC(O)R^7$, and $NHC(O)NR^5R^{5a}$;

alternatively, R^{3a} and R^{3b} together form $-OCH_2O-$;

R^4 is selected from the group H, Cl, F, C_{1-4} alkyl substituted with 0-2 R^{3e}, C_{3-6} carbocycle substituted with 0-2 R^{3e}, phenyl substituted with 0-5 R^{3e}, and a 5-6 membered heterocyclic system containing 1-3 heteroatoms selected from the group O, N, and S, substituted with 0-2 R^{3e};

R^5 and R^{5a} are independently selected from the group H, CH_3 and C_2H_5;

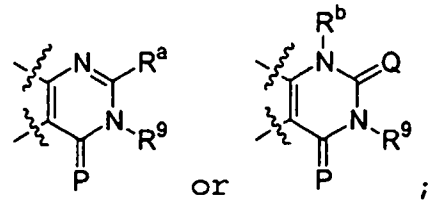
R^6 is selected from the group H, OH, CH_3, C_2H_5, OCH_3, OC_2H_5, and NR^5R^{5a}; and

R^7 is selected from the group CH_3, C_2H_5, $CH(CH_3)_2$, OCH_3, OC_2H_5, and $OCH(CH_3)_2$.

3. A compound of Claim 2, wherein:

P is O;

Ring A is:



;

R^a, at each occurrence, is selected from H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl-NH-, NH_2;

R^c is selected from H and methyl;

W is CR^3;

X is CR^{3a};

Y is CR^{3b};

Z is CR^{3c};

R^2 is selected from the group methyl substituted with 0-3 R^{3f}, C_{1-3} alkyl substituted with 0-2 R^4, C_{2-3} alkenyl substituted with 0-2 R^4, C_{2-3} alkynyl substituted with 0-1 R^4, and C_{3-6} cycloalkyl substituted with 0-2 R^{3d};

R^3, R^{3a}, R^{3b}, and R^{3c}, at each occurrence, are independently selected from the group H, C_{1-3} alkyl, OH, C_{1-3} alkoxy, F, Cl, Br, I, NR^5R^{5a}, NO_2, -CN, $C(O)R^6$, $NHC(O)R^7$, and $NHC(O)NR^5R^{5a}$;

alternatively, R^3 and R^{3a} together form $-OCH_2O-$;

R^{3e}, at each occurrence, is independently selected from the group H, C_{1-4} alkyl, -OH, C_{1-4} alkoxy, OCF_3, F, Cl, $-NR^5R^{5a}$, $-C(O)R^6$, and $-SO_2NR^5R^{5a}$;

R^{3f}, at each occurrence, is independently selected from the group H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkyl, CN, -OH, $-O-R^{11}$, , $-O(CO)-R^{13}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, and $-NR^{12}R^{12a}$;

R^4 is selected from the group H, Cl, F, C_{1-4} alkyl substituted with 0-1 R^{3e}, C_{3-5} carbocycle substituted with 0-2 R^{3e}, phenyl substituted with 0-2 R^{3e}, and a 5-6 membered heterocyclic system containing 1-3 heteroatoms selected from the group O, N, and S, substituted with 0-1 R^{3e}, wherein the heterocyclic system is selected from 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-furanyl, 3-furanyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-oxazolyl, 2-thiazolyl, 4-isoxazolyl, 2-imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,3-dioxolanyl, and 1,3-dioxanyl;

R^5 and R^{5a} are independently selected from the group H, CH_3 and C_2H_5;

R^6 is selected from the group H, OH, CH_3, C_2H_5, OCH_3, OC_2H_5, and NR^5R^{5a};

R^7 is selected from the group CH_3, C_2H_5, OCH_3, and OC_2H_5;

R^8 is H;

R^9 is H, methyl, ethyl, propyl, and i-propyl;

R^{11} is selected from methyl, ethyl, propyl, i-propyl, butyl, i-butyl, t-butyl, and C_{3-6} carbocycle substituted with 0-2 R^{3e} wherein the C_{3-6} carbocycle is selected from

cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and phenyl; and

R^{12} and R^{12a} are independently selected from H, methyl, ethyl, propyl, i-propyl, butyl, i-butyl, t-butyl, and C_{3-6} carbocycle substituted with 0-2 R^{3e} wherein the C_{3-6} carbocycle is selected from cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and phenyl.

4. A compound of Claim 3, or a pharmaceutically acceptable salt form thereof, wherein:

R^2 is selected from the group methyl substituted with 0-3 R^{3f}, C_{1-3} alkyl substituted with 1 R^4, C_{2-3} alkenyl substituted with 1 R^4, and C_{2-3} alkynyl substituted with 1 R^4;

R^3, R^{3a}, R^{3b}, and R^{3c}, at each occurrence, are independently selected from the group H, C_{1-3} alkyl, OH, C_{1-3} alkoxy, F, Cl, NR^5R^{5a}, NO_2, -CN, $C(O)R^6$, $NHC(O)R^7$, and $NHC(O)NR^5R^{5a}$;

alternatively, R^3 and R^{3a} together form $-OCH_2O-$;

R^{3e}, at each occurrence, is independently selected from the group CH_3, -OH, OCH_3, OCF_3, F, Cl, and $-NR^5R^{5a}$;

R^{3f}, at each occurrence, is independently selected from the group H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkyl, -OH, CN, $-O-R^{11}$, $-O(CO)-R^{13}$, and $-NR^{12}R^{12a}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, and $-OS(O)_2$methyl;

R^4 is selected from the group H, Cl, F, CH_3, CH_2CH_3, cyclopropyl substituted with 0-1 R^{3e}, 1-methyl-cyclopropyl substituted with 0-1 R^{3e}, cyclobutyl

substituted with 0-1 R^{3e}, phenyl substituted with 0-2 R^{3e}, and a 5-6 membered heterocyclic system containing 1-3 heteroatoms selected from the group O, N, and S, substituted with 0-1 R^{3e}, wherein the heterocyclic system is selected from the group 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,3-dioxolanyl, and 1,3-dioxanyl;

R^5 and R^{5a} are independently selected from the group H, CH_3 and C_2H_5;

R^6 is selected from the group H, OH, CH_3, C_2H_5, OCH_3, OC_2H_5, and NR^5R^{5a};

R^7 is selected from the group CH_3, C_2H_5, OCH_3, and OC_2H_5; and

R^9 is selected from H and methyl.

5. A compound of Claim 4, or a pharmaceutically acceptable salt form thereof, wherein:

R^2 is selected from the group methyl substituted with 0-2 R^{3f}, methyl substituted with 0-2 R^4, ethyl substituted with 0-2 R^4, propyl substituted with 0-2 R^4, ethenyl substituted with 0-2 R^4, 1-propenyl substituted with 0-2 R^4, 2-propenyl substituted with 0-2 R^4, ethynyl substituted with 0-2 R^4, 1-propynyl substituted with 0-2 R^4, 2-propynyl substituted with 0-2 R^4, and cyclopropyl substituted with 0-1 R^{3d};

R^{3e}, at each occurrence, is independently selected from the group CH_3, -OH, OCH_3, OCF_3, F, Cl, and $-NR^5R^{5a}$;

R^4 is selected from the group H, Cl, F, CH_3, CH_2CH_3, cyclopropyl substituted with 0-1 R^{3e}, 1-methyl-

cyclopropyl substituted with 0-1 R^{3e}, cyclobutyl substituted with 0-1 R^{3e}, phenyl substituted with 0-2 R^{3e}, and a 5-6 membered heterocyclic system containing 1-3 heteroatoms selected from the group O, N, and S, substituted with 0-1 R^{3e}, wherein the heterocyclic system is selected from the group 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,3-dioxolanyl, and 1,3-dioxanyl ;

R^5 and R^{5a} are independently selected from the group H, CH_3 and C_2H_5;

R^6 is selected from the group H, OH, CH_3, C_2H_5, OCH_3, OC_2H_5, and NR^5R^{5a};

R^7 is selected from the group CH_3, C_2H_5, OCH_3, and OC_2H_5;

R^8 is H.

6. A compound of claim 5, or a pharmaceutically acceptable salt form thereof, wherein:

R^1 is selected from methyl, ethyl, propyl, i-propyl, butyl, cyclopropyl, CF_3, CF_2CH_3, CN, and hydroxymethyl;

R^2 is selected from the group methyl substituted with 0-2 R^{3f}, methyl substituted with 0-2 R^4, ethyl substituted with 0-2 R^4, propyl substituted with 0-1 R^4, ethenyl substituted with 0-2 R^4, 1-propenyl substituted with 0-2 R^4, 2-propenyl substituted with 0-2 R^4, ethynyl substituted with 0-2 R^4, 1-propynyl substituted with 0-2 R^4;

R^3, R^{3b}, and R^{3c} are H;

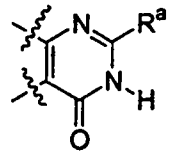
R^{3e} is CH_3;

R^{3f}, at each occurrence, is independently selected from the group H, F, Cl, Br, I, C_{1-4} alkyl, CN, -OH, $-O-R^{11}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, and $-NR^{12}R^{12a}$;

R^4 is selected from the group H, cyclopropyl substituted with 0-1 R^{3e}, and a 5-6 membered heterocyclic system containing 1-3 heteroatoms selected from the group O, N, and S, substituted with 0-1 R^{3e}, wherein the heterocyclic system is selected from the group 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,3-dioxolanyl, and 1,3-dioxanyl;

R^{12} and R^{12a} are independently selected from H, methyl, ethyl, propyl, and i-propyl, and C_{3-6} carbocycle substituted with 0-2 R^{3e} wherein the C_{3-6} carbocycle is selected from cyclopropyl.

7. A compound of claims 1-5, or a pharmaceutically acceptable salt form thereof, wherein:

ring A is  ;

R^a is H, methyl, ethyl, propyl, and i-propyl;

R^1 is CF_3;

R^2 is selected from methyl substituted with 0-1 R^{3f}, ethyl, propyl, i-propyl, and butyl;

W is CH;

X is CR^{3a};

Y is CH;

Z is CH;

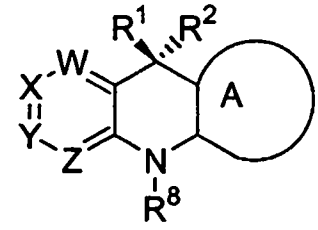
R^{3a} is selected from H, F, Cl, Br, and CN;

R^{3f} is $-O-R^{11}$;

R^8 is H; and

R^{11} is selected from methyl, ethyl, propyl, i-propyl, butyl, s-butyl, i-butyl, and t-butyl.

8. A compound of Claims 1-7, or a pharmaceutically acceptable salt form thereof, wherein the compound is of formula (Ic):



(Ic).

9. A compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt form thereof, wherein the compound of formula (I) is selected from:

10-Butyl-8-chloro-10-(trifluoromethyl)-5,10-dihydropyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one;

10-Butyl-8-cyano-10-(trifluoromethyl)-5,10-dihydropyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one;

8-Chloro-10-(isopropoxymethyl)-10-(trifluoromethyl)-5,10-dihydropyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one;

8-Cyano-10-(isopropoxymethyl)-10-(trifluoromethyl)-5,10-dihydropyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one;

10-Butyl-8-chloro-2-methyl-10-(trifluoromethyl)-5,10-dihydropyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one;

8-Chloro-10-(isopropoxymethyl)-2-methyl-10-(trifluoromethyl)-5,10-dihydropyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one;

8-Cyano-10-(isopropoxymethyl)-2-methyl-10-(trifluoromethyl)-5,10-dihydropyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one;

8-Chloro-10-(2-cyclopropylethyl)-10-(trifluoromethyl)-5,10-dihydropyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one;

8-Cyano-10-(2-cyclopropylethyl)-10-(trifluoromethyl)-5,10-dihydropyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one; and

10-(4-Bromobenzyl)-8-chloro-10-(trifluoromethyl)-5,10-dihydropyrimido[5,4-*b*]quinolin-4(3H)-one.

10. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a therapeutically effective amount of a compound according to one of Claims 1-8 or pharmaceutically acceptable salt form thereof.

11. A method for treating HIV infection which comprises administering to a host in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound according to one of Claims 1-8 or pharmaceutically acceptable salt form thereof.

12. A method of treating HIV infection which comprises administering, in combination, to a host in need thereof a therapeutically effective amount of:

(a) a compound according to one of Claims 1-8; and,

(b) at least one compound selected from the group consisting of HIV reverse transcriptase inhibitors, HIV protease inhibitors, fusion inhibitors, and CCR-5 inhibitors.

13. A method of Claim 12, wherein the reverse transcriptase inhibitor is selected from the group AZT, ddC, ddI, d4T, 3TC, delavirdine, efavirenz, nevirapine, trovirdine, MKC-442, HBY 097, HBY1293, GW867, ACT, UC-781, UC-782, RD4-2025, MEN 10979, AG1549 (S1153), TMC-120, TMC-125, Calanolide A, and PMPA, and the protease inhibitor is selected from the group saquinavir, ritonavir, indinavir, amprenavir, nelfinavir, palinavir, BMS-232623, GS3333, KNI-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, VX-175, MK-944, and VX-478, the CCR-5 inhibitor is selected from TAK-779 (Takeda), SC-351125 (SCH-C, Schering) and SCH-D (Schering), and the fusion inhibitor is selected from T-20 and T1249.

14. A method of Claim 13, wherein the reverse transcriptase inhibitor is selected from the group AZT, efavirenz, and 3TC and the protease inhibitor is selected from the group saquinavir, ritonavir, nelfinavir, and indinavir.

15. A method of Claim 14, wherein the reverse transcriptase inhibitor is AZT.

16. A method of Claim 15, wherein the protease inhibitor is indinavir.

17. A pharmaceutical kit useful for the treatment of HIV infection, which comprises a therapeutically effective amount of:

(a) a compound according to one of Claims 1-8; and,

(b) at least one compound selected from the group consisting of HIV reverse transcriptase inhibitors and HIV protease inhibitors, in one or more sterile containers.

18. A compound according to one of Claims 1-8 for use in therapy.

19. The use of a compound according to one of Claims 1-8 for the manufacture of a medicament for the treatment of HIV infection.

51

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US03/01604

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : C07D 471/04, 471/14, 487/04, 487/14; A61K 31/53, 31/519; A61P 31/18
US CL : 544/250, 251, 234, 179, 180, 184; 514/248, 249, 252.03, 257

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 544/250, 251, 234, 179, 180, 184; 514/248, 249, 252.03, 257

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAS ONLINE, EAST

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/29037 A2 (DU PONT PHARMACEUTICALS COMPANY) 26 April 2001(26.04.2001), see entire document, especially formula I on page 6 and the defintion of A ring on page 7. See also examples 1-1900 on pages 56 through 182.	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
08 April 2003 (08.04.2003)	16 APR 2003
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer Venkataraman Balasubramanian Telephone No. (703)308-1235

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US03/01604

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claim Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claim Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claim Nos.: 8 and 10-19
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

52

(19) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL
Oficina Internacional

(LOGO)

(CÓDIGO DE BARRAS)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional:
WO 03/062238 A1

(43) Fecha de publicación internacional:
31 de julio de 2003 (31.07.2003)

(51) Clasificación[7] de Patente Internacional: C07D 471/04, 471/14, 487/04, 487/14, A61K 31/53, 31/519, A61P 31/18

(21) Número de solicitud internacional: PCT/US03/01604

(22) Fecha de presentación internal;: 16 de enero de 2003 (16.01.2003)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Fecha de Prioridad:
60/349,641 18 de enero de 2002 (18.01.2002) US

(71) Solicitante: (para todos los paises excepto EE.UU): **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** [US/US]; P.O. Box 4000, Route 206 and Provinceline Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(72) Inventores: y

(75) Inventores/Solicitantes: (para EE.UU solamente): **TARBY, Christine, M.** [US/US]; 5 Spencer Lane, Hockessin, DE 19707 (US).

(74) Agentes: **VANATTEN, Mary** et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US)

(81) Estados designados (*nacional*); AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

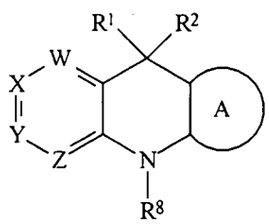
(84) Estados Designados (*regional*); Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, TZ, UG, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG),

Publicada

- *Con reporte de búsqueda internacional.*

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, consulte "Notas Guia sobre Códigos y Abreviaciones" que aparecen al principio de cada emisión regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título COMPUESTOS DE 2-PIRIMIDONA TRICÍCLICA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA DEL VIH



(I)

(57) Resumen: La presente invención se refiere a compuestos 2-pirimidona tricíclica de fórmula (I): o formas estereoisoméricas, mezclas estereoisoméricas o formas salinas farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, y a composiciones farmacéuticas y a equipos de diagnóstico que comprenden los mismos, y métodos para utilizar los mismos para el tratamiento de la infección viral o como un estándar o reactivo de ensayo.

53

COMPUESTOS DE 2-PIRIMIDONA TRICICLICA UTILES COMO INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA DEL VIH

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere en general a compuesto de pirimidona tricíclica que son útiles como inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, composiciones farmacéuticas y kits de diagnóstico que comprenden los mismos, métodos para utilizar los mismos para el tratamiento de infección viral o como estándares o reactivos de ensayo, e intermediarios y procesos para la elaboración de tales compuestos tricíclicos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Dos retrovirus distintos, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 1 (VIH-1) o tipo 2 (VIH-2), han sido etiológicamente ligados a la enfermedad inmunosupresora, el virus de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Los individuos seropositivos de VIH son inicialmente asintomáticos pero típicamente desarrollan el complejo relacionado al SIDA (ARC) seguido por el SIDA. Los individuos afectados muestran inmunosupresión severa que los predispone al debilitamiento y al final a afecciones oportunistas fatales.

La enfermedad del SIDA es la consecuencia del virus del VIH-1 y VIH-2 después de su ciclo de vida viral complejo.

54

El ciclo de vida del virión (virus maduro) involucra el acoplamiento del virión mismo a la célula inmune del linfocito T-4 humano, huésped, a través del enlace de una glicoproteína sobre la superficie del recubrimiento protector del virión con la glicoproteína CD4 sobre la célula linfocítica. Una vez acoplado, el virión se desprende de su recubrimiento de glicoproteína, penetra dentro de la membrana de la célula huésped, y descubre su ARN. La enzima del virión, transcriptasa inversa, dirige el proceso de transcripción del ARN en ADN de una sola hebra. El ARN viral es degradado y se crea una segunda hebra de ADN. El ADN ahora de doble hebra es integrado dentro de los genes de la célula humana y esos genes son utilizados para la reproducción del virus.

La ARN-polimerasa transcribe el ADN viral integrado dentro del ARNm viral. El ARN viral es traducido en la poliproteína de fusión precursora gag-pol. La poliproteína es luego dividida por la enzima proteasa del VIH para producir las proteínas virales maduras. De este modo, la proteasa del VIH es responsable de la regulación de una cascada de eventos de división que conducen a la maduración de la partícula viral en un virus que es capaz de realizar la infectividad completa.

La respuesta típica del sistema inmune humano, que mata al virión invasor, es puesta a prueba debido que el

virus infecta y mata las células T del sistema inmune. Además, la transcriptasa inversa viral, la enzima utilizada en la elaboración de una partícula de virión, no es muy específica, y provoca errores de transcripción que dan como resultado continuamente glicoproteínas cambiadas sobre la superficie del recubrimiento protector viral. Esta falta de especificidad disminuye la efectividad del sistema inmune debido a que los anticuerpos específicamente producidos contra una glicoproteína pueden ser inútiles contra otra, reduciendo por lo tanto el número de anticuerpos disponibles para luchar contra el virus. El virus continúa reproduciéndose mientras que el sistema de respuesta inmune continua debilitándose. En la mayoría de los casos, sin intervención terapéutica, el VIH provoca que el sistema inmune del huésped sea debilitado, permitiendo que se establezcan infecciones oportunistas. Sin la administración de agentes antivirales, inmunomoduladores, o ambos, puede resultar la muerte.

Existen al menos tres puntos críticos en el ciclo de vida del VIH que han sido identificados como posibles objetivos para los fármacos antivirales: (1) el acoplamiento inicial del virión al sitio de linfocito T-4 o del macrófago, (2) la transcripción del ARN viral a ADN viral (transcriptasa inversa, RT), y (3) el procesamiento de la proteína gag-pol por la proteasa del VIH.

56

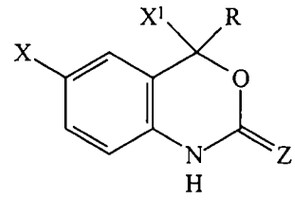
La inhibición del virus en el segundo punto crítico, el ARN viral al proceso de transcripción del ADN viral, ha proporcionado un número de terapias actuales utilizadas en el tratamiento del SIDA. Esta transcripción debe ocurrir para que el virión se reproduzca, debido a que los genes del virión son codificados en ARN y la célula huésped transcribe únicamente el ADN. Mediante la introducción de fármacos que bloquean la transcriptasa inversa al completar la formación del ADN viral, puede ser detenida la replicación del VIH-1.

Un número de compuestos que interfieren con la replicación viral han sido desarrollados para tratar el SIDA. Por ejemplo, análogos del nucleósido, tales como 3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT), 2',3'-didesoxicitidina (ddC), 2',3'-didesoxitimidineno (d4T), 2',3'-didesoxiinosina (ddI) y la 2',3'-didesoxi-3'-tia-citidina (3TC) han mostrado que son relativamente efectivos en ciertos casos al interrumpir la replicación del VIH en la etapa de transcriptasa inversa (RT).

Un área activa de investigación está en el descubrimiento de los inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH no nucleósidos (NNRTIs, por sus siglas en Inglés). Como un ejemplo, se ha encontrado que ciertas benzoxazinonas y quinazolinonas son activas en la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH, la prevención o tratamiento de

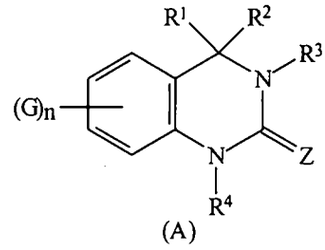
infección por VIH y el tratamiento del SIDA.

La Patente Norteamericana No. 5,874,430 describe inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, de benzoxazinona para el tratamiento del VIH. La Patente Norteamericana No. 5,519,021 describe inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos que son benzoxazinonas de la fórmula:



en donde X es un halógeno, Z puede ser oxígeno.

Los documentos EP 0,530,994 y WO 93/04047 describen inhibidores de transcriptasa inversa del VIH que son quinazolinonas de la fórmula (A):



(A)

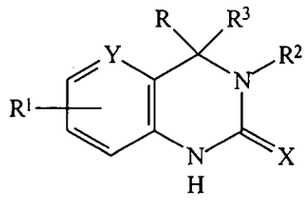
en donde G es una variedad de grupos, R^3 y R^4 pueden ser H, Z puede ser oxígeno, R^2 puede ser alquilo insustituido, alquenilo insustituido, alquinilo insustituido, cicloalquilo insustituido, heterociclo insustituido, y opcionalmente arilo

sustituido, y R^1 puede ser una variedad de grupos que incluyen alquilo sustituido.

El documento WO 95/12583 también describe inhibidores de transcriptasa inversa del VIH de fórmula A. En esta publicación, G es una variedad de grupos, R^3 y R^4 pueden ser H, Z puede ser O, R^2 es alquenilo sustituido o alquinilo sustituido, y R^1 es cicloalquilo, alquinilo, alquenilo, o ciano. El documento WO 95/13273 ilustra la síntesis asimétrica de uno de los compuestos del documento WO 95/12583, la (S)-(-)-6-cloro-4-ciclopropil-3,4-dihidro-4((2-piridil)etinil)-2-(1H)-quinazolinona.

Los procedimientos sintéticos para la elaboración de las quinazolinonas como aquellas descritas anteriormente, son detallados en la siguiente referencia: Houpis y colaboradores, *Tetr. Lett.* 1994, 35(37), 6811-6814; Tucker y colaboradores, *J. Med. Chem.* 1994, 37, 2437-2444; y Huffman y colaboradores, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 1590-1594.

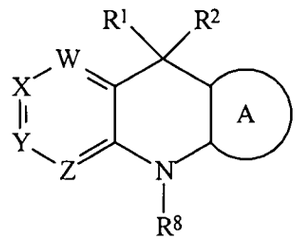
El documento DE 4,320,347 ilustra las quinazolinonas de la fórmula:



en donde R es un fenilo, anillo carbocíclico, o un anillo

heterocíclico. Los compuestos de esta clase no son considerados como parte de la presente invención.

El documento WO 01/29037 describe los inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, de la fórmula:



en donde el anillo A es un anillo de heteroarilo que contiene uno o dos átomos de nitrógeno.

Incluso con el éxito actual de los inhibidores de la transcriptasa inversa, se ha encontrado que los pacientes con VIH pueden volverse resistentes a un inhibidor dado. De este modo, existe una necesidad importante para desarrollar inhibidores adicionales para combatir adicionalmente la infección por el VIH.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En consecuencia, la presente invención proporciona nuevos inhibidores de la transcriptasa inversa.

La presente invención proporciona un novedoso método para el tratamiento de la infección por VIH, que comprende administrarle a un huésped en necesidad del tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de al

60

menos uno de los compuestos de la presente invención, incluyendo una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona un novedoso método para el tratamiento de la infección por VIH, que comprende administrarle a un huésped en necesidad del mismo, una combinación terapéuticamente efectiva de (a) uno de los compuestos de la presente invención y (b) uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste de inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH e inhibidores de la proteasa del VIH.

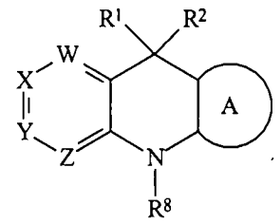
La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas con actividad inhibitoria de la transcriptasa inversa, que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la presente invención, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención proporciona novedosos compuestos de pirimidona tricíclica para el uso en terapia.

La presente invención proporciona el uso de nuevos compuestos de pirimidona tricíclica para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la infección por VIH.

Estos y otros aspectos de la invención, los cuales se volverán aparentes durante la siguiente descripción detallada, han sido logrados por el descubrimiento de los

inventores que los compuestos de fórmula (I):

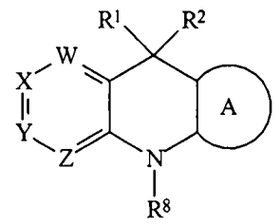


(I)

en donde el anillo A, R^1, R^2, R^8, A, W, X, Y y Z son definidos más adelante, incluyendo cualquier forma estereoisomérica, mezclas de formas estereoisoméricas, complejos, formas de profármaco o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son inhibidores efectivos en la transcriptasa inversa.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES

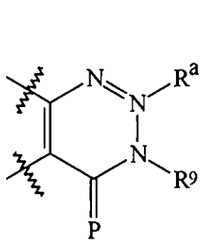
[1] De este modo, en una modalidad, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de fórmula (I):



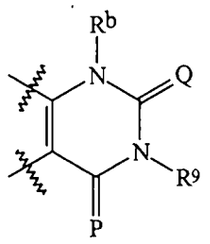
(I)

o una forma estereoisomérica o mezclas de formas estereoisoméricas, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A es un anillo seleccionado de:



y



P es oxígeno o azufre;

Q es oxígeno o NH;

R^a se selecciona de hidrógeno, CN, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, (alquil de 1 a 4 átomos de carbono)-O-, (alquil de 1 a 4 átomos de carbono)-NH-, y NH_2;

R^b se selecciona de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alquinilo de 1 a 4 átomos de carbono;

W es nitrógeno o CR^3;

X es nitrógeno o CR^{3a};

Y es nitrógeno o CR^{3b};

Z es nitrógeno o CR^{3c};

con la condición de que si dos de W, X, Y y Z son nitrógeno, entonces los restantes son nitrógeno;

R^1 se selecciona del grupo de ciclopropilo, hidroximetilo, CN, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con 0-9 átomos de halógeno;

R^2 se selecciona del grupo de metilo sustituido con 0-3 R^{3f}, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^4,

haloalquilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^4, alquinilo de 2 a 5 átomos de carbono sustituido con 0-1 R^4, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^{3d}, fenilo sustituido con 0-2 R^{3d}, y un sistema heterocíclico de 3-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituidos con 0-2 R^{3d};

R^3 se selecciona del grupo de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -OH, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, OCF_3, CF_3, F, Cl, Br, I, $-(CH_2)_tNR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-(CH_2)_tNHC(O)R^7$, $-(CH_2)_tNHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$, -S-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -S(O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-S(O)_2$alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-SO_2NR^5R^{5a}$, y un anillo heteroaromático de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre;

R^{3a} se selecciona del grupo de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -OH, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, OCF_3, CF_3, F, Cl, Br, I, $-(CH_2)_tNR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-(CH_2)_tNHC(O)R^7$, $-(CH_2)_tNHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$, -S-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -(S(O)alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-S(O)_2$alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-SO_2NR^5R^{5a}$, y un anillo heteroaromático de 5-6 miembros que contienen 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre;

alternativamente, R^3 y R^{3a} conjuntamente forman $-OCH_2O-$;

R^{3b} se selecciona del grupo de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -OH, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, OCF_3, F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$, y $-SO_2NR^5R^{5a}$;

alternativamente, R^{3a} y R^{3b} conjuntamente forman $-OCH_2O-$;

R^{3c} se selecciona del grupo hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -OH, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, OCF_3, F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$, y $-SO_2NR^5R^{5a}$;

alternativamente, R^{3b} y R^{3c} conjuntamente forman $-OCH_2O-$;

R^{3d}, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -OH, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, OCF_3, F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$, y $-SO_2NR^5R^{5a}$;

R^{3e}, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -OH, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, OCF_3, F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$, y $-SO_2NR^5R^{5a}$;

R^{3f}, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo hidrógeno, F, Cl, Br, I, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -CN, -OH, $-O-R^{11}$, OCF_3, $-O(CO)-R^{13}$, $-OS(O)_2-$ alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-NR^{12}R^{12a}$,

65

$-C(O)R^{13}$, $-NHC(O)R^{13}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NHSO_2R^{10}$, y $-SO_2NR^{12}R^{12a}$;

R^4 se selecciona del grupo de Hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 0 a 2 R^{3e}, carbociclo de 3 a 10 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^{3e}, fenilo sustituido con 0-5 R^{3e}, y un sistema heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituido con 0-2 R^{3e};

R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente del grupo de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

alternativamente, R^5 y R^{5a}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, se combinan para formar un anillo de 5-6 miembros que contienen 0-1 átomos de oxígeno o nitrógeno;

R^6 se selecciona del grupo de hidrógeno, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, y NR^5R^{5a};

R^7 se selecciona del grupo de hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono;

R^8 se selecciona del grupo de hidrógeno, (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)carbonilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono)carbonilo, ariloxi de 6 a 10 átomos de carbono, (aril de 6 a 10 átomos de carbono)oxicarbonilo, (aril de 6 a 10 átomos

de carbono)metilcarbonilo, (alquil de 1 a 4 átomos de carbono)carboniloxi(alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono)carbonilo, arilcarboniloxi de 6 a 10 átomos de carbono)(alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono)carbonilo, alquilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilaminocarbonilo, fenil(alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono)carbonilo, y NR^5R^{5a}(alquil de 1 a 6 átomos de carbono)carbonilo;

R^9 se selecciona del grupo de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 1 a 4 átomos de carbono, (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)carbonilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono)carbonilo, ariloxi de 6 a 10 átomos de carbono, (aril de 6 a 10 átomos de carbono)oxicarbonilo, (aril de 6 a 10 átomos de carbono)metilcarbonilo, (alquil de 1 a 4 átomos de carbono)carboniloxi(alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono)carbonilo, arilcarboniloxi de 6 a 10 átomos de carbono(alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono)carbonilo, alquilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilaminocarbonilo, fenil(alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono)carbonilo, y NR^5R^{5a}(alquil de 1 a 6 átomos de carbono)carbonilo;

R^{10} se selecciona del grupo de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y fenilo;

R^{11} se selecciona de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^{3e}, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, carbociclo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^{3e};

R^{12} y R^{12a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, sustituido con 0-2 R^{3e}, y carbociclo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^{3e};

alternativamente, R^{12} y R^{12a} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros;

R^{13} se selecciona del grupo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, -O-alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, -O-alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, $NR^{12}R^{12a}$, carbociclo de 3 a 6 átomos de carbono, y -O-carbociclo de 3 a 6 átomos de carbono; y

t se selecciona de 0 y 1.

[2] En otra modalidad, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), en donde:

R^2 se selecciona del grupo de metilo sustituido con 0-3 R^{3f}, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^4, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^4, alquinilo de 2 a 5 átomos de carbono sustituido con 0-1 R^4, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^{3d}, y fenilo sustituido con 0-2 R^{3d}, y un sistema heterocíclico de 3-6 miembros que contienen 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituido con 0-2 R^{3d}, en donde el sistema heterocíclico se selecciona de 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-isoxazolilo, 2-imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,3-dioxolanilo, y 1,3-dioxanilo;

R^3 y R^{3a}, en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, flúor, cloro, bromo, yodo, NR^5R^{5a}, NO_2, -CN, $C(O)R^6$, $NHC(O)R^7$, $NHC(O)NR^5R^{5a}$, y un anillo heteroaromático de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre;

alternativamente, R^3 y R^{3a} conjuntamente forman $-OCH_2O-$;

R^{3b} y R^{3c}, en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, flúor,

69

cloro, bromo, yodo, NR^5R^{5a}, NO_2, -CN, $C(O)R^6$, $NHC(O)R^7$, y $NHC(O)NR^5R^{5a}$;

alternativamente, R^{3a} y R^{3b} conjuntamente forman $-OCH_2O-$;

R^4 se selecciona del grupo de hidrógeno, cloro, flúor, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^{3e}, carbociclo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^{3e}, fenilo sustituido con 0-5 R^{3e}, y un sistema heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituido con 0-2 R^{3e};

R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente del grupo de hidrógeno, CH_3, y C_2H_5;

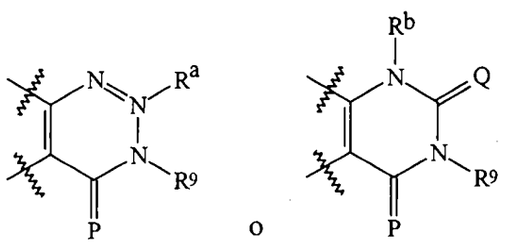
R^6 se selecciona del grupo de hidrógeno, OH, CH_3, C_2H_5, OCH_3, OC_2H_5 y NR^5R^{5a}; y

R^7 se selecciona del grupo CH_3, C_2H_5, $CH(CH_3)_2$, OCH_3, OC_2H_5, y $OCH(CH_3)_2$.

[3] En otra modalidad, la presente invención proporciona los compuestos de fórmula (I), en donde:

P es oxígeno;

El anillo A es:



R^a, en cada aparición, se selecciona de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, (alquil de 1 a 4 átomos de carbono)-NH-, NH_2;

R^c se selecciona de hidrógeno y metilo;

W es CR^3;

X es CR^{3a};

Y es CR^{3b};

Z es CR^{3c};

R^2 se selecciona del grupo metilo sustituido con 0-3 R^{3f}, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^4, alquenilo de 2 a 3 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^4, alquinilo de 2 a 3 átomos de carbono sustituido con 0-1 R^4, y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^{3d};

R^3, R^{3a}, R^{3b} y R^{3c}, en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo de hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, OH, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, flúor, cloro, bromo, yodo, NR^5R^{5a}, NO_2, -CN, $C(O)R^6$, $NHC(O)R^7$, y $NHC(O)NR^5R^{5a}$;

alternativamente, R^3 y R^{3a} conjuntamente forman $-OCH_2O-$;

R^{3e}, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -OH, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, OCF_3, flúor, cloro, $-NR^5R^{5a}$, $-C(O)R^6$ y $-SO_2NR^5R^{5a}$;

R^{3f}, en cada aparición, se selecciona independientemente del

grupo de Hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CN, -OH, $-O-R^{11}$, $-O(CO)-R^{13}$, $-SR^{11}$, $S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, y $NR^{12}R^{12a}$;

R^4 se selecciona del grupo de hidrógeno, cloro, flúor, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con 0-1 R^{3e}, carbociclo de 3 a 5 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^{3e}, fenilo sustituido con 0-2 R^{3e}, y un sistema heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituido con 0-1 R^{3e}, en donde el sistema heterocíclico se selecciona de 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-isoxazolilo, 2-imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,3-dioxolanilo, y 1,3-dioxanilo;

R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente del grupo de hidrógeno, CH_3 y C_2H_5;

R^6 se selecciona del grupo de hidrógeno, OH, CH_3, C_2H_5, OCH_3, OC_2H_5 y NR^5R^{5a};

R^7 se selecciona del grupo de CH_3, C_2H_5, OCH_3 y OC_2H_5;

R^8 es hidrógeno;

R^9 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo e i-propilo;

R^{11} se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, y carbociclo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^{3e}, en donde el carbociclo

de 3 a 6 átomos de carbono se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y fenilo; y

R^{12} y R^{12a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, y carbociclo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^{3e}, en donde el carbociclo de 3 a 6 átomos de carbono se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y fenilo.

[4] En otra modalidad, la presente invención proporciona los compuestos de fórmula (I), en donde:

R^2 se selecciona del grupo de metilo sustituido con 0-3 R^{3f}, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono con 1 R^4, alquenilo de 2 a 3 átomos de carbono sustituido con 1 R^4, y alquinilo de 2 a 3 átomos de carbono sustituido con 1 R^4;

R^3, R^{3a}, R^{3b} y R^{3c}, en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, OH, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, flúor, cloro, NR^5R^{5a}, NO_2, -CN, $C(O)R^6$, $NHC(O)R^7$, y $NHC(O)NR^5R^{5a}$;

alternativamente, R^3 y R^{3a} conjuntamente forman $-OCH_2O-$;

R^{3e}, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo CH_3, -OH, OCH_3, OCF_3, flúor, cloro y $-NR^5R^{5a}$;

R^{3f}, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo de Hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo

de 1 a 4 átomos de carbono, OH, CN, $-O-R^{11}$, $-O(CO)-R^{13}$, y $-NR^{12}R^{12a}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$ y $-OS(O)_2$ metilo;

R^4 se selecciona del grupo hidrógeno, cloro, flúor, CH_3, CH_2CH_3, ciclopropilo sustituido con 0-1 R^{3e}, 1-metil-ciclopropilo sustituido con 0-1 R^{3e}, ciclobutilo sustituido con 0-1 R^{3e}, fenilo sustituido con 0-2 R^{3e}, y un sistema heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituido con 0-1 R^{3e}, en donde el sistema heterocíclico se selecciona del grupo de 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,3-dioxolanilo, y 1,3-dioxanilo;

R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente del grupo hidrógeno, CH_3 y C_2H_5;

R^6 se selecciona del grupo de hidrógeno, OH, CH_3, C_2H_5, OCH_3, OC_2H_5, y NR^5R^{5a};

R^7 se selecciona del grupo CH_3, C_2H_5, OCH_3, y OC_2H_5; y

R^9 se selecciona de hidrógeno y metilo.

[5] En otra modalidad, la presente invención proporciona los compuestos de fórmula (I), en donde:

R^2 se selecciona del grupo de metilo sustituido con 0-2 R^{3f}, metilo sustituido con 0-2 R^4, etilo sustituido con 0-2 R^4, propilo sustituido con 0-2 R^4, etenilo sustituido con 0-2 R^4, 1-propenilo sustituido con 0-2 R^4, 2-propenilo

sustituido con 0-2 R^4, etinilo sustituido con 0-2 R^4, 1-propinilo sustituido con 0-2 R^4, 2-propinilo sustituido con 0-2 R^4, y ciclopropilo sustituido con 0-1 R^{3d};

R^{3e}, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo de CH_3, -OH, OCH_3, OCF_3, flúor, cloro y $-NR^5R^{5a}$;

R^4 se selecciona del grupo de hidrógeno, cloro, flúor, CH_3, CH_2CH_3, ciclopropilo sustituido con 0-1 R^{3e}, 1-metil-ciclopropilo sustituido con 0-1 R^{3e}, ciclobutilo sustituido con 0-1 R^{3e}, fenilo sustituido con 0-2 R^{3e}, y un sistema heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituido con 0-1 R^{3e}, en donde el sistema heterocíclico se selecciona del grupo de 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,3-dioxolanilo, y 1,3-dioxanilo;

R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente del grupo hidrógeno, CH_3 y C_2H_5;

R^6 se selecciona del grupo de hidrógeno, OH, CH_3, C_2H_5, OCH_3, OC_2H_5, y NR^5R^{5a};

R^7 se selecciona del grupo CH_3, C_2H_5, OCH_3, y OC_2H_5;

R^8 es hidrógeno.

[6] En otra modalidad, la presente invención proporciona los compuestos de fórmula (I), en donde:

R^1 se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo,

butilo, ciclopropilo, CF_3, CF_2CH_3, CN e hidroximetilo;

R^2 se selecciona del grupo de metilo sustituido con 0-2 R^{3f}, metilo sustituido con 0-2 R^4, etilo sustituido con 0-2 R^4, propilo sustituido con 0-1 R^4, etenilo sustituido con 0-2 R^4, 1-propenilo sustituido con 0-2 R^4, 2-propenilo sustituido con 0-2 R^4, etinilo sustituido con 0-2 R^4, 1-propinilo sustituido con 0-2 R^4;

R^3, R^{3b} y R^{3c}, son hidrógeno;

R^{3e}, es CH_3;

R^{3f}, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CN, -OH, $-O-R^{11}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$ y $-NR^{12}R^{12a}$;

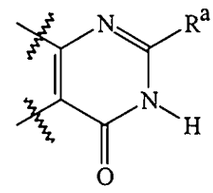
R^4 se selecciona del grupo de hidrógeno, ciclopropilo sustituido con 0-1 R^{3e}, y un sistema heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituido con 0-1 R^{3e}, en donde el sistema heterocíclico se selecciona del grupo de 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,3-dioxolanilo, y 1,3-dioxanilo;

R^{12} y R^{12a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, e i-propilo, y carbociclo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^{3e}, en donde el carbociclo de 3 a 6 átomos de carbono se selecciona de

ciclopropilo.

[7] En otra modalidad, la presente invención proporciona los compuestos de fórmula (I), en donde:

el anillo A es:



R^a es hidrógeno, metilo, propilo, e i-propilo;

R^1 es CF_3;

R^2 se selecciona de metilo, sustituido con 0-1 R^{3f}, etilo, propilo, i-propilo, y butilo;

W es CH;

X es CR^{3a};

Y es CH;

Z es CH;

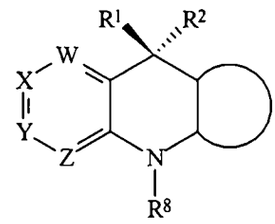
R^{3a} se selecciona de hidrógeno, flúor, cloro, bromo y CN;

R^{3f} es $-O-R^{11}$;

R^8 es hidrógeno; y

R^{11} se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, i-butilo, y t-butilo;

[8] En otra modalidad, los compuestos de la presente invención son aquellos compuestos en donde el compuesto es de fórmula (Ic):



(Ic)

[9] En otra modalidad, los compuestos de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula (I) en donde el compuesto de fórmula (I) se selecciona de :

10-butil-8-cloro-10-(trifluorometil)-5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona;

10-butil-8-ciano-10-(trifluorometil)-5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona;

8-cloro-10-(isopropoximetil)-10-(trifluorometil)-5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona;

8-ciano-10-(isopropoximetil)-10-(trifluorometil)-5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona;

10-butil-8-cloro-2-metil-10-(trifluorometil)-5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona;

8-cloro-10-(isopropoximetil)-2-metil-10-(trifluorometil)-5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona;

8-ciano-10-(isopropoximetil)-2-metil-10-(trifluorometil)-5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona;

8-cloro-10-(2-ciclopropiletil)-10-(trifluorometil)-

78

5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona;

8-ciano-10-(2-ciclopropiletil)-10-(trifluorometil)-5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona; y

10-(4-bromobencil)-8-cloro-10-(trifluorometil)-5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona.

La presente invención también proporciona una novedosa composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las composiciones y métodos de uso que comprenden los compuestos de la presente invención incluyen las composiciones y métodos de uso que comprenden los compuestos de la presente invención y formas estereoisoméricas de los mismos, mezclas de formas estereoisoméricas de los mismos, complejos de los mismos, formas cristalinas de los mismos, formas de profármaco de los mismos, y formas salinas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un novedoso método para el tratamiento de la infección por VIH, que comprende administrarle a un huésped en necesidad de tal tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra modalidad más, la presente invención

proporciona un novedoso método para el tratamiento de la infección por VIH, que comprende la administración, en combinación, a un huésped en necesidad de la misma, de una cantidad terapéuticamente efectiva de:

(a) un compuesto de fórmula (I); y

(b) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH e inhibidores de la proteasa del VIH.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un novedoso método de tratamiento de la infección por VIH, que comprende la administración, en combinación, a un huésped en necesidad de la misma, de una cantidad terapéuticamente efectiva de:

(a) un compuesto de fórmula (I); y

(b) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste del inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de CCR-5, e inhibidores de la fusión.

En otra modalidad, los inhibidores de la transcriptasa inversa, útiles en el método anterior de tratamiento de la infección por VIH, son seleccionados del grupo de AZT, ddC, ddI, d4T, 3TC, delavirdina, efavirenz, nevirapina, Ro 18,893, trovirdina, MKC-442, HBY 097, HBY1293, GW867, ACT, UC-781, UC-782, RD4-2025, MEN 10979, AG1549 (S1153), TMC-120, TMC-125, Calanolida A, y PMPA. Los

80

inhibidores de proteasa preferidos, útiles en el método anterior del tratamiento de la infección por VIH, se seleccionan del grupo de saquinavir, ritonavir, indinavir, amprenavir, nelfinavir, palinavir, BMS-232623, GS3333, KNI-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, VX-175, MK-944, y VX—478, el inhibidor de CCR-5 se selecciona de TAK-779 (Takeda), SC-351125 (SHC-C Schering) y SCH-D (Schering), y el inhibidor de la fusión se selecciona de T-20 y T1249.

En otra modalidad, el inhibidor de la transcriptasa inversa se selecciona del grupo AZT, efavirenz, y 3TC y el inhibidor de la proteasa se selecciona del grupo de saquinavir, ritonavir, nelfinavir, e indinavir.

En otra modalidad, el inhibidor de la transcriptasa inversa es AZT.

En otra modalidad, el inhibidor de la proteasa es indinavir.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un kit farmacéutico útil para el tratamiento de la infección por VIH, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de:

(a) un compuesto de fórmula (I); y,

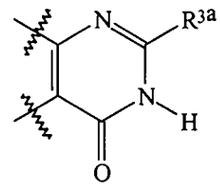
(b) al menos un compuesto seleccionado el grupo que consiste de inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH e

inhibidores de la proteasa del VIH, en uno o más recipientes estériles.

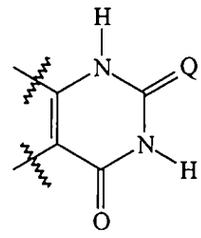
En otra modalidad, la presente invención proporciona compuestos novedosos de 2-pirimidona tricíclica para el uso en terapia.

En otra modalidad, la presente invención proporciona el uso de nuevos compuestos de 2-pirimidona tricíclicla para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la infección por VIH.

En otra modalidad, la presente invención proporciona que el anillo A es



En otra modalidad, la presente invención proporciona que el anillo A es



En otra modalidad, la presente invención proporciona que R^1 se selecciona de CF_3, CF_2CH_3 y CHF_2.

En otra modalidad, la presente invención proporciona que R^1 es CF_3.

En otra modalidad, la presente invención proporciona que R^1 se selecciona del grupo CF_3, C_2F_5, CF_2CH_3, CHF_2, CH_2F y ciclopropilo.

En otra modalidad, la presente invención proporciona que R^1 es metilo sustituido con 0-3 R^{3f}, y alquilo de 2 a 5 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^4, en donde el alquilo de 2 a 5 átomos de carbono se selecciona de etilo, propilo, i-propilo y butilo.

En otra modalidad, la presente invención proporciona que R^1 es CN e hidroximetilo.

En otra modalidad, la presente invención proporciona que R^2 se selecciona del grupo de metilo sustituido con 0-3 R^{3f}, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^4, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^4, alquinilo de 2 a 5 átomos de carbono sustituido con 0-1 R^4, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^{3d}, y fenilo sustituido con 0-2 R^{3d}, y un sistema heterocíclico de 3-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituido con 0-2 R^{3d}, en donde el sistema heterocíclico se selecciona de 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-isoxazolilo, 2-imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,3-dioxolanilo, y 1,3-dioxanilo.

En otra modalidad, la presente invención

proporciona que R^2 se selecciona del grupo metilo sustituido con 0-3 R^{3f}, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^4, alquenilo de 2 a 3 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^4, alquinilo de 2 a 3 átomos de carbono sustituido con 0-1 R^4, y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^{3d}.

En otra modalidad, la presente invención proporciona que R^2 se selecciona del grupo de metilo sustituido con 0-3 R^{3f}, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono sustituido con 1 R^4, alquenilo de 2 a 3 átomos de carbono sustituido con 1 R^4, y alquinilo de 2 a 3 átomos de carbono sustituido con 1 R^4.

En otra modalidad, la presente invención proporciona que R^2 se selecciona del grupo metilo sustituido con 0-2 R^{3f}, metilo sustituido con 0-2 R^4, etilo sustituido con 0-2 R^4, propilo sustituido con 0-2 R^4, etenilo sustituido con 0-2 R^4, 1-propenilo sustituido con 0-2 R^4, 2-propenilo sustituido con 0-2 R^4, etinilo sustituido con 0-2 R^4, 1-propinilo sustituido con 0-2 R^4, 2-propinilo sustituido con 0-2 R^4, y ciclopropilo sustituido con 0-1 R^{3d}.

En otra modalidad, la presente invención proporciona que R^2 se selecciona del grupo de metilo sustituido con 0-2 R^{3f}, metilo sustituido con 0-2 R^4, etilo sustituido con 0-2 R^4, propilo sustituido con 0-1 R^4, etenilo substituido con 0-2 R^4, 1-propenilo sustituido con 0-2 R^4, 2-

propenilo sustituido con 0-2 R^4, etinilo sustituido con 0-2 R^4, 1-propinilo sustituido con 0-2 R^4.

En otra modalidad, R^2 se selecciona del grupo de metilo sustituido con 0-2 R^{3f}, metilo sustituido con 0-2 R^4, y etilo sustituido con 0-2 R^4.

En otra modalidad, la presente invención proporciona que R^{3f}, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CN, -OH, -O-R^{11}, -O(CO)-R^{13}, -SR^{11}, -S(O)R^{11}, -S(O)$_2R^{11}$ y -N$R^{12}R^{12a}$.

En otra modalidad más, la presente invención proporciona que R^{3f}, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -OH, CN, -O-R^{11}, -O(CO)-R^{13}, y N$R^{12}R^{12a}$, -SR^{11}, -S(O)R^{11}, -S(O)$_2R^{11}$, y -OS(O)$_2$metilo.

En otra modalidad, la presente invención proporciona que R^{3f}, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CN, -OH, -O-R^{11}, -SR^{11}, -S(O)R^{11}, -S(O)$_2R^{11}$ y -N$R^{12}R^{12a}$.

En otra modalidad, la presente invención proporciona que R^{3f}, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo y -O-R^{11}.

En otra modalidad, la presente invención proporciona que R^4 se selecciona del grupo de hidrógeno, cloro, flúor, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^{3e}, carbociclo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^{3e}, fenilo sustituido con 0-5 R^{3e}, y un sistema heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituido con 0-2 R^{3e}.

En otra modalidad, la presente invención proporciona que R^4 se selecciona del grupo de hidrógeno, cloro, flúor, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con 0-1 R^{3e}, carbociclo de 3 a 5 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^{3e}, fenilo sustituido con 0-2 R^{3e}, y un sistema heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituido con 0-1 R^{3e}, en donde el sistema heterocíclico se selecciona de 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-isoxazolilo, 2-imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,3-dioxolanilo, y 1,3-dioxanilo.

En otra modalidad, la presente invención proporciona que R^4 se selecciona del grupo hidrógeno, cloro, flúor, CH_3, CH_2CH_3, ciclopropilo sustituido con 0-1 R^{3e}, 1-metil-ciclopropilo sustituido con 0-1 R^{3e}, ciclobutilo sustituido con 0-1 R^{3e}, fenilo sustituido con 0-2 R^{3e}, y un

sistema heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituido con 0-1 R^{3e}, en donde el sistema heterocíclico se selecciona del grupo de 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,3-dioxolanilo, y 1,3-dioxanilo.

En otra modalidad, la presente invención proporciona que R^4 se selecciona del grupo hidrógeno, cloro, flúor, CH_3, CH_2CH_3, ciclopropilo sustituido con 0-1 R^{3e}, 1-metil-ciclopropilo sustituido con 0-1 R^{3e}, ciclobutilo sustituido con 0-1 R^{3e}, fenilo sustituido con 0-2 R^{3e}, y un sistema heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre sustituido con 0-1 R^{3e}, en donde el sistema heterocíclico se selecciona del grupo 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,3-dioxolanilo, y 1,3-dioxanilo.

En otra modalidad, la presente invención proporciona que R^8 es hidrógeno.

En otra modalidad, la presente invención proporciona que R^9 se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, e i-propilo.

En otra modalidad, la presente invención proporciona que R^9 es hidrógeno.

En otra modalidad, la presente invención

proporciona que R^{11} se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, y carbociclo de 3 a 6 átomos de carbono sustituidos con 0-2 R^{3e} en donde el carbociclo de 3 a 6 átomos de carbono se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y fenilo.

En otra modalidad, la presente invención proporciona que R^{12} y R^{12a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, y carbociclo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^{3e}, en donde el carbociclo de 3 a 6 átomos de carbono, se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y fenilo.

En otra modalidad, la presente invención proporciona que W es CR^3; X es CR^{3a}; Y es CR^{3b}; y Z es CR^{3c}.

En otra modalidad, la presente invención proporciona que W es CH; X es CR^{3a}; Y es CH; y Z es CH.

En otra modalidad, la presente invención proporciona que W es CR^3; X es CR^{3a}; Y es CR^{3b}; y Z es N o CR^{3c}.

En otra modalidad, la presente invención proporciona que W es CR^3; X es CR^{3a}; Y es N o CR^{3b}; y Z es N o CR^{3c}.

En otra modalidad, la presente invención proporciona que W es CR^3; X es N o CR^{3a}; Y es CR^{3b}; y Z es N o CR^{3c}.

En otra modalidad, la presente invención proporciona que W es N o CR^3; X es CR^{3a}; Y es CR^{3b}; y Z es N o CR^{3c}.

La invención puede ser ejemplificada en otras formas específicas sin apartarse del espíritu o de los atributos esenciales de la misma. Esta invención también abarca todas las combinaciones de los aspectos preferidos de la invención anotados en la presente. Se entiende que cualquiera y todas las modalidades de la presente invención pueden ser tomadas en conjunto con cualquier otra modalidad, para describir modalidades adicionales de la presente invención. Además, se entiende que cualquiera de los elementos de una modalidad son combinados con cualquiera y todos los otros elementos de cualquiera de las modalidades, para describir modalidades adicionales.

DEFINICIONES

Se apreciará que los compuestos de la presente invención contienen un átomo de carbono asimétricamente sustituido, y pueden ser aislados en formas ópticamente activas o racémicas. Es bien conocido en la técnica cómo preparar las formas ópticamente activas, tales como mediante resolución de formas racémicas o mediante síntesis, a partir de los materiales iniciales ópticamente activos. Todas las formas racémicas, diastereoisoméricas quirales y todas la

formas isoméricas geométricas de una estructura son incluidas, a no ser que la estereoquímica específica o la forma isomérica sea específicamente indicada. Todos los tautómeros de los compuestos mostrados o descritos son también considerados como parte de la presente invención.

Como se utiliza en la presente, el término "2-pirimidonas tricíclicas" se desea que incluya los compuestos 5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4-(3H)-ona que son representados por los compuestos de fórmula I.

Se desea que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A manera de ejemplo general y sin limitación, los isótopos del hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

El término "sustituidos", como se utiliza en la presente, significa que cualquiera o más hidrógenos sobre el átomo o anillo designado es reemplazado con una selección del grupo indicado, con la condición de que la valencia normal del átomo o del átomo del anillo no sea excedida, y que la sustitución de como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (por ejemplo, =O) entonces 2 hidrógenos sobre el átomo están reemplazados. Cuando un sistema de anillo (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico)

se dice que está sustituido con un grupo carbonilo o un enlace doble, se desea que el grupo carbonilo o un enlace doble sean parte (por ejemplo, dentro) del anillo.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R^c) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cada otra aparición. De este modo, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 R^4, entonces tal grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos grupos R^4 y R^4 en cada aparición se selecciona independientemente de la definición de R^4. También, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles únicamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces tal sustituyente puede estar unido a cualquier átomo sobre el anillo. Cuando un sustituyente es listado sin indicar el átomo por medio del cual tal sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces tal sustituyente puede estar unido vía cualquier átomo en tal sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles únicamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Como se utiliza en la presente, los siguientes

términos y expresiones tienen los significados indicados.

Como se utiliza en la presente, "alquilo" se desea que incluya los grupos hidrocarburo alifáticos, saturados, de cadena lineal y ramificada, que tienen el número especificado de átomos de carbono. A manera de ilustración, el término "alquilo de 1 a 10 átomos de carbono" o "alquilo C_1-C_{10}" se desea que incluya los grupos alquilo de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 átomos de carbono. "Alquilo de 1 a 4 átomos de carbono" se desea que incluya los grupos alquilo de 1, 2, 3 y 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, y s-pentilo. "Haloalquilo" se desea que incluya los grupos hidrocarburo alifáticos saturados, de cadena lineal y ramificada, que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 ó más halógenos (por ejemplo, $-C_vF_w$ donde v = 1 a 3 y w =1 a (2v+1)). Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero no están limitados a, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, y pentacloroetilo. "Alcoxi" representa un grupo alquilo como se definió anteriormente, con el número indicado de átomos de carbono enlazados a través de un puente de oxígeno. Alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, se desea que incluya los grupos alcoxi de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 átomos de carbono. Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero no están limitados a,

92

metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi, y s-pentoxi. "Cicloalquilo" se desea que incluya los grupos de anillo saturado, tales como ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. Cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, se desea que incluya los grupos cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 y 7 átomos de carbono. "Alquenilo" se desea que incluya las cadenas de hidrocarburo ya sea de una configuración lineal o ramificada, y uno o más enlaces carbono-carbono insaturados que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, tales como etenilo, propenilo y similares. Alquenilo de 2 a 10 átomos de carbono, se desea que incluya los grupos alquenilo de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 átomos de carbono. "Alquinilo" se desea que incluya las cadenas de hidrocarburo de una configuración ya sea lineal o ramificada y uno o más triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, tales como etinilo, propinilo y similares. Alquinilo de 2 a 10 átomos de carbono, se desea que incluyan los grupos alquinilo de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 átomos de carbono.

"Halo" o "halógeno" como se utilizan en la presente, se refieren a fluoro, cloro, bromo y yodo. El "contraión" o "ion contrario" se utiliza para representar una especie pequeña, negativamente cargada tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato, sulfato y similares.

93

Como se utiliza en la presente, "arilo" o "residuo aromático" se desea que signifique una porción aromática que contenga el número especificado de átomos de carbono, tales como fenilo o naftilo. Como se utiliza en la presente, "carbociclo" o "residuo carbocíclico" se desea que incluya cualquier grupo monocíclico o bicíclico estable de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, o un grupo bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13 miembros, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, o aromático. Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, [3.3.0]biciclooctano, [4.3.0]biciclononano, [4.4.0]biciclodecano, [2.2.2]biciclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, o tetrahidronaftilo.

Como se utiliza en la presente, el término "heterociclo" o "sistema heterocíclico" se desea que signifique un anillo monocíclico o bicíclico estable de 5, 6 ó 7 miembros, o un anillo bicíclico o heterocíclico de 7, 8, 9 ó 10 miembros, el cual está saturado, parcialmente insaturado o insaturado (aromático), y que consiste de átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, e incluyendo cualquier grupo bicíclico en el cual cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente

definidos están fusionados a un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. Un grupo oxo puede ser un sustituyente sobre un heteroátomo de nitrógeno para formar un N-óxido. El anillo heterocíclico puede estar enlazado a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que de como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en la presente pueden estar sustituidos sobre el átomo de carbono o de nitrógeno, si el compuesto resultante es estable. Si se nota específicamente, un nitrógeno en el heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos de azufre y oxígeno en el heterociclo excede 1, entonces estos heteroátomos no están adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de azufre y oxígeno en el heterociclo sea no mayor de 1. Como se utiliza en la presente, el término "sistema heterocíclico aromático" se desea que signifique un anillo monocíclico o bicíclico estable de 5, 6 ó 7 miembros, o un anillo aromático heterocíclico, bicíclico, estable de 7, 8, 9 ó 10 miembros, el cual consiste de átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre. Se prefiere que el número total de átomos de azufre y oxígeno en el heterociclo aromático sea no mayor de 1.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero no están limitados a, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinilinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo,

tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, y xantenilo. También se incluyen los compuestos de anillo fusionado o espiro, que contienen por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Como se utiliza en la presente, se desea que "inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH" se refiera a los inhibidores nucleósidos y no nucleósidos de la transcriptasa inversa (RT) del VIH. Los ejemplos de inhibidores de RT nucleósidos incluyen, pero no están limitados a, AZT, ddC, ddI, d4T, PMPA, y 3TC. Los ejemplos de los inhibidores de RT no nucleósidos incluyen, pero no están limitados a, delavirdina (Pharmacia y Upjohn U90152S), efavirenz (DuPont), nevirapine (Boehringer Ingelheim), trovirdine (Lilly), MKC-442 (Triangle), HBY 097 (Hoechst), HBY1293 (Hoechst), GW867 (Glaxo Wellcome), ACT (Korean Research Institute), UC-781 (Rega Institute), UC-782 (Rega Institute), RD4-2025 (Tosoh Co. Ltd.), MEN 10979 (Menarini Farmaceutici) AG1549 (S1153; Agouron), TMC-120, TMC-125, y Calanolide A.

Como se utiliza en la presente, el "inhibidor de

proteasa del VIH" se refiere a los compuestos que inhiben la proteasa del VIH. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, saquinavir (Roche, Ro31-8959), ritonavir (Abbott, ABT-538), indinavir (Merck, MK-639), amprenavir (Vertex/Glaxo Wellcome), nelfinavir (Agouron, AG-1343), palinavir (Boehringer Ingelheim), BMS-232623 (Bristol-Myers Squibb), GS3333 (Gilead Sciences), KNI-413 (Japan Energy), KNI-272 (Japan Energy), LG-71350 (LG Chemical), CGP-61755 (Ciba-Geigy), PD 173606 (Parke Davis), PD 177298 (Parke Davis), PD 178390 (Parke Davis), PD 178392 (Parke Davis), U-140690 (Pharmacia and Upjohn), tipranavir (Pharmacia and Upjohn, U-140690), DMP-450 (DuPont), AG-1776, VX-175, MK-944, VX-478 y ABT-378. Los ejemplos adicionales incluyen los inhibidores de proteasa cíclica descritos en los documentos WO93/07128, WO 94/19329, WO 94/22840, y la Solicitud del PCT Número US96/03426.

Como se utiliza en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a los derivados de los compuestos descritos en donde el compuesto precursor es modificado mediante la elaboración de sales de ácido o de base de los mismos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, sales de ácido mineral u orgánico de residuos básicos tales como aminas, sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales

98

farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de los ácidos inorgánicos tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como los ácidos acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico, etandisulfónico, oxálico, isetiónico, y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser sintetizadas a partir del compuesto precursor que contiene una porción básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. En general, tales sales pueden ser preparadas al hacer reaccionar el ácido libre o las formas de base de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada o del ácido apropiado, en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, los medios no acuosos como el éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo son preferidos. Son encontradas listas de sales adecuadas en

99

Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª. Ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, la descripción de la cual se incorpora por referencia en la presente.

La frase "farmacéuticamente aceptable" es empleada en la presente para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación las cuales son, dentro del alcance del legítimo juicio médico, adecuados para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, conmensurados con un grado razonable de beneficio/riesgo.

Ya que se sabe que los profármacos mejoran numerosas cualidades deseables de los productos farmacéuticos (por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc.), los compuestos de la presente invención pueden ser distribuidos en la forma de profármacos. De este modo, la presente invención cubre los profármacos de los compuestos actualmente reclamados, los métodos de distribución de los mismos, y las composiciones que los contienen. Se desea que "profármacos" incluyan cualquiera de los portadores covalentemente enlazados que liberen un profármaco progenitor activo de la presente invención *in vivo*, cuando tal profármaco es administrado a un sujeto mamífero. Los profármacos de la presente invención son preparados mediante la modificación de los grupos funcionales presentes en el

compuesto, de una manera tal que las modificaciones son divididas, ya sea en manipulación rutinaria o *in vivo*, al compuesto progenitor. Los profármacos incluyen compuestos de la presente invención en donde un grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo está enlazado a cualquier grupo que, cuando el profármaco de la presente invención es administrado a un sujeto mamífero, éste se divide para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o sulfhidrilo libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no están limitados a derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol y amina, en los compuestos de la presente invención. Los ejemplos de profármacos en R^8 y en R^9 son alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, ariloxi de 6 a 10 átomos de carbono, ariloxicarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilmetilcarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono, alquilcarboniloxi de 1 a 4 átomos de carbono alcoxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilcarboniloxi de 6 a 10 átomos de carbono alcoxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilaminocarbonilo, y fenil-alcoxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Se entiende que "compuesto estable" y "estructura estable" indica un compuesto que es suficientemente robusto

para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza, a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz. Únicamente son contemplados los compuestos estables por la presente invención.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" se desea que incluya una cantidad de un compuesto de la presente invención sólo o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados, o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros ingredientes activos, efectivos para inhibir la infección por el VIH, o tratar los síntomas de la infección por el VIH en un huésped. La combinación de compuestos puede ser una combinación sinérgica. La sinergia, como se describe por ejemplo por Chou y Talalay, Adv. Enzyme Regul. 22:27-55 (1984), ocurre cuando el efecto (en este caso, la inhibición de la replicación del VIH) de los compuestos cuando son administrados en combinación, es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando son administrados solos como un agente simple. En general, el efecto sinérgico es más claramente demostrado a concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede ser, en términos de menor citotoxicidad, el efecto antiviral incrementado, o algún otro efecto benéfico de la combinación, en comparación con los componentes individuales.

Como se utiliza en la presente, "tratar" o

"tratamiento" cubre el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un humano, e incluye, (a) la prevención del estado de enfermedad para que no ocurra en un mamífero, en particular, cuando tal mamífero está predispuesto al estado de enfermedad, pero no ha sido todavía diagnosticado como poseedor de éste; (b) la inhibición del estado de enfermedad, por ejemplo, la detención de su desarrollo; y/o (c) el alivio del estado de enfermedad, por ejemplo, provocando regresión del estado de enfermedad.

Otras características de la invención se volverán aparentes en el curso de las siguientes descripciones de las modalidades ejemplificadas, que son dadas para ilustración de la invención, y no se desea que sean limitantes de la misma.

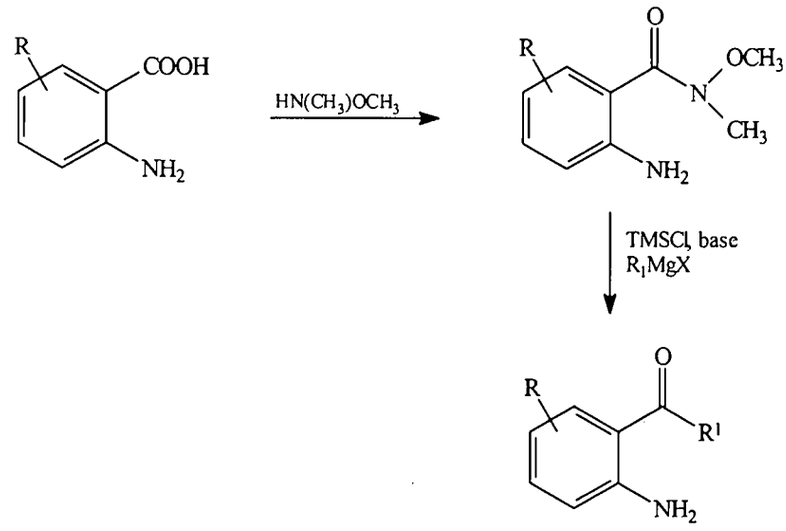
SÍNTESIS

Los compuestos de fórmula I pueden ser preparados utilizando las reacciones y técnicas descritas más adelante. Las reacciones son realizadas en un solvente apropiado para los reactivos y materiales usados, y adecuado para las transformaciones que son efectuadas. Podrá ser comprendido por aquellos expertos en la técnica de la síntesis orgánica, que la funcionalidad presente sobre la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto, alguna vez requerirá un juicio para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de proceso

particular sobre otro, con el fin de obtener un compuesto deseado de la invención. Será también reconocido que otra consideración mayor en la planeación de cualquier ruta sintética en este campo, es la elección juiciosa del grupo protector utilizado para la protección de grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una autoridad competente que describe las muchas alternativas para el practicante entrenado, es Greene y Wuts (*Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley y Sons, 1991).

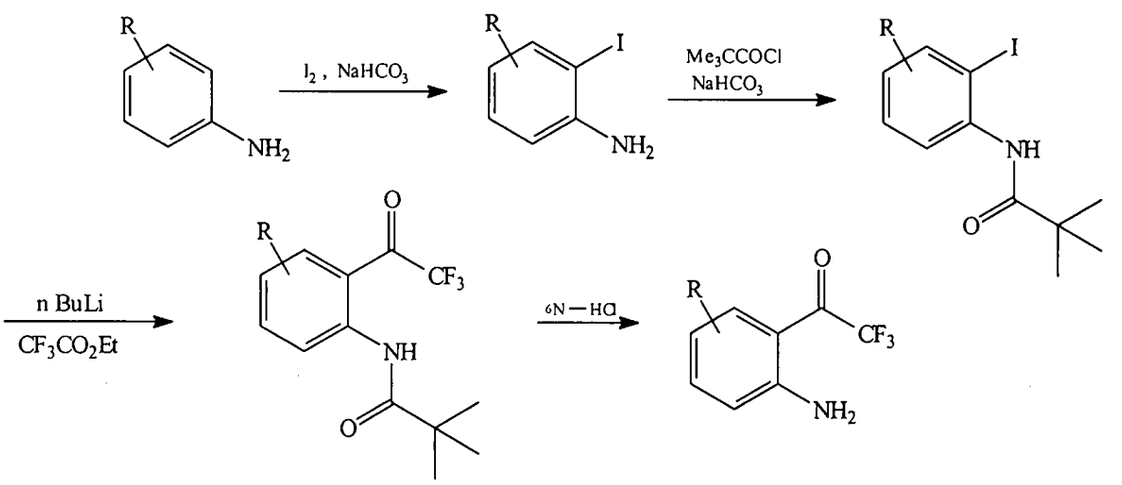
Las solicitudes de Patente Norteamericana co-pendientes Nos. 09/691,249 presentada el 18 de octubre de 2000 y 09/908,995, presentada el 19 de julio de 2001, que son incorporadas por referencia en la presente, describen la síntesis de compuestos tricíclicos.

ESQUEMA DE REACCIÓN 1



El Esquema de Reacción 1 ilustra un método de preparación de las ceto-anilinas a partir de un ácido 2-aminobenzoico apropiadamente sustituido (en donde R representa R^3, R^{3a}, R^{3b} y R^{3c}). El ácido es convertido a su derivado de N-metoxi-N-metilamida que puede ser luego desplazado para obtener la cetona R^1-sustituida. Las ceto-anilinas son intermediarios útiles para los compuestos ahora reivindicados.

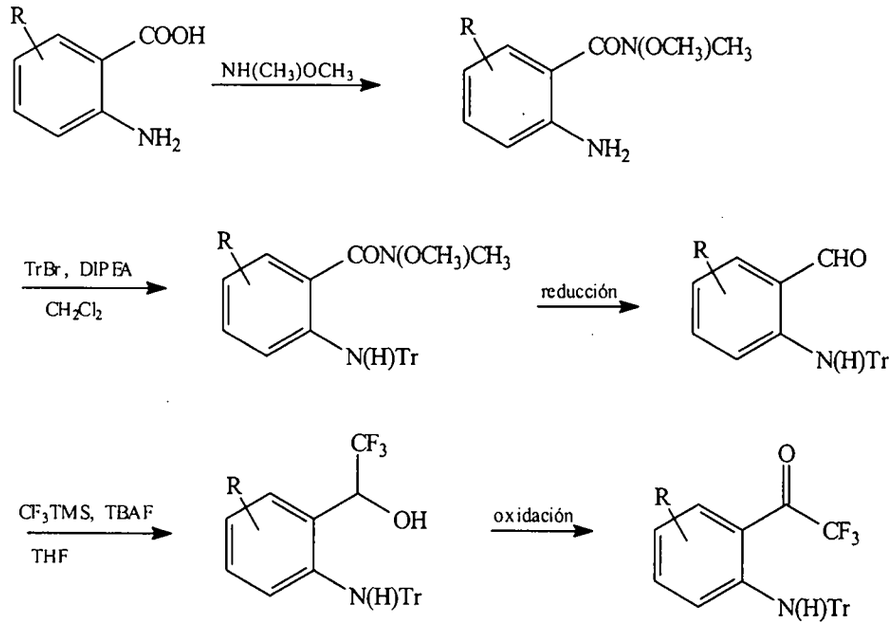
ESQUEMA DE REACCIÓN 2



El Esquema de Reacción 2 describe otro método para la preparación de ceto-anilinas, ésta vez a partir de una anilina apropiadamente sustituida. Después de la yodación y la protección de la amina, puede ser introducido un grupo tal como trifluorometilo utilizando una base fuerte y trifluoroacetato de etilo. La desprotección proporciona la

ceto-anilina. Medios adicionales de preparar las ceto-anilinas son conocidas por un experto en la técnica, por ejemplo Houpis et al., *Tetr. Lett.* 1994, 35(37), 6811-6814, los contenidos de la cual se incorporan por referencia en la presente.

ESQUEMA DE REACCIÓN 3

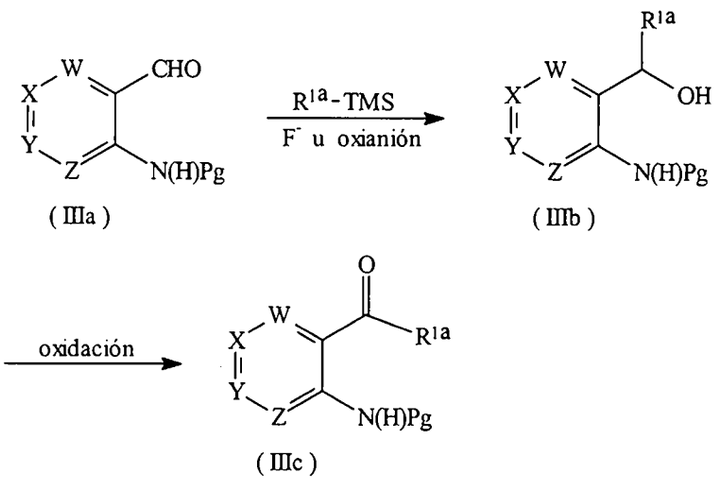


Otro método de elaboración de las 2-trifluoroacetilanilinas es mostrado en el Esquema de Reacción 3. Después de la formación de la anilina protegida, la amida es entonces reducida y el grupo trifluorometilo agregado. La oxidación con un oxidante, tal como MnO_2, proporciona el

intermediario útil.

Mientras que los esquemas anteriores describen los métodos de preparación de los análogos benzo (por ejemplo, en donde W, X, Y y Z son todos carbono), éstos pueden ser modificados por un experto en la técnica para preparar las variedades heterocíclicas en donde W, X, Y o Z son iguales al nitrógeno.

ESQUEMA DE REACCIÓN 4



(IIIa) (IIIb) (IIIc)

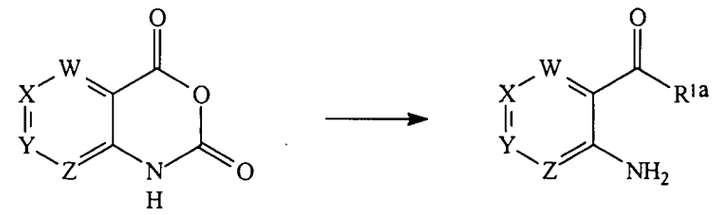
El Esquema de Reacción 4 ilustra las etapas específicas para la formación de la aminocetona IIIc. El intermediario IIIb (R^{1a} se seleccionan de CF_3, CF_3CF_2 y $CF_3CF_2CF_2$) es útil para la elaboración de algunos de los compuestos ahora reivindicados. Pg es un grupo protector de amina como se definió previamente, por ejemplo tritilo

(trifenilmetilo). El aminobenzaldehído protegido o desprotegido, preferiblemente protegido, es tratado con un perfluoroalquiltrimetilsilano, preferiblemente trifluorometiltrimetilsilano, seguido por el anión fluoruro, tal como el fluoruro de tetrabutilamonio. De la misma manera, CF_3CF_2TMS, $CF_3CF_2CF_2TMS$ pueden también ser utilizados para preparar las cetonas apropiadamente sustituidas. Otras fuentes del anión fluoruro tales como fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro de litio, fluoruro de cesio, así como especies oxianiónicas tales como ter-butóxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio y trimetilsilanolato de sodio, pueden también ser utilizados. Los solventes apróticos tales como dimetilformamida (DMF) y tetrahidrofurano (THF) pueden ser utilizados, preferiblemente THF. La cantidad de perfluoroalquil- trimetilsilano utilizado puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes, con una cantidad equivalente del anión fluoruro o de especies oxianiónicas. La reacción puede ser normalmente llevada a cabo a temperaturas entre aproximadamente -20°C a aproximadamente 50°C, o aproximadamente -10 hasta aproximadamente 10°C, o aproximadamente 0°C.

La conversión de IIIb a IIIc puede ser lograda mediante el uso de un agente oxidante bien conocido por un experto en la técnica tales como MnO_2, PDC, PCC, $K_2Cr_2O_7$, CrO_3,

$KmnO_4$, $BaMNO_4$, $Pb(Oac)_4$ y RuO_4. Un oxidante preferido es MnO_2. Tal conversión puede ser realizada en un solvente aprótico como THF, DMF, diclorometano, dicloroetano o tetracloroetano, preferiblemente diclorometano.

ESQUEMA DE REACCIÓN 5



Además de los métodos para la obtención de las ceto-anilinas descritas en los Esquemas de Reacción 1 y 2, la abertura nucleofílica de los anhídridos isatoicos puede también ser utilizada como se muestra en el Esquema de Reacción 5. Esta reacción es lograda mediante el uso de un nucleófilo aniónico del grupo R^{1a}. Ver Mack et al., *J. Heterocyclic Chem.* 1987, 24, 1733-1739; Coppola et al., *J. Org. Chem.* 1976, 41(6), 825-831; Takimoto et al., *Fukuoka Univ. Sci. Reports* 1985, 15(1), 37-38; Kadin et al., *Synthesis* 1977, 500-501; Staiger et al., *J. Org. Chem.* 1959, 24, 1214-1219.

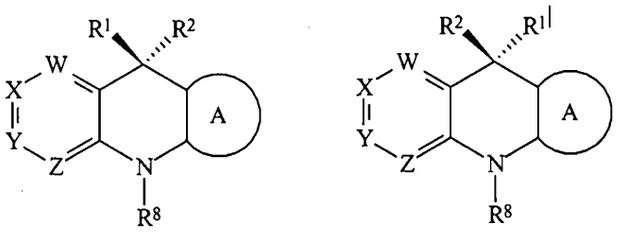
La estequiometría del reactivo de anhídrido isatoico al nucleófilo es de aproximadamente 1.0 a 2.1

equivalentes molares. El uso de 1.0 eq. o más (por ejemplo, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9 ó 2.0) del anión (o del precursor anión) se utiliza para forzar la conversión y mejorar el rendimiento aislado. La temperatura utilizada es de -20 a +35°C, tales como temperaturas menores a 0°C que son, o a -20°C. Las reacciones se ejecutan aproximadamente hasta la terminación con el tiempo dependiente de, entre otros, nucleófilo, solvente y temperatura. La adición nucleofílica es ejecutada en THF, por ejemplo, pero podría ser adecuado cualquier solvente aprótico. La reacción con el anión nucleofílico activo es el único criterio para la exclusión de un solvente.

Las publicaciones de Patente WO98/14436, WO98/45276 y WO01/29037 describen otros métodos de preparación de las anilinas apropiadamente sustituidas y son incorporadas por referencia en la presente.

Las ceto-anilinas resultantes descritas en los Esquemas de Reacción anteriores pueden ser modificadas a los compuestos de la presente invención utilizando los Esquemas de Reacción descritos en los ejemplos.

Un enantiómero de un compuesto de fórmula I puede mostrar actividad superior en comparación con el otro. De este modo, las siguientes estereoquímicas son consideradas como una parte de la presente invención.



Cuando se requiere, la separación del material racémico puede ser lograda mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando una columna quiral o mediante una resolución utilizando un agente de resolución tal como el cloruro canfónico en Steven D. Young, et al., *Antimicrobial Agents and Chemotheraphy*, 1995, 2602-2605.

Otras características de la invención se volverán evidentes en el curso de las siguientes descripciones de las modalidades ejemplares, que se dan para ilustración de la invención, y no se pretende que sean limitantes de la misma.

EJEMPLOS

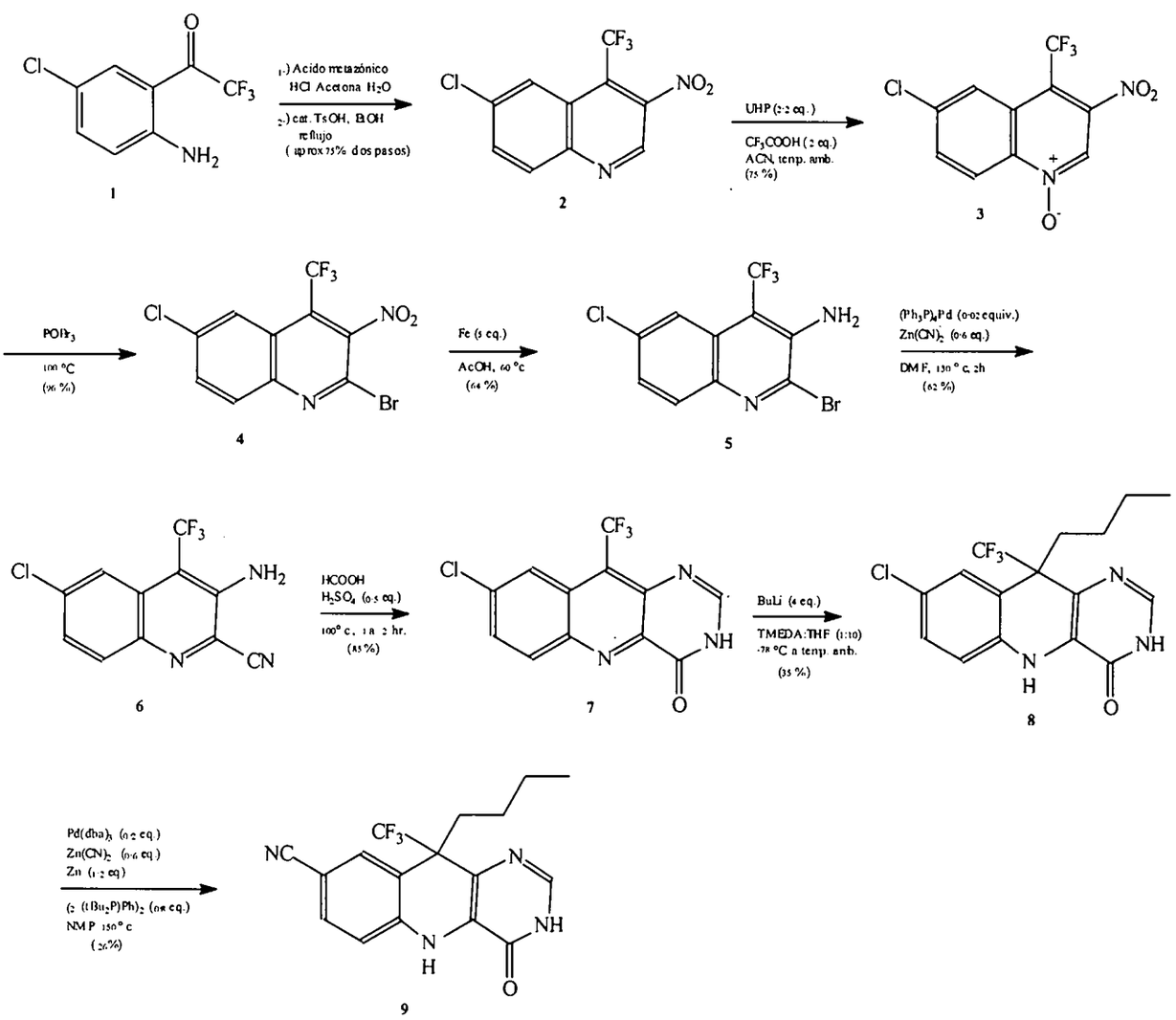
Las abreviaturas utilizadas en los ejemplos son definidas como sigue: "°C" para grados Celsius, "d" para doblete, dd" para doblete o dobletes, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" por gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "ml" para mililitro o mililitros, "H" para hidrógeno o hidrógenos, "hr" para hora u horas, "m" para multiplete, "M" para molar, "min" para minuto o minutos, "MHz" para megahertzios, "MS" para espectroscopía de masas, "rmn" o "RMN" para espectroscopia de resonancia magnética

nuclear, "t" para triplete, "TLC" para cromatografía en capa delgada, "ACN" para anhídrido acético, "CDI" para carbonildiimidazol, "DIEA" para diisopropiletilamina, "DIPEA" para diisopropiletilamina, "DMAP" para dimetilaminopiridina, "DME" para dimetoxietano, "EDAC" para clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, "LAH" para hidruro de litio y aluminio, "TBAF" para floruro de tetrabutilamonio, "TBS-Cl" para cloruro de t-butildimetilsililo, y "TEA" para trietilamina.

Todas las reacciones fueron realizada bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mayoría no fueron optimizadas. Las reacciones fueron seguidas mediante TLC. Las reacciones realizadas toda la noche fueron hechas por el tiempo adecuado. Los reactivos fueron utilizados tal y como se recibieron. La dimetilformamida, tetrahidrofurano y acetonitrilo fueron secados sobre tamices moleculares. Todos los otros solventes fueron de grado reactivo. El etanol y el metanol fueron absolutos y el agua fue desionizada. Los puntos de fusión fueron determinados en tubos capilares abiertos sobre un aparato Mel-Temp y no están corregidos. Las cromatografías en columna fueron realizadas sobre gel de sílice instantánea. Las excepciones a cualquiera de las condiciones anteriores son anotadas en el texto. Las separaciones por HPLC quiral fueron realizadas utilizando columnas quirales que dieron los enantiómeros con más de 99% de EE.

Los siguientes métodos son ilustrados en los Esquemas de Reacción sintéticos que siguen los métodos. Mientras que los Esquemas de Reacción son descritos para los compuestos específicos, los mismos métodos fueron usados para sintetizar los otros compuestos que son listados en la tabla de ejemplos.

EJEMPLO 1



113

6-cloro-3-nitro-4-(trifluorometil)quinolina (2): Preparación del ácido metazónico: A una solución agitada de NaOH (10.74 g, 179 mmol) en 60 ml de agua se agregó CH_3NO_2 gota a gota, manteniendo la temperatura entre 45-50°C. Una vez que se completó la adición, la reacción se enfrió hasta 0°C y el pH se ajustó a 1 por la adición lenta de HCl concentrado, teniendo cuidado en mantener la temperatura por debajo de 10°C.

La solución del ácido metazónico fue vaciada en una solución agitada a temperatura ambiente de 2-amino-5-cloro-trifluorometilacetofenona en agua-acetona-HCl (200-120-24 ml). Después de aproximadamente 20 minutos empezó a formarse un precipitado amarillo. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente y el precipitado (12.08 g) se recolectó mediante filtración. El sólido amarillo se trató con p-TsOH•H_2O en 100 ml de EtOH , y se calentó a reflujo por 1 hora. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se redujo hasta la mitad mediante evaporación giratoria. El sólido cristalino amarillo fue recolectado mediante filtración y lavado con EtOH frío para proporcionar el compuesto 2 (9.41 g, 76%, dos etapas). Pf. 107-110°C (agujas, EtOH), R_f 0.33 (5% de acetato de etilo/hexano). RMN ^1H (d_6-DEMO, 300 MHz) δ 9.53 (s, 1H), 8.38 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.18 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H); ^{13}C RMN (d_6-DEMO, 75 MHz) δ 147.54, 144.63, 136.42, 134.00, 132.94,

123.94, 122.11, 97.46, 94.72, 83.79; ^{19}F RMN (d_6-DEMO, 300 MHz) δ -56.46; IR (KBr) ν_{max} 1608, 1543, 1495, 1376, 1362, 1300, 1289, 1259, 1252, 1214, 1174, 1164, 1147, 1128, 1094, 848, 818, 664, 649, cm^{-1}.

Análisis Calculado para $C_{10}H_4ClF_3N_2O_2$: C, 43.42; H, 1.46; N, 10.13. Encontrado: C, 43.47; H, 1.47; N, 9.90.

1-óxido de 6-cloro-3-nitro-4-(trifluorometil)quinolina (3): Una mezcla de 2 (22.89 g, 83 mmol) y el complejo de urea-peróxido de hidrógeno (15.6 g, 166 mmol, 2 equivalentes) se suspendieron en 420 ml de CH_3CN y se enfriaron a 0°C. El anhídrido trifluoroacético (24.5 ml, 174 mmol, 2.1 equivalentes) se agregó lentamente manteniendo la temperatura por debajo de 7°C. La reacción se agitó a 0°C, por 1 hora y luego se calentó hasta temperatura ambiente, y se agitó por 1 hora adicional punto en el cual la reacción se completó mediante TLC. La mezcla de reacción se enfrío rápidamente por la adición de 250 ml de $NaHSO_3$ y luego se vertió en 600 ml de HCl 0.5 N. La fase acuosa se extrajo con 3 porciones de 150 ml de EtOac. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron. La recristalización del sólido resultante a partir de etanol proporcionó el producto deseado como un sólido cristalino de color canela claro (17.3 g, 71%). Pf 130°C. R_f 0.30 (10% de acetato de etilo/hexano).

RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.73 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.88 (dd, J = 2.0, 9.3 Hz, 1H); ^{19}F RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ -55.91; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75 MHz), δ 141.74, 139.21, 133.54, 128.90, 125.67, 125.61, 123.01, 122.12, 119.37; IR (KBr) ν_{max} 3104, 1584, 1558, 1498, 1360, 1324, 1284, 1249, 1178, 1160, 1137, 1128, 839 cm^{-1}.

Análisis Calculado para $C_{10}H_4ClF_3N_2O_2$: C, 41.05; H, 1.38; N, 9.57. Encontrado: 41.02; H. 1.43; N, 9.48.

2-bromo-6-cloro-3-nitro-4-(trifluorometil)quinolina (4): Una mezcla de 3 (4.71 g, 16.1 mmol) y $POBr_3$ (9.23 g, 32.2 mmol) se calentó a 100°C. Después de 2 horas, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc y agua, agregando hielo cuando fuera necesario. La mezcla se agitó toda la noche para quebrar los materiales sólidos. Se agregaron 100 ml de Et_2O y la fase orgánica se eliminó. La fase acuosa remanente se extrajo con 3 porciones de 100 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron para proporcionar 5.5 g (96%) del producto deseado el cual se utilizó sin purificación adicional. Se obtuvo una mezcla analíticamente pura mediante recristalización (EtOH) para proporcionar un sólido blanquecino esponjoso, Pf 120°C. R_f 0.61 (10% de acetato de etilo/hexano). RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.16 (d, J = 9.1 Hz,

1H), 8.16 (m, 1H), 7.92 (dd, J = 2.2, 9.1 Hz, 1H); ^{19}F RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ -57.63; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75 MHz), δ 146.50, 137.35, 134.25, 131.88, 131.32, 124.45, 124.40, 122.44, 121.96, 118.76; IR (KBr) ν_{max} 1606, 1588, 1552, 1492, 1426, 1382, 1361, 1308, 1283, 1219, 1180, 1169, 1157, 1134, 1097, 1023, 960, 846, 823, 792, 693, 661, 632 cm^{-1}.

Análisis Calculado para $C_{10}H_3BrClF_3N_2O_2$: C, 33.79; H, 0.851; N, 7.88. Encontrado: C, 33.60; H. 1.06; N, 7.49.

Alternativamente, la reacción anterior puede ser realizada utilizando el siguiente procedimiento:

Se agregó $POBr_3$ (39.2 g, 137 mmol, 2 equivalentes) a una solución agitada de 3 (20 g, 68 mmol) en 150 ml de dicloroetano. La reacción se calentó a reflujo por 8 horas. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la reacción se enfrió rápidamente mediante la adición lenta de hielo. (Aquí se dejó en agitación todo el fin de semana -sin embargo, no es necesario). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con $CHCl_3$ (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con $NaHCO_3$ (1 x 150 ml, agua (1 x 150 ml), $NaHSO_3$ (1 x 150 ml), H_2O (1 x 150 ml), salmuera (1 x 150 ml) y secó sobre $MgSO_4$. El residuo se recristalizó a partir de EtOH para proporcionar el producto deseado, 16.12 g (67%). Se obtuvieron 1.87 g adicionales mediante cromatografía en columna del filtrado concentrado (SiO_2, 5% de acetato de etilo-hexano). Rendimiento total 17.99 g (74%).

2-bromo-6-cloro-4-(trifluorometil)quinolinamina (5): La 2-bromo-6-cloro-3-nitro-4-(trifluorometil)-quinolina (4, 4.5 g, 12.7 mmol) se suspendió en 120 ml de AcOH. Se agregó polvo de Fe (3.5 g, 63.3 mmol) se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 60°C por 2 horas. El AcOH se eliminó mediante evaporación giratoria y el residuo se dividió entre 100 ml de EtOAc y 100 ml de agua. La mezcla bifásica se sonicó por 30 segundos y luego se filtró a través de celite. La fase orgánica se lavó con 1 porción de 75 ml de agua, solución acuosa 1N de NaOH (1 x 75 ml), agua (1 x 75 ml) y salmuera (1 x 50 ml), luego se secó sobre $MgSO_4$. La cromatografía sobre sílice (SiO_2, 65 mm x 13 cm, 10% de EtOAc/hexano) proporcionó el compuesto 5 como un sólido cristalino blanquecino (2.30 g, 56%). Pf 118°C. R_f 0.4 (10% de acetato de etilo/hexano). RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.90 (m, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 2.2, 8.7 Hz, 1H), 5.37 (s amplio, 2H, NH_2); ^{19}F RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ -54.51; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75 MHz), δ 139.42, 136.87, 136.72, 135.20, 130.60, 127.26, 126.78, 125.47, 123.13, 121.87, 121.81; IR (KBr) ν_{max} 3550, 3412, 1615, 1604, 1339, 1302, 1211, 1148, 1120, 1097, 1037, 974, 818 cm^{-1}.

Análisis Calculado para $C_{10}H_5BrClF_3N_2$: C, 36.90; H, 1.55; N, 8.61. Encontrado: C 37.10; H. 1.86; N, 8.46.

2-bromo-6-cloro-3-nitro-4-(trifluorometil) quinolincarbonitrilo (6): La 2-bromo-6-cloro-4-(trifluorometil)-quinolinamina (5, 476 mg, 1.46 mmol) se disolvió en 5 ml de DMF anhidra bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó $Zn(CN)_2$ (103 mg, 0.88 mmol) y la solución se desgasificó con una corriente de nitrógeno. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (34 mg, 0.029 mmol) y la solución se desgasificó nuevamente y luego se calentó a 140°C. La reacción se completó mediante TLC después de 80 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se diluyó con 100 ml de EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml) luego se secó sobre $MgSO_4$. La concentración y la cromatografía (SiO_2, 40 g, 10% de EtOAc/hexano) proporcionó el material deseado 6 como un sólido cristalino amarillo (202 mg, 51%). Pf 188°C. R_f 0.34 (10% de acetato de etilo/hexano). RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.52 (dd, J = 2.2, 8.8 Hz, 1H), 5.34 (s amplio, 2H, NH_2); ^{19}F RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ -54.51; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75 MHz), δ 140.21, 139.00, 138.39, 132.27, 128.25, 126.65, 126.10, 122.98, 121.90, 121.84, 114.43; IR (KBr) ν_{max} 3485, 3410, 3386, 2230, 1650, 1639, 1574, 1492, 1430, 1352, 1322, 1221, 1158, 1130, 1121, 1095, 975, 822 cm^{-1}.

Análisis Calculado para $C_{11}H_5ClF_3N_3$: C, 48.64; H, 1.86; N, 15.47. Encontrado: C, 48.71; H. 1.77; N, 15.27.

Alternativamente, la reacción anterior puede ser realizada a 110°C, por 5-6 horas para dar 15.6 g, 95% de rendimiento.

8-cloro-10-(trifluorometil)pirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona (7): El 2-bromo-6-cloro-4-(trifluorometil)-quinolincarbonitrilo (6, 150 mg, 0.552 mmol) se suspendió en 1.8 ml de ácido fórmico. Se agregaron 2 gotas de ácido sulfúrico y la suspensión rojiza se calentó a 100°C. Después de 2 horas, no se dejó material inicial por TLC. La reacción se enfrió aproximadamente ~ 60°C y se diluyó con agua. El precipitado se recolectó, se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar 7 como un sólido amarillo pálido (140.5 mg, 85%) no requiriendo purificación adicional. RMN ^{1}H (d_6-DEMO, 300 MHz) δ 12.8 (s amplio, NH), 8.39 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 2.2, 9.1 Hz, 1H); ^{19}F RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ -51.35.

10-butil-8-cloro-10-(trifluorometil)-5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4-(3H)-ona (8): La 8-cloro-10-(trifluorometil)pirimido[5,4-b]quinolin-4-(3H)-ona (7, 87 mg, 0.290 mmol) se suspendió en THF anhidro-TMEDA (10:1, 2 ml) y se enfrió -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó n-BuLi (1.6 M 0.73 ml, 4 equivalentes) gota a gota en 10 minutos. Después de que se completó la adición, la reacción se agitó por 20 minutos a -78°C y luego se calentó a

120

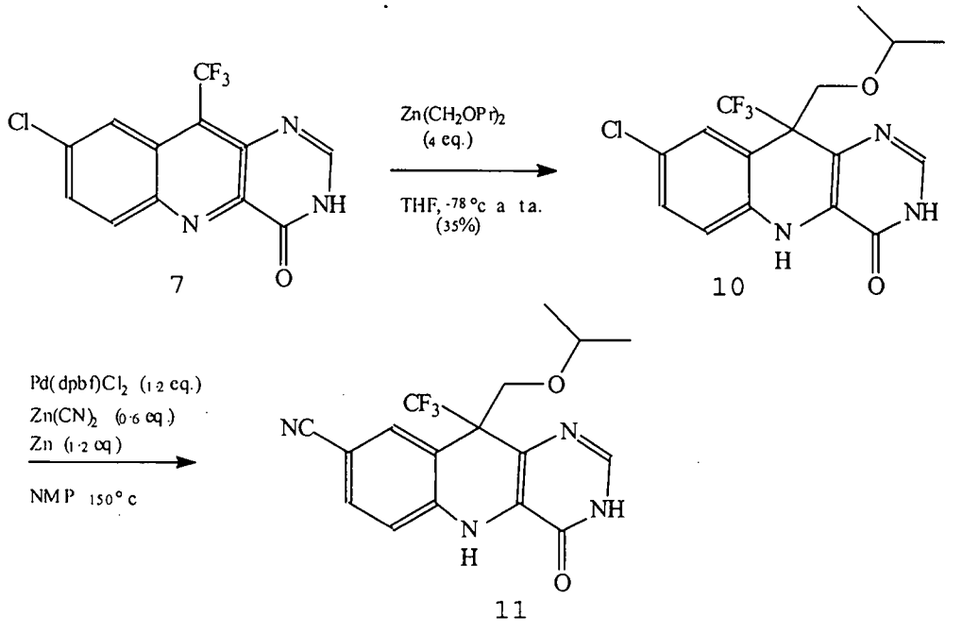
temperatura ambiente en 45 minutos. La reacción se enfrió rápidamente con solución saturada de NH_4Cl y luego se dividió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con 2 porciones de EtOAc y 2 porciones de Et_2O. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La cromatografía (SiO_2, 50% de EtOAc/hexano) proporcionó el material deseado 8 como un sólido de color canela (35.4 mg, 34%). R_f 0.34 (50% de acetato de etilo/hexano). RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 11.42 (s amplio, NH), 7.78 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 2.2, 8.5 Hz, 1H), 6.95 (s amplio, NH), 6.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.75 (m, 1H); 2.12 (m, 1H), 1.28 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 0.79 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ESI-EMAR 358.0935 (M^++H, $C_{16}H_{15}ClN_3F_3$ requiere 358.0934).

EJEMPLO 2

10-butil-8-ciano-10-(trifluorometil)-5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona (9): La 10-butil-8-cloro-10-(trifluorometil)-5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona (8, 34 mg, 0.095 mmol) se disolvió en NMP (0.5 ml, 0.2 M). Se agregaron zinc (7.04 mg, 0.114 mmol, 1.2 equivalentes) $Zn(CN)_2$ (6.7 mg, 0.057 mmol, 0.6 equivalentes) y 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo (23 mg, 0.076 mmol, 0.8 equivalentes) se agregaron y la solución se desgasificó con una corriente de nitrógeno. Se agregó $Pd_2(dba)_3$ (17 mg, 0.019 mmol, 0.2 equivalentes) y la reacción se desgasificó una

segunda vez antes del calentamiento a 150°C. Después de 16 horas, la reacción fue completada por TLC. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con 0.7 ml de EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución acuosa 2N de NH_4OH, con salmuera y luego se concentró con una corriente de nitrógeno. La cromatografía (SiO_2, 15% de acetona-CH_2Cl_2, luego 50% de EtOAc/hexano) proporcionó el material deseado como un sólido beige (8.7 mg, 26%). R_f 0.27 (50% de acetato de etilo/hexano). RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 10.53 (s amplio, NH), 7.87 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.86 (m, 1H), 1.39 (m, 2H), 0.99 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ^{19}F RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ -75.62; ESI-EMAR 349.1295 (M^++H, $C_{17}H_{15}F_3N_4O$ requiere 349.1276).

EJEMPLO 3



8-cloro-10-(isopropoximetil)-10-(trifluorometil)-5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona (10): El tri-n-butil-isopropoximetil-estannano (19 ml, 47.2 mmol) se disolvió en 50 ml de THF anhidro bajo atmósfera de nitrógeno, y se enfrió a -78°C. Se agregó n-BuLi (1.6 M en THF, 29.5 ml, 47.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 15 minutos antes de la adición del $ZnCl_2$ (0.5 M en THF, 47.2 ml, 23.6 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó por 2 horas. La mezcla de zinc se transfirió vía una cánula a una solución de 8-cloro-10-(trifluorometil)pirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona (7, 2.47 g, 7.87 mmol) en 100 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Después de enfriar rápidamente con NH_4Cl acuoso saturado, la mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con una porción de agua, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró. La cromatografía (SiO_2, 50% de EtOAc/hexano) proporcionó el material deseado como un sólido blanco (696 mg, 24%). R_f 0.35 (50% de acetato de etilo/hexano). RMN ^1H (d_6-acetona, 300 MHz) δ 11.47 (s amplio, NH), 8.30 (s amplio, NH), 7.88 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 6.1 Hz, 1H); ^{19}F RMN (d_6-acetona, 300 MHz) δ -73.83; ESI-EMAR 374.0905 (M^++H, $C_{16}H_{15}ClF_3N_3O_2$ requiere 374.0883).

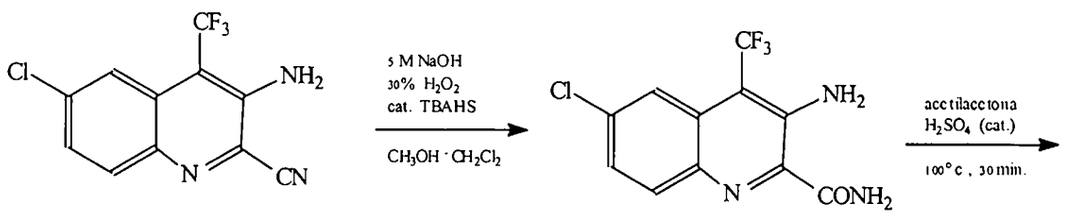
EJEMPLO 4

8-ciano-10-(isopropoximetil)-10-(trifluorometil)-5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona (11): La 8-cloro-10-(isopropoximetil)-10-(trifluorometil)-5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona (10, 696 mg, 1.86 mmol) se disolvió en 15 ml de NMP anhidro. Se agregaron polvo de zinc (268 mg, 4.10 mmol) y $Zn(CN)_2$ (437 mg, 3.72 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó a vacío 3 veces. Se agregó $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$ (1.67 g, 2.05 mmol) y la reacción se desgasificó nuevamente a vacío 3 veces. Después de calentar a 170°C por 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc y solución de Na_4OH 1N. La mezcla bifásica se filtró a través de celite y la fase acuosa se eliminó. La fase orgánica se lavó con agua 2 veces, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. El aceite café oscuro se volvió a disolver en 15 ml de NMP y se sometió a condiciones de reacción idénticas por una segundo vez. Después del trabajo, se obtuvo un aceite café oscuro. La cromatografía instantánea (SiO_2, 50% de EtOAc/hexano) seguido por PTLC (30% de acetona-hexano) proporcionó el material deseado como un sólido amarillo (80 mg, 12%). R_f 0.29 (50% de acetato de etilo/hexano). RMN ^1H (d_6-acetona, 300 MHz) δ 11.62 (s amplio, NH), 8.76 (s amplio, NH), 7.97 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.68

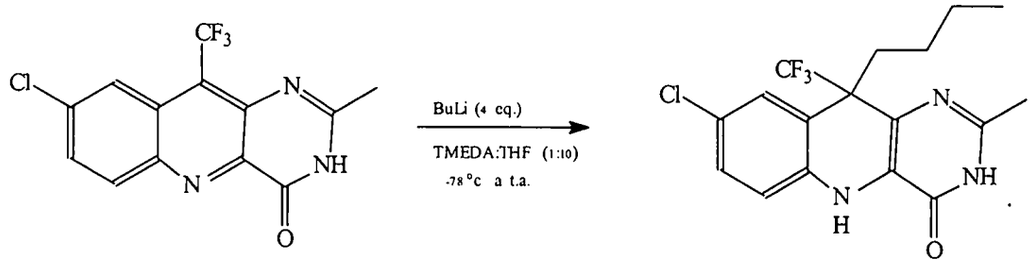
(m, 1H), 1.03 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (d_6-acetona, 300 MHz) δ -74.11; ESI-EMAR 365.1223 (M^++H, $C_{17}H_{15}F_3N_4O$ requiere 365.1225).

8-ciano-10-(isopropoximetil)-10-(trifluorometil)-5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona (11) se separó en los enantiómeros mediante HPLC quiral.

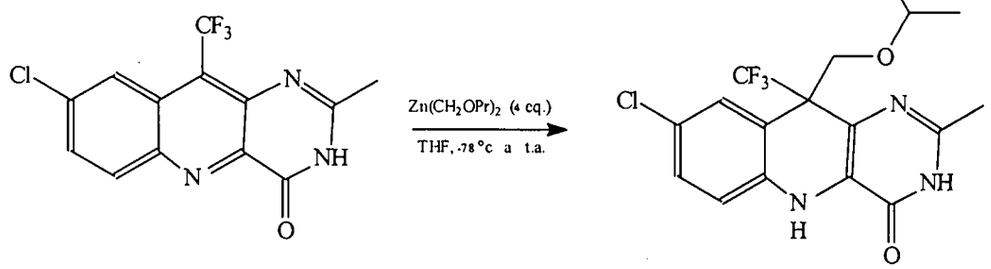
EJEMPLO 5



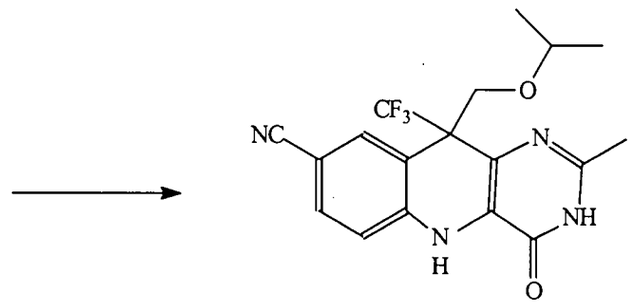
6 12



13 14



13 15



16

3-amino-6-cloro-4-(trifluorometil)-2-quinolincarboxamida (12): La 10-butil-8-ciano-10-(trifluorometil)-5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona (9, 264 mg, 0.972 mmol) se disolvió en CH_3OH-CH_2Cl_2 (1:2, 6.5 ml) y se trató con sulfato hidrógeno de tetrabutilamonio (109 mg, 0.321 mmol) y 1.98 ml de H_2O_2 acuoso al 30%. La reacción se enfrió hasta 0°C y se agregó una solución acuosa 5N de NaOH (5.8 ml). Después de que se completó la adición, la mezcla de reacción se había solidificado. Se agregó CH_3OH-CH_2Cl_2 adicional (6 ml) para disolver los sólidos. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se dividió entre 25 ml de EtOAc y 25 ml de agua, y la capa acuosa se extrajo con 3 porciones de 15 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. La cromatografía (SiO_2, 40 gr, 30% de EtOAc/hexano) proporcionó el producto deseado como un sólido cristalino amarillo (183 mg, 65%). p.f. 200°C. R_f 0.37 (10%

de EtOAc /hexano). RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.20 (s amplio, NH_2), 7.91 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 2.2, 9.0 Hz, 1H), 5.63 (s amplio, NH_2); ^{19}F RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ -54.42; ^{13}C MRN ($CDCl_3$, 75 MHz), δ 168.75, 141.64, 137.05, 136.90, 135.87, 131.96, 128.07, 126.59, 123.84, 121.45, 121.38; IR (KBr) ν_{max} 3515, 3447, 3268, 3204, 1690, 1674, 1597, 1586, 1438, 1357, 1315, 1303, 1226, 1109, 974, 822,750 cm^{-1}.

Análisis Calculado para $C_{11}H_7ClF_3N_3O$: C, 45.62; H, 2.44; N, 14.51. Encontrado: 45.73; H. 2.34; N, 14.18.

8-cloro-2-metil-10-(trifluorometil)-pirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona (13): La 3-amino-6-cloro-4-(trifluorometil)-2-quinolincarboxamida (12, 172 mg, 0.594 mmol) se disolvió en 5.9 ml de acetilacetona. Se agregaron 3 gotas de H_2SO_4 y la reacción se calentó a 100°C por 30 minutos. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el precipitado de color crema copioso se recolectó y se lavó con CH_3OH frío para proporcionar el producto deseado (103 mg, 55%) no requiriendo purificación adicional. RMN ^1H (d_6-DEMO, 300 MHz) δ 12.73 (s amplio, NH_2), 8.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 2.2, 9.1 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H); ^{19}F RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ -51.34; IR (KBr) ν_{max} 3442, 3060, 2920, 1706, 1629, 1608, 1560, 1485, 1336, 1329, 1198, 1144, 1114, 961, 837, 710 cm^{-1}.

10-butil-8-cloro-2-metil-10-(trifluorometil)-5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona (14): La 8-cloro-2-metil-10-(trifluorometil)-pirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona (13, 82 mg, 0.261 mmol) se suspendió en THF-TMEDA (10:1, 1.74 ml) y se enfrió a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó gota a gota n-BuLi y la reacción se volvió lentamente homogénea. La mezcla de reacción se agitó a -78°C por 20 minutos, luego el baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de la agitación por 90 minutos, la reacción se enfrió rápidamente con NH_4Cl acuoso saturado y se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La cromatografía (SiO_2, 60% de EtOAc /hexano) proporcionó el material deseado 14 (17 mg, 17%). R_f 0.39 (50% de EtOAc/hexano). RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 11.63 (s amplio, NH), 7.53 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 6.87 (s amplio, NH), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 1.34 (m, 2H), 1.01 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ^{19}F RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ -75.21; ESI-EMAR 372.1099 (M^++H, $C_{17}H_{17}ClON_3F_3$ requiere 372.1091).

EJEMPLO 6

8-cloro-10-(isopropoximetil)-2-metil-10-(trifluorometil)-5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona (15): El tri-n-butil-isopropoximetil-estannano (0.774 ml, 1.92 mmol) se disolvió en 2 ml de THF anhidro bajo atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -78°C. Se agregó n-BuLi (1.6 M en THF, 1.2 ml, 1.92 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 15 minutos antes de la adición de $ZnCl_2$ (0.5 M en THF, 1.92 ml, 0.96 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó por 90 minutos. La mezcla de zinc se transfirió vía una cánula a una solución de 8-cloro-2-metil-10-(trifluorometil)pirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona (13, 99 mg, 0.32 mmol) en 4 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Después de enfriar rápidamente con NH_4Cl acuoso saturado, la mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con una porción de agua, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró. La cromatografía (PTLC, SiO_2, 50% de EtOAc /hexano) proporcionó el material deseado como un sólido blanco (25 mg, 20%). R_f 0.37 (50% de EtOAc /hexano). RMN ^1H (acetona-d_6, 300 MHz) δ 11.15 (s amplio, NH), 8.23 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 2.2, 8.7 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.02 (d, J = 6.1 Hz, 3H); 0.99 (d, J = 6.1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (acetona-d_6,

300 MHz) δ -73.73. ESI EMAR m/z 388.1040 (M^++H, $C_{17}H_{17}ClF_3N_3O_2$ requiere 388.1040).

EJEMPLO 7

8-ciano-10-(isopropoximetil)-2-metil-10-(trifluorometil)-5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona (16): La 8-cloro-10-(isopropoximetil)-2-metil-10-(trifluorometil)-5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona (15, 4.45 g, 11.47 mmol) se disolvió en 70 ml de NMP anhidro. Se agregaron Zn en polvo (900 mg, 13.76 mmol) y $Zn(CH)_2$ (2.69 g, 22.94 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó a vacío (3x). Se agregó $[(t\text{-}Bu)_3P]_2Pd$ (4.79 g, 9.18 mmol) y la reacción se desgasificó nuevamente a vacío (3X). Después de calentar a 170°C por 16 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la mayor parte del NMP se retiró mediante a destilación a vacío a 60°C. El residuo enfriado se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite para proporcionar un aceite amarillo. La cromatografía instantánea (SiO_2, 10% de acetona-CH_2Cl_2) proporcionó un aceite que se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua (1X) para eliminar cualquier NMP residual, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La trituración del sólido resultante con CH_2Cl_2 proporcionó el material deseado como un polvo blanco (3.56 g, 82%). p.f. 277.3-278.1 1°C (descompone). R_f 0.21 (50% de EtOAc-hexano). RMN ^1H (acetona-d_6, 300 MHz) δ 11.51 (s amplio, NH), 8.59 (s,

1H), 7.95 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.02 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.2 Hz, 3H); RMN ^{19}F (acetona-d_6, 300 MHz) δ -74.04; RMN ^{13}C (acetona-d_6, 75 MHz) δ 205.3, 156.4, 148.8, 14.7, 134.5, 132.2, 130.2, 127.6, 125.2, 123.8, 119.0, 116.3, 115.4, 103.1, 72.5, 64.5, 21.3, 21.1, 20.5; IR (KBr) ν_{max} 3426, 2973, 2883, 2222, 1676, 1612, 1506, 1372, 1323, 1247, 1231, 1178, 1127, 1113, 1041, 987, 881, 837, 752 cm^{-1}. ESI EMAR m/z 379.1387 (M^++H, $C_{18}H_{18}F_3N_4O_2$ requiere 379.1382).

EJEMPLO 8

8-cloro-10-(ciclopropiletil)-10-(trifluorometil)-5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona (17): A una solución agitada de 1-ciclopropil-2-yodoetano (12.5 g, 63.9 mmol, 5 equivalentes) en 128 ml de Et_2O anhidro a -78°C se agregó ter-butil-litio (1.7 M en pentano, 75 ml, 128 mmol, 10 equivalentes). La suspensión blanca resultante se agitó a -78°C por 50 minutos y se agregó vía una cánula a una suspensión de 7 (3.83 g, 12.8 mmol) en 64 ml de THF a -78°C. La mezcla amarilla oscura resultante se agitó a -78°C por 30 minutos y luego se dejó calentar a 0°C en 5 horas. La reacción se enfrió rápidamente con 100 ml de NH_4Cl saturado y 100 ml de agua. La mezcla de reacción se extrajo con 3 porciones de 100 ml de EtOAc y las capas orgánicas combinadas

se lavaron con salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$. La cromatografía (SiO_2, 40 a 50% de EtOAc-hexano) proporcionó el producto deseado como un sólido amarillo (2.92 g, 62%). ESI EMAR m/z 370.1735 (M^++H, $C_{17}H_{16}ClF_3N_3O$ requiere 370.0934).

EJEMPLO 9

8-ciano-10-(2-ciclopropiletil)-10-(trifluorometil)-5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona (18): Una mezcla de 17 (110 mg, 0.297 mmol), $Zn(CN)_2$ (71 mg, 0.594 mmol, 2 equivalentes), $[(t\text{-}Bu)_3P]_2Pd$ (0.78 g, 0.149 mmol, 0.5 equivalentes) y Zn en polvo (29 mg, 0.446 mmol, 1.5 equivalentes) se suspendieron en NMP anhidro y se desgasificaron. La mezcla de reacción se calentó a 170°C por 30 horas. Después del enfriamiento a 25°C, la reacción se enfrió rápidamente con 20 ml de NH_4OH 2N y se extrajo con 2 porciones de 25 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. La cromatografía (SiO_2, 50 a 60% de EtOAc-hexano) proporcionó el producto deseado como un sólido blanquecino (49 mg, 46%). Punto de fusión > 280°C. ESI EMAR m/z 361.1293 (M^++H, $C_{18}H_{16}F_3N_4O$ requiere 361.1276).

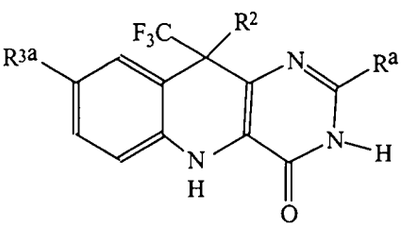
EJEMPLO 10

10-(4-bromobencil)-8-cloro-10-(trifluorometil)-5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona (19): A una suspensión agitada de 7 (200 mg,

0.667 mmol) en 4 ml de THF a -40°C se agregó bromuro de 4-bromobencilmagnesio (0.25 M en Et_2O, 13.3 ml, 3.34 mmol). La reacción se calentó lentamente hasta 0°C en 2 horas. Después de agitar 2 horas adicionales, la reacción se apagó con 20 ml de agua y se extrajo con 2 porciones de 20 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. La cromatografía (SiO_2, 40 a 50% de EtOAc-hexano) proporcionó el producto deseado como un aceite anaranjado viscoso (134 mg, 43%). ESI-MS m/z 470.2 (M^++H, $C_{19}H_{12}BrClF_3N_3O$).

Los siguientes compuestos han sido elaborados utilizando técnicas descritas anteriormente.

Tabla 1*



(I)

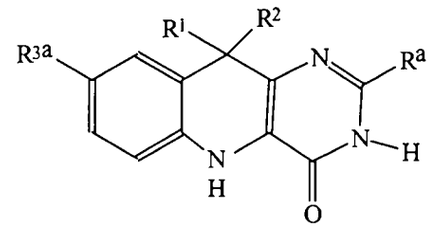
Ej. #	R^a	R^2	R^{3a}	Espectro de masa	P.F. (°C)
1	H	n-butilo	Cl	358.0935	
2	H	n-butilo	CN	349.1295	
3	H	i-propoximetilo	Cl	374.0905	
4	H	i-propoximetilo	CN	365.1223	

Ej. #	R^a	R^2	R^{3a}	Espectro de masa	P.F. (°C)
4a	H	i-propoximetilo (configuración R)	CN		
4b	H	i-propoximetilo (configuración S)	CN		
5	CH_3	n-butilo	Cl	372.1099	
6	CH_3	i-propoximetilo	Cl	388.1040	
7	CH_3	i-propoximetilo	CN	379.1387	
8	H	2-ciclopropiletilo	Cl	370.1735	
9	H	2-ciclopropiletilo	CN	361.1293	
10	H	4-bromobencilo	Cl	470.2	

* A menos que se indique lo contrario, la estereoquímica es (+/-).

La siguiente tabla contiene los ejemplos representativos de la presente invención. Cada entrada en cada tabla se pretende que sea aunada con la fórmula al inicio de la tabla. Por ejemplo en la tabla 2, se pretende que el compuesto sea aunado con uno de 1a-11a, uno de 1b-4b, uno de 1c-4c, uno de 1d-5d y uno de 1-60e.

Tabla 2



#	R^1
1a	CF_3
2a	CHF_2
3a	CH_3
4a	Ciclopropilo
5a	CF_2CF_3
6a	metilo
7a	etilo
8a	propilo
9a	butilo
10a	CN
11a	hidroximetilo

#	R^{3a}
1b	H
2b	Cloro
3b	Hluoro
4b	CH_3
5b	CN

#	R^a
1c	cloro
2c	metilo
3c	H

#	R^2
1e	(6-metilpirid-2-il)metilo
2e	ciclopropilacetilenilo
3e	n-propilo
4e	n-butilo
5e	4-fluorofenilmetilo
6e	2-piridilmetilo
7e	i-propilo
8e	3-piridilmetilo
9e	4-piridilmetilo
10e	3-propinilo
11e	2-piridiletinilo
12e	2-(2-piridil)etilo
13e	n-propilo
14e	3-propenilo
15e	2-ciclopropiletilo
16e	Etinilo
17e	2-etoxietilo
18e	2-cloroetilo
19e	N-ciclopropilaminometilo
20e	Hidroximetilo
21e	n-propoximetilo
22e	i-propoximetilo
23e	Metoxietilo

136

24e	Diisopropoximetilo
25e	Propilaminometilo
26e	N-metil-I-propilaminometilo
27e	n-propilaminometilo
28e	Ciclobutilaminometilo
29e	i-butilaminometilo

30e	ciclopropiltiometilo
31e	i-propilsulfoximetilo
32e	t-butilsulfoximetilo
33e	metiltiometilo
34e	etiltiometilo
35e	i-propiltiometilo
36e	ciclopropilmetoximetilo
37e	ciclobutoximetilo
38e	cianometilo
39e	2-(etilamino)etilo
40e	2-(dimetilamino)etilo
41e	2-(metilamino)etilo
42e	2-(i-propilamino)etilo
43e	2-(ciclopropilamino)etilo
44e	pentilo
45e	vinilo

46e	imidazoliletilo
47e	pirazoliletilo
48e	1,2,4-triazoliletilo
49e	2-(metiletilamino)etilo
50e	2-(i-propiletilamino)etilo
51e	2-(pirrolidinil)etilo
52e	3-pentilaminometilo
53e	dimetoximetilo
54e	i-butilaminometilo
55e	ciclopropilmetilaminometilo
56e	alilaminometilo
57e	(R)-sec-butilaminometilo
58e	(S)-sec-butilaminometilo
59e	1,3-dioxolanilmetilo
60e	1,3-dioxanilmetilo

UTILIDAD

Los compuestos de esta invención poseen actividad inhibitoria de la transcriptasa inversa y eficacia inhibitoria del VIH. Los compuestos de fórmula (I) poseen actividad inhibitoria de la transcriptasa inversa del VIH y son por lo tanto útiles como agentes antivirales para el tratamiento de la infección por VIH y enfermedades asociadas. Los compuestos de fórmula (I) poseen actividad inhibitoria de

138

la transcriptasa inversa del VIH y son efectivos como inhibidores del desarrollo del VIH. La habilidad de los compuestos de la presente invención para inhibir el desarrollo viral o infectividad, es demostrada en el ensayo estándar del desarrollo o infectividad viral, por ejemplo, utilizando el ensayo descrito más adelante.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención son también útiles para la inhibición del VIH en una muestra *ex vivo* que contiene el VIH, o que se espera esté expuesta al VIH. De este modo, los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados para inhibir el VIH presente en una muestra de fluido corporal (por ejemplo, una muestra de suero o semen) que contiene o que se sospecha contiene o que está expuesta al VIH.

Los compuestos proporcionados por esta invención son también útiles como compuestos estándares o de referencia para el uso en pruebas o ensayos para la determinación de la habilidad de un agente para inhibir la replicación viral y/o la transcriptasa inversa del VIH, por ejemplo en un programa de investigación farmacéutica. De este modo, los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados como un compuesto control o de referencia en tales ensayos, y como un estándar de control de calidad. Los compuestos de la presente invención pueden ser proporcionados en un equipo comercial o en un recipiente para uso como tal compuesto

139

estándar o de referencia.

Ya que los compuestos de la presente invención muestra especificidad para la transcriptasa inversa del VIH, los compuestos de la presente invención pueden también ser útiles como reactivos de diagnóstico en ensayos de diagnóstico para la detección de la transcriptasa inversa del VIH. Así, la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH en un ensayo (tales como los ensayos descritos en la presente) por un compuesto de la presente invención, podrían ser indicadores de la presencia de la transcriptasa inversa del VIH y del virus del VIH.

Como se utiliza en la presente "μg" significa microgramo, "mg" significa miligramo, "g" significa gramo, "μl" significa microlito, "ml" significa mililitro, "L" significa litro, "nM" significa nanomolar, "μM" significa micromolar, "mM" significa milimolar, "M" significa molar, y "nm" significa nanómetro. "Sigma" se entiende que es Sigma Aldrich Corp. de St. Louis, MO.

Los compuestos probados en el ensayo descrito más adelante, son considerados como activos si éstos muestran una $K_i \leq 10$ μM. Otros compuestos de la presente invención tienen K_i's ≤ 1 μM. Otros compuestos de la presente invención tienen K_i's ≤ 0.1 μM. Los compuestos de la presente invención tienen K_i's ≤ 0.01 μM. Otros compuestos de la presente invención tienen K_i's ≤ 0.001 μM.

Utilizando la metodología descrita más adelante, se encontró que un número de compuestos de la presente invención muestran una $K_i \leq 10$ µM, con lo cual se confirma la utilidad de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, efectivos.

ENSAYO DE ARN DEL VIH

PLÁSMIDOS DEL ADN Y TRASCRIPTOS DEL ARN *IN VITRO*

El plásmido pDAB 72 que contiene las secuencias gag y pol de BH10 (pares de bases 113-1816) clonado dentro de PTZ 19R, fue preparado de acuerdo a Erickson-Viitanen y colaboradores. *AIDS Research and Human Retroviruses* 1989, 5, 577. El plásmido fue linearizado con Bam HI antes de la generación de los transcritos de ARN *in vitro* utilizando el equipo Riboprobe Gemini sistema II (Promega) con la ARN-polimerasa T7. El ARN sintetizado fue purificado mediante tratamiento con la ADNasa libre ARNasa (Promega), extracción con fenol-cloroformo y precipitación con etanol. Los transcriptos de ARN fueron disueltos en agua, y almacenados a -70°C. La concentración del ARN fue determinada a partir de A_{260}.

SONDAS:

Las sondas de captura biotiniladas fueron purificadas mediante CLAR después de la síntesis sobre un

sintetizador de ADN Applied Biosystems (Foster City, CA) mediante adición de biotina al extremo 5'-terminal del oligonucleótido, utilizando el reactivo de biotin-fosforamidita de Cocuzza, *Tet. Lett.* 1989, 30, 6287. La sonda de captura biotinilada gag (como se describe en el documento WO01/29037, publicada el 26 de abril de 2001) fue complementaria a los nucleótidos 889-912 de HXB2 y la sonda de captura biotinilada pol (ver documento WO01/29037) fue complementaria a los nucleótidos 2374-2395 de HXB2. Los oligonucleótidos conjugados a fosfatasa alcalina utilizados como sondas reporteras fueron preparados por Syngene (San Diego, CA). La sonda reportera pol (ver documento WO01/29037) fue complementaria a los nucleótidos 2403-2425 de HXB2. La sonda reportera gag (ver documento WO01/29037) fue complementaria a los nucleótidos 950-973 de HXB2. Todas las posiciones de los nucleótidos son aquellas del GenBank Genetic Sequence Data Bank accedida a través del Genetics Computer Group Sequense Analysis Software Package (Devereau *Nucleic Acids Research* 1984, 12, 387). Las sondas reporteras fueron preparadas como reservas de 0.5 µM en 2 x SSC (cloruro de sodio 0.3 M, citrato de sodio 0.03 M), Tris 0.05 M pH 8.8, 1 mg/ml de BSA. Las sondas de captura biotiniladas fueron preparadas como reservas de 100 µM en agua.

Placas Revestidas con Estreptavidina

Las placas revestidas con estreptavidina fueron obtenidas de DuPont Biotechnology Systems (Boston, MA).

Reservas de células y de virus

Las células MT-2 y MT-4 fueron mantenidas en RPMI 1640 complementado con 5% de suero fetal de ternera (FCS, por sus siglas en Inglés) para la células MT-2 o 10% de FCS para las células MT-4, L-glutamina 2 mM y 50 µg/ml de gentamicina, todos de Gibco. El VIH-1 RF fue propagado en células MT-4 en el mismo medio. Las reservas virales fueron preparadas aproximadamente 10 días después de la infección aguda de las células MT-4 y almacenadas como alícuotas a -70°C. Los títulos infecciosos de las reservas de VIH-1 (RF) fueron 1-3 x 10^7 UFP (unidades formadoras de placa)/ml como se midió mediante el ensayo en placas sobre células MT-2 (ver más adelante). Cada alícuota de reserva viral utilizada para la infección fue descongelada una sola vez.

Para la evaluación de la eficacia antiviral, las células que van a ser infectadas fueron subcultivadas un día antes de la infección. En el día de la infección, las células fueron resuspendidas a 5 x 10^5 células/ml en RPMI 1640, 5% de FCS para los infecciones a gran volumen o a 2 x 10^6/ml en el medio Eagles modificado de Dulbecco con 5% de FCS para la infección en placas de microtitulación. El virus fue

agregado y el cultivo continuó por 3 días a 37°C.

Ensayo de ARN del VIH

Los lisados celulares o ARN purificado en GED 3 M o 5 M fueron mezclados con GED 5 M y la sonda de captura hasta una concentración final de isotiocianato de guanidinio de 3 M y una concentración final de oligonucleótido de biotina de 30 nM. La hibridación fue llevada a cabo en placas de cultivo de tejidos de 96 pozos, de fondo en forma de U, selladas (Nunc o Costar) por 16-20 horas a 37°C. Las reacciones de hibridación de ARN fueron diluidas tres veces con agua desionizada hasta una concentración final de isotiocianato de guanidinio de 1 M y se transfirieron alícuotas (150 µL) a pozos de placas de microtitulación revestidos con estreptavidina. El enlace de las sondas de captura y el híbrido sonda de captura-ARN a la estreptavidina inmovilizada, se dejó proceder por 2 horas a temperatura ambiente, después de lo cual las placas fueron lavadas 6 veces con amortiguador de lavado de placa de ELISA de DuPont (solución salina amortiguada con fosfato (PBS), 0.05% de Tween 20). Una segunda hibridación de la sonda reportera al complejo inmovilizado de la sonda de captura y el ARN objetivo hibridado, se llevó a cabo en el pozo revestido con estreptavidina, lavado, mediante la adición de 120 µl de un cóctel de hibridación que contenía 4 X SSC, 0.66% de Triton x

100, 6.66% de formamida desionizada, 1 mg/ml de BSA y la sonda reportera 5 nM. Después de la hibridación por 1 hora a 37°C, la placa fue nuevamente lavada 6 veces. La actividad de la fosfatasa alcalina inmovilizada fue detectada mediante la adición de 100 µL de fosfato de 4-metilumbeliferilo 0.2 mM (MUBP, JBL Scientific) en amortiguador (dietanolamina 2.5 M, pH 8.9 (JBL Scientific), cloruro de magnesio 10 mM, acetato de zinc dihidratado 5 mM y ácido N-hidroxietil-etilen-diamino-triacético 5 mM). Las placas fueron incubadas a 37°C. La fluorescencia a 450 nM fue medida utilizando un fluorómetro de microplaca (Dynateck) excitando a 365 nM.

Evaluación del compuesto basado en microplaca en células MT-2 infectadas con VIH-1

Los compuestos a ser evaluados fueron disueltos en DMSO y diluidos en el medio de cultivo a dos veces la concentración más alta que va a ser probada, y una concentración máxima de DMSO de 2%. Además, diluciones en serie a un tercio del compuesto en el medio de cultivo, fueron realizadas directamente en las placas de microtitulación de fondo en U (Nunc). Después de la dilución del compuesto, las células MT-2 (50 µL) fueron agregadas a una concentración final de 5×10^5 por ml (1×10^5 por pozo). Las células fueron incubadas con compuestos por 30 minutos a 37°C en una incubadora con CO_2. Para la evaluación de la

potencia antiviral, una dilución apropiada de la reserva viral del VIH-1 (RF) (50 µL) fue agregada a pozos de cultivo que contenían células, y diluciones de los compuestos de prueba. El volumen final en cada pozo fue 200 µL. Cada ocho pozos por placa se dejaron sin infectar con 50 µL del medio agregado en lugar del virus, mientras que ocho pozos fueron infectados en ausencia de cualquier compuesto antiviral. Para la evaluación de la toxicidad del compuesto, placas paralelas fueron cultivadas sin infección con el virus.

Después de 3 días de cultivo a 37°C en una cámara humidificada dentro de una incubadora de CO_2, todo, excepto 25 µL de medio/pozo se retiró de las placas infectadas con VIH. Treinta y siete µL de GED 5 M que contenía la sonda de captura biotinilada se agregaron a las células asentadas y el medio restante en cada pozo hasta una concentración final de GED 3 M y la sonda de captura 30 nM. La hibridación de la sonda de captura al ARN del VIH en el lisado celular se llevó a cabo en el mismo pozo de microplaca utilizado para el cultivo del virus mediante el sellado de la placa con un sellador de placa (Costar), e incubando por 16-20 horas en una incubadora a 37°C. Se agregó luego agua destilada a cada pozo, para diluir la reacción de hibridación a un tercio y se transfirieron 150 µL de esta mezcla diluida a una placa de microtitulación revestida con estreptavidina. El ARN del VIH fue cuantificado como se describió anteriormente. Una curva

estándar, preparada mediante la adición de cantidades conocidas del transcripto de ARN *in vitro* de pDAB 72 a pozos que contenían las células no infectadas, lisadas, se realizó sobre cada placa de microtitulación con el fin de determinar la cantidad de ARN viral elaborado durante la infección.

Con el fin de estandarizar el inóculo viral utilizado en la evaluación de compuestos para la actividad antiviral, se seleccionaron diluciones del virus que dieron como resultado un valor de CI_{90} (concentración del compuesto requerido para reducir el nivel de ARN del VIH por 90%) para la didesoxicitidina (ddC) de 0.2 µg/ml. Los valores de CI_{90} de los otros compuestos antivirales, más o menos potentes que ddC, fueron reproducibles utilizando varias reservas del VIH-1 (RF) cuando este procedimiento fue seguido. Esta concentración del virus correspondió a aproximadamente 3×10^5 UFP (medido por el ensayo en placas sobre células MT-2) por pozo de ensayo y produjo generalmente aproximadamente 75% del nivel de ARN viral máximo lograble a cualquier inóculo viral. Para el ensayo de ARN del VIH, los valores de CI_{90} fueron determinados a partir de la reducción porcentual de la señal neta (señal proveniente de las muestras de células infectadas menos la señal proveniente de las muestras de células no infectadas) en el ensayo de ARN con relación a la señal neta proveniente de las células no tratadas, infectadas sobre la misma placa de cultivo (promedio de ocho pozos). El

funcionamiento válido de la infección individual y las pruebas de ensayo de ARN se juzgaron de acuerdo a tres criterios. Se requirió que la infección del virus debiera dar como resultado una señal de ensayo de ARN igual a o mayor que la señal generada a partir de 2 ng del transcripto de ARN *in vitro* pDAB 72. La CI_{90} para ddC, determinada en cada realización de ensayo, debería estar entre 0.1 y 0.3 µg/ml. Finalmente, el nivel máximo de ARN viral producido por un inhibidor efectivo de la transcriptasa inversa, debería ser menor de 10% del nivel logrado en una infección no inhibida. Un compuesto fue considerado activo si su CI_{90} se encontró que era menor de 20 µM.

Para las pruebas de potencia antiviral, todas las manipulaciones en las placas de microtitulación, después de la adición inicial de la solución del compuesto concentrado a 2X a una hilera simple de pozos, se realizaron utilizando un aparato Perkin Elmer/Cetus ProPette.

Enlace a Proteínas y Resistencia de Mutantes

Con el fin de caracterizar los compuestos NNRTI para su potencial de eficacia clínica, se examinaron el efecto de las proteínas plasmáticas sobre la potencia antiviral y mediciones de la potencia antiviral contra las variantes de equipo silvestre y mutantes del VIH poseen cambios de aminoácidos en el sitio de enlace conocido para

148

los NNRTIs. La razón para esta estrategia de prueba es doble:

1. Muchos fármacos son extensamente enlazados a las proteínas plasmáticas. Aunque la afinidad de enlace para la mayoría de los fármacos para los componentes mayores del plasma humano a saber, la albúmina sérica humana (HSA) o la glicoproteína de alfa-1-ácido (AAG) es baja, estos componentes mayores están presentes en alta concentración en la sangre. Únicamente el fármaco libre o no enlazado está disponible para cruzar la membrana de las células infectadas para la interacción con el sitio objetivo (por ejemplo, la transcriptasa inversa del VIH-1, VIH-1 RT). Por lo tanto, el efecto de HSA+AAG agregado sobre la potencia antiviral en el cultivo de tejidos refleja más estrechamente la potencia de un compuesto dado en el ajuste clínico. La concentración del compuesto, requerida para la inhibición del 90% de la replicación viral, como se mide en un método de detección basado en ARN viral, sensible, es designada CI_{90}. El porcentaje de incremento en la CI_{90} aparente para los compuestos de prueba en presencia o con niveles agregados de HSA y AAG que reflejan concentraciones *in vivo* (45 mg/ml de HSA, 1 mg/ml de AAG) fue luego calculado. Entre menor es el incremento, más compuestos estará disponible para interactuar con el sitio objetivo.

2. La combinación de la alta proporción de

replicación del virus en el individuo afectado y la pobre fidelidad de los resultados de RT viral en la producción de una cuasi-especie o mezclas de especies de VIH en el individuo infectado. Estas especies incluirán una mayoría de especies de tipo silvestre, pero también variantes mutantes del VIH y la proporción de un mutante dado reflejará su ajuste relativo y su velocidad o proporción de replicación. Debido a que las variantes mutantes, incluyendo los mutantes con cambios en la secuencia de aminoácidos de la RT viral probablemente pre-existen en las cuaci-especies de los individuos infectados, la potencia total observada en el ajuste clínico reflejará la habilidad de un fármaco para inhibir no solamente el VIH-1 de tipo silvestre, sino también las variantes mutantes. Se ha construido de este modo, en un antecedente genético conocido, las variantes mutantes del VIH-1 que poseen sustituciones de aminoácidos en las posiciones que se piensan están involucradas en el enlace NNRTI, y se midió la habilidad de los compuestos de prueba para inhibir la replicación de estos virus mutantes. La concentración del compuesto, requerida para 90% de inhibición de la replicación del virus, como se mide en un método de detección basado en ARN viral, sensible, es designada la CI_{90}. Es deseable tener un compuesto que tenga una alta actividad contra una variedad de mutantes.

Dosificación y Formulación

Los compuestos antivirales de esta invención pueden ser administrados como tratamiento para infecciones virales mediante cualquier medio que produzca contacto del agente activo con el sitio de la acción del agente, por ejemplo, la transcriptasa inversa viral en el cuerpo de un mamífero. Estos pueden ser administrados mediante cualquier medio convencional disponible para el uso en conjunto con productos farmacéuticos, ya sea como agentes terapéuticos individuales o en una combinación de agentes terapéuticos. Estos pueden ser administrados solos, pero preferiblemente son administrados con un portador farmacéutico seleccionado con base en la ruta elegida de administración y la práctica farmacéutica estándar.

La dosificación administrada, por supuesto, variará dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacocinéticas del agente particular y su modo y ruta de administración; la edad, salud y peso del paciente; la naturaleza y grado de los síntomas; la clase de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; y el efecto deseado. Una dosis diaria del ingrediente activo puede esperarse que sea de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 1000 miligramos por kilogramo de peso corporal, con la dosis preferida que es aproximadamente 0.1 a aproximadamente 30 mg/kg.

Las formas de dosificación de las composiciones adecuadas para la administración contienen de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg del ingrediente activo por unidad. En estas composiciones farmacéuticas el ingrediente activo ordinariamente estará presente en una cantidad de aproximadamente 0.5-95% en peso, con base en el peso total de la composición. El ingrediente activo puede ser administrado oralmente en forma de dosis sólida, tales como cápsulas, tabletas y polvos, o en formas de dosis líquida, tales como elíxires, jarabes y suspensiones. Este puede ser administrado también parenteralmente, en formas de dosis líquida estériles.

Las cápsulas de gelatina contienen el ingrediente activo y portadores en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Pueden ser utilizados diluyentes similares para elaborar tabletas comprimidas. Las tabletas y cápsulas pueden ser fabricadas como productos de liberación sostenida para proporcionar liberación continua con el medicamento en un período de horas. Las tabletas comprimidas pueden ser revestidas con azúcar o revestidas con película para enmascarar cualquier sabor no placentero y proteger la tableta de la atmósfera, o revestidas con capa entérica para la desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal. Las formas de dosis líquida para la administración oral

pueden contener agentes colorantes y saborizantes para incrementar la aceptación del paciente.

En general, agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa), y soluciones de azucares relacionados y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles, son portadores adecuados para las soluciones parenterales. Las soluciones para la administración parenteral contienen preferiblemente una sal soluble en agua del ingrediente activo, agentes estabilizadores adecuados, y si es necesario, sustancias amortiguadoras. Los agentes antioxidantes tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio, o ácido ascórbico, ya sea solos o combinados, son agentes estabilizadores adecuados. También, se utilizan ácido cítrico y sus sales, y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservadores, tales como cloruro de benzalconio, metil- o propil-parabeno y clorobutanol. Los portadores farmacéuticos adecuados son descritos en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, supra, un texto de referencia estándar en este campo.

Las formas de dosificación farmacéutica útiles para la administración de los compuestos de esta invención, pueden ser ilustradas como sigue:

Cápsulas

Una formulación en cápsula de la presente invención puede ser preparada mediante el llenado de cápsulas de gelatina dura de dos pisos, estándares, cada una con 100 mg del ingrediente activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

Cápsulas de Gelatina Suave

Una formulación en cápsula de gelatina suave de la presente invención puede ser preparada como sigue. Una mezcla del ingrediente activo en un aceite digerible tal como aceite de soya, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva puede ser preparado o inyectado por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina para formar cápsulas de gelatina suave que contienen 100 mg del ingrediente activo. Las cápsulas deben ser luego lavadas y secadas.

Tabletas

Una formulación en tableta de la presente invención puede ser preparada mediante procedimientos convencionales, de modo que la unidad de dosis es de 100 mg del ingrediente activo, 0.2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 miligramo de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98.8 mg de lactosa. Pueden ser aplicados revestimientos apropiados para incrementar la aceptación al

paladar o la absorción retardada.

Suspensión

Una formulación de suspensión acuosa puede ser preparada para la administración oral de modo que cada 5 ml contiene 25 mg del ingrediente activo finamente dividido, 200 mg de carboximetilcelulosa de sodio, 5 mg de benzoato de sodio, 1.0 g de solución de sorbitol, U.S.P., y 0.025 mg de vainillina.

Inyectables

Una formulación parenteral adecuada para la administración por inyección, puede ser preparada mediante la agitación de 1.5% en peso del ingrediente activo en 10% en volumen de propilenglicol y agua. La solución se esteriliza mediante técnicas comúnmente utilizadas.

Administración en Combinación de Agentes Terapéuticos

La presente invención proporciona un método para el tratamiento de la infección por VIH que comprende la administración, en combinación, a un huésped en necesidad de la misma, de una cantidad terapéuticamente efectiva de lo siguiente:

(a) un compuesto de la fórmula (I); y

(b) al menos un compuesto seleccionado del grupo

155

que consiste de inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH e inhibidores de proteasa del VIH, y uno o más recipientes estériles.

Cada componente del agente terapéutico de este método en combinación (por ejemplo, componente (a) y (b) descritos anteriormente) puede ser independientemente administrado en cualquier forma de dosis separada, tales como aquellas descritas anteriormente, y puede ser administrada en varias formas, como se describió anteriormente. En la siguiente descripción, se entiende que el componente (b) representa uno o más agentes como se describieron previamente. Cada agente terapéutico individual que comprende el componente (b) puede también ser independientemente administrado en cualquier forma de dosis separada, tales como aquellas descritas anteriormente, y puede ser administrado en diversas formas, como se describieron anteriormente.

Los componentes (a) y uno o más de los agentes que comprenden el componente (b) del método en combinación de la presente invención, pueden ser formulados conjuntamente, en una unidad de dosis simple (es decir, combinados conjuntamente en una cápsula, tableta, polvo o líquido, etc.) como un producto en combinación. Cuando el componente (a) y (b) no son formulados conjuntamente en una unidad de dosis simple, el componente (a) puede ser administrado al mismo

tiempo que el componente (b) o en cualquier orden; por ejemplo, el componente (a) de esta invención puede ser administrado primeramente, seguido por la administración del componente (b), o éstos pueden ser administrados en el orden inverso. Si el componente (b) contiene más de un agente, por ejemplo un inhibidor de RT y un inhibidor de proteasa, éstos agentes pueden ser administrados conjuntamente o en cualquier orden. Cuando no se administran al mismo tiempo, preferiblemente la administración del componente (a) y (b) ocurre menos de aproximadamente con una hora de separación. Preferiblemente, la ruta de administración del componente (a) y (b) es oral. Los términos agente oral, inhibidor oral, compuesto oral, y similares, como se utilizan en la presente, significan los compuestos que pueden ser oralmente administrados. Aunque es preferible que el componente (a) y el componente (b) sean ambos administrados mediante la misma ruta (es decir, por ejemplo, ambos oralmente) o la forma de dosificación, si se desea, éstos pueden ser cada uno administrados mediante diferentes rutas o formas de dosificación (por ejemplo, un componente del método en combinación puede ser administrado oralmente, y otro componente más puede ser administrado intravenosamente).

Como es apreciado por un practicante médico experto en la técnica, la dosificación de la terapia en combinación de la invención puede variar dependiendo de diversos factores

tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y ruta de administración, la edad, salud y peso del paciente, naturaleza y grado de los síntomas, tipo de tratamiento concurrente, frecuencia del tratamiento, y efecto deseado, como se describieron anteriormente.

La dosis adecuada de los componentes (a) y (b) del método en combinación de esta invención será fácilmente evaluable por un practicante médico experto en la técnica, con base en la presente descripción. A manera de guía general, generalmente una dosis diaria puede ser de aproximadamente 100 miligramos hasta aproximadamente 1.5 gramos de cada componente. Si el componente (b) representa más de un compuesto, entonces generalmente una dosis diaria puede ser de aproximadamente 100 miligramos hasta aproximadamente 1.5 gramos de cada agente del componente (b). A manera de guía general, cuando los compuestos del componente (a) y el componente (b) son administrados en combinación, la cantidad de dosis de cada componente puede ser reducida por aproximadamente 70-80% con relación a la dosis usual del componente, cuando se administra solo como un agente simple para el tratamiento de la infección por el VIH, en vista del efecto sinérgico de la combinación.

Los productos en combinación de esta invención pueden ser formulados tales que, aunque los ingredientes activos son combinados en una unidad de dosis simple, el

158

contacto físico entre los ingredientes activos es minimizado. Con el fin de minimizar el contacto, por ejemplo, donde el producto es oralmente administrado, un ingrediente activo puede ser revestido con capa entérica. Al recubrir con capa entérica uno de los ingredientes activos, es posible, no solamente para minimizar el contacto entre los ingredientes activos combinados, sino también, es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal, tal que uno de esos componentes no es liberado en el estómago sino más bien es liberado en los intestinos. Otra modalidad más de esta invención donde la administración oral es deseada, proporciona un producto en combinación en donde uno de los ingredientes activos está revestido con un material de liberación sostenida el cual efectúa una liberación sostenida a todo lo largo del tracto gastrointestinal, y sirve también para minimizar el contacto físico entre los ingredientes activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida puede ser adicionalmente revestido con capa entérica, tal que la liberación de este componente ocurre únicamente en el intestino. Otro procedimiento más podría involucrar la formulación de un producto en combinación en el cual un componente es revestido con un polímero de liberación sostenida y/o entérica, y el otro componente es también revestido con un polímero tal como un grado de baja viscosidad de la hidroxipropilmetilcelulosa

159

u otros materiales apropiados son conocidos en la técnica, con el fin de separar adicionalmente los componentes activos. El revestimiento polimérico sirve para formar una barrera adicional para la interacción con el otro componente. En cada formulación en donde el contacto es prevenido entre los componentes (a) y (b) vía un revestimiento o algún otro material, el contacto puede también ser prevenido entre los agentes individuales del componente (b).

Las formas de dosificación de los productos en combinación de la presente invención, en donde un ingrediente activo está revestido con capa entérica, pueden estar en la forma de tabletas tales que, el componente revestido con capa entérica y el otro ingrediente activo son mezclados entre sí y luego comprimidos en una tableta o tales que el componente revestido con capa entérica es comprimido en una capa de tableta y el otro ingrediente activo es comprimido en una capa adicional. Opcionalmente, con el fin de separar adicionalmente las dos capas, pueden estar presentes una o más capas de placebo tales que la capa de placebo está entre las capas de los ingredientes activos. Además, las formas de dosificación de la presente invención pueden estar en la forma de cápsulas en donde un ingrediente activo es comprimido en una tableta o en la forma de una pluralidad de microtabletas, partículas, gránulos o no inocuos, que son luego revestidos con capa entérica. Estas microtabletas,

160

partículas, gránulos o no inocuos revestidos con capa entérica son luego colocados en una cápsula o comprimidos en una cápsula junto con una granulación de otro ingrediente activo.

Éstas, u otras formas de reducir al mínimo el contacto entre los componentes de los productos en combinación de la presente invención, ya sea administrados en una forma de dosis simple o administrados en formas separadas pero al mismo tiempo, pero concurrentemente de la misma manera, será fácilmente aparente para aquellos expertos en la técnica con base en la presente descripción.

Los equipos farmacéuticos útiles para el tratamiento de la infección por el VIH, que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto del componente (a) y uno o más compuestos del componente (b) en uno o más recipientes estériles, están también dentro del ámbito de la presente invención. La esterilización del recipiente puede ser llevada a cabo utilizando la metodología de esterilización convencional, bien conocida por aquellos expertos en la técnica. El componente (a) y el componente (b) pueden estar en el mismo recipiente estéril o en recipientes estériles separados. Los recipientes estériles de materiales pueden comprender recipientes separados, o uno o más recipientes de partes múltiples, como se desee. El

componente (a) y el componente (b) pueden estar separados, o físicamente combinados en una forma o unidad de dosis simple, como se describió anteriormente. Tales equipos pueden incluir además, si se desea, uno o más de los diversos componentes convencionales de equipo farmacéutico, tales como por ejemplo, uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, frascos adicionales para mezclar los componentes, etc., como será fácilmente aparente para aquellos expertos en la técnica. Las instrucciones, ya sea como insertos o como etiquetas, indicando las cantidades de los componentes que van a ser administrados, los lineamientos para la administración y/o los lineamientos para mezclar los componentes, pueden también ser incluidos en el equipo.

Como será apreciado por un experto en la técnica, son posibles numerosas modificaciones y variaciones de la presente invención a la luz de las enseñanzas anteriores. Tiene que ser comprendido por lo tanto que dentro del alcance de las reivindicaciones anexas, la invención puede ser practicada de otra forma a la que se describe específicamente en la presente.

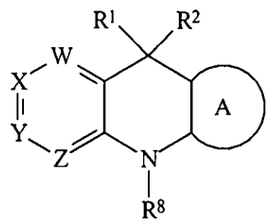
Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

162

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

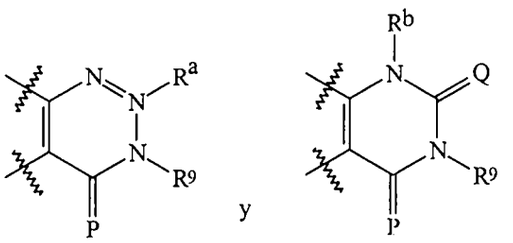
1. Compuesto de fórmula (I):



(I)

o una forma estereoisomérica o mezcla de formas estereoisoméricas, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque:

A es un anillo seleccionado de:



P es oxígeno o azufre;

Q es oxígeno o NH;

R^a se selecciona de hidrógeno, CN, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 1 a 4 átomos de carbono,

alquinilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, (alquil de 1 a 4 átomos de carbono)-O-, (alquil de 1 a 4 átomos de carbono)-NH-, y NH_2;

R^b se selecciona de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alquinilo de 1 a 4 átomos de carbono;

W es nitrógeno o CR^3;

X es nitrógeno o CR^{3a};

Y es nitrógeno o CR^{3b};

Z es nitrógeno o CR^{3c};

con la condición de que si dos de W, X, Y y Z son nitrógeno, entonces los restantes son nitrógeno;

R^1 se selecciona del grupo de ciclopropilo, hidroximetilo, CN, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con 0-9 átomos de halógeno;

R^2 se selecciona del grupo de metilo sustituido con 0-3 R^{3f}, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^4, haloalquilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^4, alquinilo de 2 a 5 átomos de carbono sustituido con 0-1 R^4, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^{3d}, fenilo sustituido con 0-2 R^{3d}, y un sistema heterocíclico de 3-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituidos con 0-2 R^{3d};

R^3 se selecciona del grupo de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -OH, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, OCF_3, CF_3, F, Cl, Br, I, $-(CH_2)_tNR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-(CH_2)_tNHC(O)R^7$, $-(CH_2)_tNHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$, -S-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -S(O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-S(O)_2$(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), $-SO_2NR^5R^{5a}$, y un anillo heteroaromático de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre;

R^{3a} se selecciona del grupo de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -OH, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, OCF_3, CF_3, F, Cl, Br, I, $-(CH_2)_tNR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-(CH_2)_tNHC(O)R^7$, $-(CH_2)_tNHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$, -S-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -S(O)alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-S(O)_2$ alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-SO_2NR^5R^{5a}$, y un anillo heteroaromático de 5-6 miembros que contienen 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre;

alternativamente, R^3 y R^{3a} conjuntamente forman $-OCH_2O-$;

R^{3b} se selecciona del grupo de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -OH, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, OCF_3, F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$, y $-SO_2NR^5R^{5a}$;

alternativamente, R^{3a} y R^{3b} conjuntamente forman $-OCH_2O-$;

R^{3c} se selecciona del grupo hidrógeno, alquilo de 1 a 4

átomos de carbono, -OH, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, OCF_3, F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$, y $-SO_2NR^5R^{5a}$;

alternativamente, R^{3b} y R^{3c} conjuntamente forman $-OCH_2O-$;

R^{3d} en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -OH, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, OCF_3, F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$, y $-SO_2NR^5R^{5a}$;

R^{3e} en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -OH, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, OCF_3, F, Cl, Br, I, $-NR^5R^{5a}$, $-NO_2$, -CN, $-C(O)R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-NHC(O)NR^5R^{5a}$, $-NHSO_2R^{10}$, y $-SO_2NR^5R^{5a}$;

R^{3f} en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -CN, -OH, $-O-R^{11}$, OCF_3, $-O(CO)-R^{13}$, $-OS(O)_2$-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $NR^{12}R^{12a}$, $-C(O)R^{13}$, $-NHC(O)R^{13}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NHSO_2R^{10}$, y $-SO_2NR^{12}R^{12a}$;

R^4 se selecciona del grupo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con 0 a 2 R^{3e}, carbociclo de 3 a 10 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^{3e}, fenilo sustituido con 0-5 R^{3e}, y un sistema heterocíclico de 5-10 miembros que

contiene 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituido con 0-2 R^{3e};

R^5 y R^{5a} se seleccionan independiente del grupo de hidrógeno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

alternativamente, R^5 y R^{5a}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, se combinan para formar un anillo de 5-6 miembros que contienen 0-1 átomos de oxígeno o de nitrógeno;

R^6 se selecciona del grupo de hidrógeno, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, y NR^5R^{5a};

R^7 se selecciona del grupo de hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono;

R^8 se selecciona del grupo de hidrógeno, (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)carbonilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono)carbonilo, ariloxi de 6 a 10 átomos de carbono, (aril de 6 a 10 átomos de carbono)oxicarbonilo, (aril de 6 a 10 átomos de carbono)metilcarbonilo, (alquil de 1 a 4 átomos de carbono)carboniloxi(alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono)carbonilo, arilcarboniloxi de 6 a 10 átomos de carbono(alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono)carbonilo, alquilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenil(alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono)carbonilo, y

NR^5R^{5a}(alquil de 1 a 6 átomos de carbono)carbonilo;

R^9 se selecciona del grupo de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 1 a 4 átomos, (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)carbonilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, (alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono)carbonilo, ariloxi de 6 a 10 átomos de carbono, (aril de 6 a 10 átomos de carbono)oxicarbonilo, (aril de 6 a 10 átomos de carbono)metilcarbonilo, (alquil de 1 a 4 átomos de carbono)carboniloxi(alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono)carbonilo, arilcarboniloxi de 6 a 10 átomos de carbono(alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono)carbonilo, alquilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilaminocarbonilo, fenil(alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono)carbonilo, y NR^5R^{5a}(alquil de 1 a 6 átomos de carbono)carbonilo;

R^{10} se selecciona del grupo de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y fenilo;

R^{11} se selecciona de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^{3e}, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, carbociclo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^{3e};

R^{12} y R^{12a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, sustituido con 0-2 R^{3e}, y carbociclo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^{3e};

alternativamente, R^{12} y R^{12a} pueden unirse para formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros;

R^{13} se selecciona del grupo de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, -O-alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, -O-alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, $NR^{12}R^{12a}$, carbociclo de 3 a 6 átomos de carbono, y -O-carbociclo de 3 a 6 átomos de carbono; y

t se selecciona de 0 y 1.

2. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o las formas salinas farmacéuticamente aceptables del mismo, caracterizado porque:

R^2 se selecciona del grupo de metilo sustituido con 0-3 R^{3f}, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^4, alquenilo de 2 a 5 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^4, alquinilo de 2 a 5 átomos de carbono sustituido con 0-1 R^4, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^{3d}, y fenilo sustituido con 0-2 R^{3d}, y

un sistema heterocíclico de 3-6 miembros que contienen 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituido con 0-2 R^{3d}, en donde el sistema heterocíclico se selecciona de 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-isoxazolilo, 2-imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,3-dioxolanilo, y 1,3-dioxanilo;

R^3 y R^{3a}, en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, flúor, cloro, bromo, yodo, NR^5R^{5a}, NO_2, -CN, $C(O)R^6$, $NHC(O)R^7$, $NHC(O)NR^5R^{5a}$, y un anillo heteroaromático de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre;

alternativamente, R^3 y R^{3a} conjuntamente forman $-OCH_2O-$;

R^{3b} y R^{3c}, en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, flúor, cloro, bromo, yodo, NR^5R^{5a}, NO_2, -CN, $C(O)R^6$, $NHC(O)R^7$, y $NHC(O)NR^5R^{5a}$;

alternativamente, R^{3a} y R^{3b} conjuntamente forman $-OCH_2O-$;

R^4 se selecciona del grupo de hidrógeno, cloro, flúor, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^{3e}, carbociclo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido

con 0-2 R^{3e}, fenilo sustituido con 0-5 R^{3e}, y un sistema heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionado del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituido con 0-2 R^{3e};

R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente del grupo de hidrógeno, CH_3, y C_2H_5;

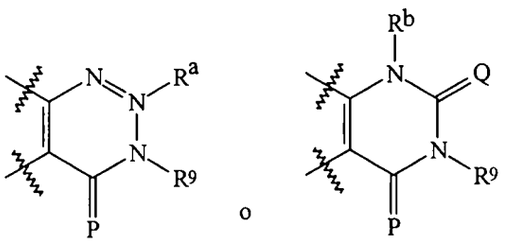
R^6 se selecciona del grupo de hidrógeno, OH, CH_3, C_2H_5, OCH_3, OC_2H_5 y NR^5R^{5a}; y

R^7 se selecciona del grupo CH_3, C_2H_5, $CH(CH_3)_2$, OCH_3, OC_2H_5, y $OCH(CH_3)_2$.

3. Compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque:

P es oxígeno;

el anillo A es:



o

R^a, en cada aparición, se selecciona de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquil de 1 a 4 átomos de carbono-NH-, NH_2;

R^c se selecciona de hidrógeno y metilo;

W es CR^3;

X es CR^{3a};

Y es CR^{3b};

Z es CR^{3c};

R^2 se selecciona del grupo de metilo sustituido con 0-3 R^{3f}, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^4, alquenilo de 2 a 3 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^4, alquinilo de 2 a 3 átomos de carbono sustituido con 0-1 R^4, y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^{3d};

R^3 R^{3a}, R^{3b} y R^{3c}, en cada aparición, se seleccionan independientemente del grupo de hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, OH, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, flúor, cloro, bromo, yodo, NR^5R^{5a}, NO_2, -CN, $C(O)R^6$, $NHC(O)R^7$, y $NHC(O)NR^5R^{5a}$;

alternativamente, R^3 y R^{3a} conjuntamente forman $-OCH_2O-$;

R^{3e} en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -OH, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, OCF_3, flúor, cloro, $-NR^5R^{5a}$, $-C(O)R^6$ y $-SO_2NR^5R^{5a}$;

R^{3f} en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CN, -OH, $-O-R^{11}$, $-O(CO)-R^{13}$, $-SR^{11}$, $S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, y $NR^{12}R^{12a}$;

R^4 se selecciona del grupo de hidrógeno, cloro, flúor, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con 0-1 R^{3e}, carbociclo de 3 a 5 átomos de carbono sustituido

172

con 0-2 R^{3e}, fenilo sustituido con 0-2 R^{3e}, y un sistema heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituido con 0-1 R^{3e}, en donde el sistema heterocíclico se selecciona de 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-isoxazolilo, 2-imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,3-dioxolanilo, y 1,3-dioxanilo;

R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente del grupo de hidrógeno, CH_3 y C_2H_5;

R^6 se selecciona del grupo de H, OH, CH_3, C_2H_5, OCH_3, OC_2H_5 y NR^5R^{5a};

R^7 se selecciona del grupo de CH_3, C_2H_5, OCH_3 y OC_2H_5;

R^8 es hidrógeno;

R^9 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo e i-propilo;

R^{11} se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, y carbociclo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^{3e}, en donde el carbociclo de 3 a 6 átomos de carbono se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y fenilo; y

R^{12} y R^{12a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, t-butilo, y carbociclo de 3 a 6 átomos de carbono

sustituido con 0-2 R^{3e}, en donde el carbociclo de 3 a 6 átomos de carbono se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y fenilo.

4. Compuesto de conformidad con la reivindicación 3, o una forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque:

R^2 se selecciona del grupo de metilo sustituido con 0-3 R^{3f}, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono con 1 R^4, alquenilo de 2 a 3 átomos de carbono sustituido con 1 R^4, y alquinilo de 2 a 3 átomos de carbono sustituido con 1 R^4;

R^3, R^{3a}, R^{3b} y R^{3c}, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo de hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, OH, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, flúor, cloro, NR^5R^{5a}, NO_2, -CN, $C(O)R^6$, $NHC(O)R^7$, y $NHC(O)NR^5R^{5a}$;

alternativamente, R^3 y R^{3a} conjuntamente forman $-OCH_2O-$;

R^{3e}, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo CH_3, -OH, OCH_3, OCF_3, flúor, cloro y $-NR^5R^{5a}$;

R^{3f}, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, CN, $-O-R^{11}$, $-O(CO)-R^{13}$, y $-NR^{12}R^{12a}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$ y $-OS(O)_2$ metilo;

R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, cloro, flúor, CH_3, CH_2CH_3, ciclopropilo sustituido con 0-1 R^{3e},

1-metil-ciclopropilo sustituido con 0-1 R^{3e}, ciclobutilo sustituido con 0-1 R^{3e}, fenilo sustituido con 0-2 R^{3e}, y un sistema heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituido con 0-1 R^{3e}, en donde el sistema heterocíclico se selecciona del grupo de 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,3-dioxolanilo, y 1,3-dioxanilo;

R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente del grupo hidrógeno, CH_3 y C_2H_5;

R^6 se selecciona del grupo de H, OH, CH_3, C_2H_5, OCH_3, OC_2H_5, NR^5R^{5a};

R^7 se selecciona del grupo CH_3, C_2H_5, OCH_3, y OC_2H_5; y

R^9 se selecciona de hidrógeno y metilo.

5. Compuesto de conformidad con la reivindicación 4, o una forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque:

R^2 se selecciona del grupo de metilo sustituido con 0-2 R^{3f}, metilo sustituido con 0-2 R^4, etilo sustituido con 0-2 R^4, propilo sustituido con 0-2 R^4, etenilo sustituido con 0-2 R^4, 1-propenilo sustituido con 0-2 R^4, 2-propenilo sustituido con 0-2 R^4, etinilo sustituido con 0-2 R^4, 1-propinilo sustituido con 0-2 R^4, 2-propinilo sustituido con 0-2 R^4, y ciclopropilo sustituido con 0-1 R^{3d};

R^{3e}, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo de CH_3, -OH, OCH_3, OCF_3, flúor, cloro y $-NR^5R^{5a}$;

R^4 se selecciona del grupo de hidrógeno, cloro, flúor, CH_3, CH_2CH_3, ciclopropilo sustituido con 0-1 R^{3e}, 1-metil-ciclopropilo sustituido con 0-1 R^{3e}, ciclobutilo sustituido con 0-1 R^{3e}, fenilo sustituido con 0-2 R^{3e}, y un sistema heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituido con 0-1 R^{3e}, en donde el sistema heterocíclico se selecciona del grupo de 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,3-dioxolanilo, y 1,3-dioxanilo;

R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente del grupo hidrógeno, CH_3 y C_2H_5;

R^6 se selecciona del grupo de hidrógeno, OH, CH_3, C_2H_5, OCH_3, OC_2H_5 y NR^5R^{5a};

R^7 se selecciona del grupo CH_3, C_2H_5, OCH_3 y OC_2H_5;

R^8 es hidrógeno.

6. Compuesto de conformidad con la reivindicación 5, o una forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque:

R^1 se selecciona de metilo, etilo, propilo, 1-propilo, butilo, ciclopropilo, CF_3, CF_2CH_3, CN e hidroximetilo;

R^2 se selecciona del grupo de metilo sustituido con 0-2 R^{3f},

metilo sustituido con 0-2 R^4, etilo sustituido con 0-2 R^4, propilo sustituido con 0-1 R^4, etenilo sustituido con 0-2 R^4, 1-propenilo sustituido con 0-2 R^4, 2-propenilo sustituido con 0-2 R^4, etinilo sustituido con 0-2 R^4, 1-propinilo sustituido con 0-2 R^4;

R^3, R^{3b} y R^{3c}, son hidrógeno;

R^{3e}, es CH_3;

R^{3f}, en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CN, -OH, $-O-R^{11}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$ y $-NR^{12}R^{12a}$;

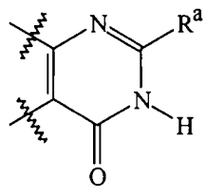
R^4 se selecciona del grupo de hidrógeno, ciclopropilo sustituido con 0-1 R^{3e}, y un sistema heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituido con 0-1 R^{3e}, en donde el sistema heterocíclico se selecciona del grupo de 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,3-dioxolanilo y 1,3-dioxanilo;

R^{12} y R^{12a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, e i-propilo, y carbociclo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido con 0-2 R^{3e}, en donde el carbociclo de 3 a 6 átomos de carbono se selecciona de ciclopropilo.

7. Compuesto de conformidad con las

reivindicaciones 1-5, o una forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque:

el anillo A es:



R^a es hidrógeno, metilo, propilo, e i-propilo;

R^1 es CF_3;

R^2 se selecciona de metilo, sustituido con 0-1 R^{3f}, etilo, propilo, i-propilo y butilo;

W es CH;

X es CR^{3a};

Y es CH;

Z es CH;

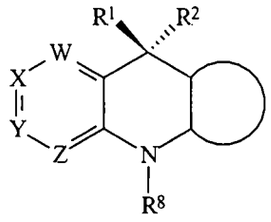
R^{3a} se selecciona de hidrógeno, flúor, cloro, bromo y CN;

R^{3f} es $-O-R^{11}$;

R^8 es hidrógeno; y

R^{11} se selecciona de metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, i-butilo y t-butilo.

8. Compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-7, o una forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque el compuesto es de fórmula (Ic):



(Ic)

9. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) se selecciona de:

10-butil-8-cloro-10-(trifluorometil)-5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona;

10-butil-8-ciano-10-(trifluorometil)-5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona;

8-cloro-10-(isopropoximetil)-10-(trifluorometil)-5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona;

8-ciano-10-(isopropoximetil)-10-(trifluorometil)-5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona;

10-butil-8-cloro-2-metil-10-(trifluorometil)-5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona;

8-cloro-10-(isopropoximetil)-2-metil-10-(trifluorometil)-5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona;

8-ciano-10-(isopropoximetil)-2-metil-10-(trifluorometil)-5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona;

8-cloro-10-(2-ciclopropiletil)-10-(trifluorometil)-5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona;

8-ciano-10-(2-ciclopropiletil)-10-(trifluorometil)-5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona; y

10-(4-bromobencil)-8-cloro-10-(trifluorometil)-5,10-dihidropirimido[5,4-b]quinolin-4(3H)-ona.

10. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Método para el tratamiento de la infección por VIH, caracterizado porque comprende la administración a un huésped en necesidad de tal tratamiento, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Método para el tratamiento de la infección por VIH, caracterizado porque comprende la administración

180

en combinación, a un huésped en necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva de:

(a) un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; y

(b) al menos un compuesto seleccionado de un grupo que consiste de inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de fusión, e inhibidores de CCR-5.

13. Método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el inhibidor de la transcriptasa inversa se selecciona del grupo de AZT, ddC, ddI, d4T, 3TC, delavirdina, efavirenz, nevirapina, trovirdina, MKC-442, HBY 097, HBY1293, GW867, ACT, UC-781, UC-782, RD4-2025, MEN 10979, AG1549 (S1153), TMC-120, TMC, 125, Calanolide A, y PMPA, y el inhibidor de la proteasa se selecciona del grupo de saquinavir, ritonavir, indinavir, amprenavir, nelfinavir, palinavir, BMS-232623, GS3333, KNI-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, VX-175, MK-944, y VX-478, el inhibidor de CCR-5 se selecciona de TAK-779 (Takeda), SC-351125 (SCH-C, Schering) y SCH-D (Schering), y el inhibidor de fusión se selecciona de T-20 y T1249.

14. Método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque el inhibidor de la transcriptasa

inversa se selecciona del grupo de AZT, efavirenz y 3TC y el inhibidor de proteasa se selecciona del grupo de saquinavir, ritonavir, nelfinavir e indinavir.

15. Método de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque el inhibidor de la transcriptasa inversa es AZT.

16. Método de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque el inhibidor de la proteasa es indinavir.

17. Equipo farmacéutico útil para el tratamiento de la infección por VIH, caracterizado porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de:

(a) un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; y

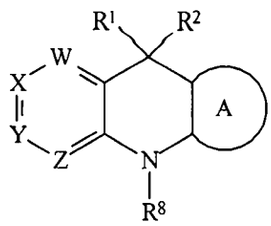
(b) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH e inhibidores de la proteasa del VIH, en uno o más recipientes estériles.

18. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque es para el uso en terapia.

19. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la infección por VIH.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos 2-pirimidona tricíclica de fórmula (I):



(I)

o formas estereoisoméricas, mezclas estereoisoméricas o formas salinas farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, y a composiciones farmacéuticas y a equipos de diagnóstico que comprenden los mismos, y métodos para utilizar los mismos para el tratamiento de la infección viral o como un estándar o reactivo de ensayo.

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

VANATTEN, Mary
Bristol-Myers Squibb Company
P.O. Box 4000
Princeton, NJ 08543-4000
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)* 31 July 2003 (31.07.03)	
Applicant's or agent's file reference PH7410	**IMPORTANT NOTICE**

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US03/01604	16 January 2003 (16.01.03)	18 January 2002 (18.01.02)

Applicant
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

1. Notice is hereby given that the International Bureau has **communicated**, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

   None

   In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

   None

   The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-*bis*)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 31 July 2003 (31.07.03) under No. 03/062238

4. **TIME LIMITS for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase**

   The applicable time limit for entering the national phase will, **subject to what is said in the following paragraph,** be **30 MONTHS** from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of **19 months** from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

   In practice, **time limits other than the 30-month time limit** will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For **regular updates on the applicable time limits** (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at http://www.wipo.int/pct/en/index.html.

   For filing a **demand for international preliminary examination**, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

   It is the applicant's **sole responsibility** to monitor all these time limits.

BMS PATENT LAW
AUG 12 2003
Docketed Item MKV
Due Date
Attorney

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.(41-22) 740.14.35

Authorized officer
Judith Zahra

Telephone No.(41-22) 338.91.11

184

Bristol-Myers Squibb
Legal Division
PATENT DEPARTMENT

Facsimile Cover Sheet

To:	**IB OF WIPO**	**From:**	Eileen Immordino Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000
Fax:	**41.22.338.70.90**	**Phone:** **Fax:**	(609) 252-3246 (609) 252-4526

Date: September 23, 2003

Pages:

RE: **PCT/US03/01604**

Message:

IN RESPONSE TO THE INVITATION TO CORRECT DEFECTS IN THE DEMAND, ENCLOSED IS THE 92 BIS FORM CLARIFYING THE ADDRESS FOR APPLICANT, CHRISTINE M. TARBY.

If pages are missing or illegible, call Eileen Immordino at (609) 252-3246.

~~CONFIDENTIALITY NOTICE This facsimile is intended only for the person(s) named. Unless otherwise indicated, it contains information that is confidential, privileged and/or exempt from disclosure under applicable law. If you have received this message in error, please notify the sender of the error.~~

CONFIDENTIAL LEGAL OPINION
ATTORNEY-CLIENT COMMUNICATION
ATTORNEY WORK PRODUCT

185

Docket No.PH 7410 PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

International Application No.:	PCT/US03/01604
International Filing Date:	16 JANUARY 2003
Priority Date:	18 JANUARY 2002
Applicant:	Bristol-Myers Squibb Company
For:	TRYCYCLIC 2-PYRIMIDONE COMPOUNDS USEFUL AS HIV REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS

Mailstop PCT
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

92 BIS CHANGE

SIR:

Please amend the records in the above international application to correct the address of the Inventor, Christine M. Tarby. The correct address is:

TARBY, Christine M.
3 Registry Drive
Lawrenceville, NJ 08648

Respectfully submitted,

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

By: Mary VanAtten

Mary K. VanAtten, Atty. for Applicants
Reg. No. 39,408
P.O. Box 4000
Princeton, New Jersey 08543-4000
Telephone: (609) 252-4379

Dated: September 23, 2003

Express mail mailing label number EV323501405US
Date of Deposit September 23, 2003
I hereby certify that this paper or fee is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 CFR 1.10on the date indicated above and is addressed to the United States Patent and Trademark Office, Mailstop: PCT, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

MARY K. VANATTEN
(Typed or printed name of person mailing paper or fee)

Mary VanAtten

* * * TRANSMISSION RESULT REPORT (SEP.23.26 12:02PM) * * *

TTI 609 252 4526

DATE	TIME	ADDRESS	MODE	TIME	PAGE	RESULT	PERS. NAME	FILE
SEP.23.	12:01PM	++41 22 338 70 90	TES	0'27"	P. 2	OK		899

186

# : BATCH	C : CONFIDENTIAL	$: TRANSFER	P : POLLING
M : MEMORY	L : SEND LATER	@ : FORWARDING	E : ECM
S : STANDARD	D : DETAIL	F : FINE	> : REDUCTION
* : PC	% : PC DIRECT		

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

COMMISSIONER FOR PATENTS
UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
WASHINGTON, D.C. 20231
www.uspto.gov

APPLICATION NUMBER	FILING DATE	GRP ART UNIT	FIL FEE REC'D	ATTY.DOCKET.NO	DRAWINGS	TOT CLAIMS	IND CLAIMS
60/349,641	01/18/2002		160	PH-7410-P1			

CONFIRMATION NO. 2900

24348
BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA COMPANY
PATENT DEPARTMENT
P.O. BOX 4000
PRINCETON, NJ 08543-4000

DOCKETED: 4/25/02
Due Date:
No Action Required: Ltr

FILING RECEIPT

OC000000007864085

Date Mailed: 04/15/2002

Receipt is acknowledged of this provisional Patent Application. It will not be examined for patentability and will become abandoned not later than twelve months after its filing date. Be sure to provide the U.S. APPLICATION NUMBER, FILING DATE, NAME OF APPLICANT, and TITLE OF INVENTION when inquiring about this application. Fees transmitted by check or draft are subject to collection. Please verify the accuracy of the data presented on this receipt. **If an error is noted on this Filing Receipt, please write to the Office of Initial Patent Examination's Customer Service Center. Please provide a copy of this Filing Receipt with the changes noted thereon. If you received a "Notice to File Missing Parts" for this application, please submit any corrections to this Filing Receipt with your reply to the Notice. When the USPTO processes the reply to the Notice, the USPTO will generate another Filing Receipt incorporating the requested corrections (if appropriate).**

BMS PATENT LAW

APR 18 2002

Docketed Item _____
Due Date _____
Attorney MKV

Applicant(s)

Christine M. Tarby, Hockessin, DE;

If Required, Foreign Filing License Granted 04/12/2002

Projected Publication Date: Not Applicable

Non-Publication Request: No

Early Publication Request: No

Title

Tricyclic 2-pyrimidone compounds useful as HIV reverse transcriptase inhibitors

---

LICENSE FOR FOREIGN FILING UNDER
Title 35, United States Code, Section 184
Title 37, Code of Federal Regulations, 5.11 & 5.15

GRANTED

The applicant has been granted a license under 35 U.S.C. 184, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" followed by a date appears on this form. Such licenses are issued in all applications where

the conditions for issuance of a license have been met, regardless of whether or not a license may be required as set forth in 37 CFR 5.15. The scope and limitations of this license are set forth in 37 CFR 5.15(a) unless an earlier license has been issued under 37 CFR 5.15(b). The license is subject to revocation upon written notification. The date indicated is the effective date of the license, unless an earlier license of similar scope has been granted under 37 CFR 5.13 or 5.14.

This license is to be retained by the licensee and may be used at any time on or after the effective date thereof unless it is revoked. This license is automatically transferred to any related applications(s) filed under 37 CFR 1.53(d). This license is not retroactive.

The grant of a license does not in any way lessen the responsibility of a licensee for the security of the subject matter as imposed by any Government contract or the provisions of existing laws relating to espionage and the national security or the export of technical data. Licensees should apprise themselves of current regulations especially with respect to certain countries, of other agencies, particularly the Office of Defense Trade Controls, Department of State (with respect to Arms, Munitions and Implements of War (22 CFR 121-128)); the Office of Export Administration, Department of Commerce (15 CFR 370.10 (j)); the Office of Foreign Assets Control, Department of Treasury (31 CFR Parts 500+) and the Department of Energy.

NOT GRANTED

No license under 35 U.S.C. 184 has been granted at this time, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" DOES NOT appear on this form. Applicant may still petition for a license under 37 CFR 5.12, if a license is desired before the expiration of 6 months from the filing date of the application. If 6 months has lapsed from the filing date of this application and the licensee has not received any indication of a secrecy order under 35 U.S.C. 181, the licensee may foreign file the application pursuant to 37 CFR 5.15(b).

PH7410-WO-PCT

189 Cont

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
MARY VANATTEN
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
P.O. BOX 4000
PRINCETON, NJ 08543-4000

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of Mailing *(day/month/year)*	25 FEB 2004
Applicant's or agent's file reference	**IMPORTANT NOTIFICATION**
PH-7410 PCT	

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US03/01604	16 January 2003 (16.01.2003)	18 January 2002 (18.01.2002)

Applicant

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

Name and mailing address of the IPEA/US	Authorized officer
Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450	Venkataraman Balasubramanian
Facsimile No. (703)305-3230	Telephone No. (703)308-[illegible]

Form PCT/IPEA/416 (July 1992)

RECEIVED
BMS PATENT LAW
FEB 27 2004

Docketed Item NO SIPE
Due Date
Attorney MKV

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PH 7410 PCT	**FOR FURTHER ACTION**	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/US03/01604	International filing date *(day/month/year)* 16 January 2003 (16.01.2003)	Priority date *(day/month/year)* 18 January 2002 (18.01.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC IPC(7): C07D 471/04, 471/014, 487/04, 487/14; A61K 31/53, 31/519; A61P 31/18 and US Cl.: 544/250, 251, 234, 179, 180, 184; 514/248, 249, 252.03, 257		
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

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 14 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 0 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

   - I ☒ Basis of the report
   - II ☐ Priority
   - III ☒ Non-establishment of report 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	Date of completion of this report
12 August 2003 (12.08.2003)	17 February 2004 (17.02.2004)
Name and mailing address of the IPEA/US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer Felicia D. Roberts for Venkataraman Balasubramanian Telephone No. (703)308-1235

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet)(July 1998)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/US03/01604

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

☒ the international application as originally filed.

☒ the description:
pages 1-76 as originally filed
pages NONE , filed with the demand
pages NONE , filed with the letter of _____.

☒ the claims:
pages 77-92 , as originally filed
pages NONE , as amended (together with any statement) under Article 19
pages NONE , filed with the demand
pages NONE , filed with the letter of _____.

☒ the drawings:
pages NONE , as originally filed
pages NONE , filed with the demand
pages NONE , filed with the letter of _____.

☐ the sequence listing part of the description:
pages NONE , as originally filed
pages NONE , filed with the demand
pages NONE , 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 Rule23.1(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 Rules 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 printed 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 NONE

☒ the claims, Nos. NONE

☒ the drawings, sheets/~~fig~~ NONE

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 (Rules 70.16 and 70.17).*
*** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.*

192

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/US03/01604

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

1. The question 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 and will not be examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 8 and 10-19

because:

☐ the said international application, or the said claim Nos. ____ relate to the following subject matter which does not require international preliminary examination *(specify)*:

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. ____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ 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. 8 and 10-19

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/US03/01604 193

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. STATEMENT

Novelty (N)	Claims	1-7 and 9	YES
	Claims	NONE	NO
Inventive Step (IS)	Claims	1-7 and 9	YES
	Claims	NONE	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims	1-7 and 9	YES
	Claims	NONE	NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

Claims 1-7 and 9 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest the instant tricyclic compound of formula I, composition and method of used embraced in the instant claims.

Claims 1-7 and 9 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry as therapeutic agents for treating HIV infection.

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

194

Referencia de archivo del solicitante o agente PH 7410 PCT	**PARA ACCIÓN ADICIONAL**	Véase la Notificación de transmisión del reporte de examen preliminar internacional (Forma PCT/IPEA/416)
No. de solicitud internacional PCT/US03/01604	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 16 de enero de 2003 (16.01.2003)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 18 de enero de 2002 (18.01.2002)
Clasificación de Patente Internacional (IPC) o clasificación nacional e IPC IPC (7): C07D 471/04, 471/014, 487/14, A61K 31/53, 31/519; A61P 31/18 y US Cl: 544/250; 251, 234, 179, 180, 184; 514/248, 249, 252.03, 257		
Solicitante BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo al Artículo 36.

2. Este REPORTE consiste de un total de 4 hojas que incluyen esta portada.

   ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, esto es, hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido enmendados y son la base de este reporte y/u hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad. (véase Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).
   Estos anexos consisten de un total de 0 Hojas.

3. Este reporte contiene indicaciones y páginas correspondientes que se relacionan con los siguientes ítems:

   I ☒ Base del reporte

   II ☐ Prioridad

   III ☒ No se establece opinión con respecto a novedad, paso o etapa inventiva y aplicabilidad industrial

   IV ☐ Falta de unidad de la invención

   V ☒ Declaración justificada bajo el Artículo 35(2) con respecto a novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración.

   VI ☐ Ciertos documentos citados

   VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional

   VIII ☐ Ciertas observaciones en la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 12 de agosto de 2003 (12.08.2003)	Fecha de consumación de este reporte 17 de febrero de 2004 (17.02.2004)
Nombre y dirección de correspondencia de la IPEA/US Mail Stop PCT. Atnn: IPEA/US Comisión de Patentes P:O. Box 1450 Alexandria Virginia 22313-1450 Facsímil No. (703) 305-3230	Oficial autorizado (Rúbrica) Venkataraman Balasubramanian Teléfono No. 703 308-1235

195

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No. PCT/US 03/01604

I. Base del Reporte

1. Con respecto a los **elementos** de la solicitud internacional:*
   - ☒ la solicitud internacional como se presentó originalmente
   - ☒ la descripción:
     - páginas 1-76, como se presentó originalmente
     - páginas NINGUNA, presentadas con la demanda
     - páginas NINGUNA, presentadas con la carta
   - ☒ las reivindicaciones:
     - páginas 77-92, como se presentaron originalmente
     - páginas NINGUNA, como se enmendaron (junto con cualquier declaración bajo el Artículo 19
     - páginas NINGUNA, presentadas con la demanda
     - páginas NINGUNA, presentado con la carta del _____.
   - ☐ los dibujos:
     - páginas NINGUNA, como se presentaron originalmente
     - páginas NINGUNA, presentadas con la demanda
     - páginas NINGUNA, presentadas con la carta del _____
   - ☐ la secuencia que lista parte de la descripción:
     - páginas NINGUNA, como se presentaron originalmente
     - páginas NINGUNA presentadas con la demanda_____,
     - páginas NINGUNA presentadas con la carta del_____

2. Con respecto al **idioma**, todos los elementos marcados anteriormente están disponibles o proporcionados a esta Autoridad en el idioma en el que la solicitud internacional fue presentada, a menos que por otra parte se indique bajo en este artículo.
   Estos elementos están disponibles o proporcionados a esta Autoridad en el idioma siguiente _____el cual es:
   - ☐ el idioma de una traducción proporcionado para los propósitos de búsqueda internacional (bajo la Regla 23.1 (b)).
   - ☐ el idioma de publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 48.3(b)).
   - ☐ el idioma de la traducción proporcionado para los propósitos del examen preliminar internacional (bajo la Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Con respecto a cualquier **nucleótido y/o secuencia de aminoácido** descrita en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo en base al listado de secuencias:
   - ☐ contenida en la solicitud internacional en forma escrita.
   - ☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma leíble por computadora.
   - ☐ proporcionada seguidamente a esta Autoridad en forma escrita.
   - ☐ proporcionada seguidamente a esta Autoridad en forma leíble por computadora.
   - ☐ Se ha proporcionado la declaración que listó las secuencias escrito presentada subsecuentemente que no va más allá de la descripción en la solicitud internacional como se presentó.
   - ☐ Se ha proporcionado la declaración que registró la información en la forma leíble por computadora que es idéntica al listado de secuencias escrito.

4. ☒ Las enmiendas han producido la cancelación de:
   - ☒ la descripción, páginas NINGUNA.
   - ☒ las reivindicaciones, Nos. NINGUNA.
   - ☒ los dibujos, hojas/fig. NINGUNA.

5. ☐ Este reporte se ha establecido como si (algunas de) las enmiendas no se habían hechos, ya que se ha considerado que ellas van más allá de la descripción como se presentó, indicadas en el Cuadro Complementario (Regla 70.2(c)).**

** Hojas de reemplazo que se han proporcionado para la Oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 se envían en este reporte como "se presentaron originalmente". y no se anexan a este reporte ya que ellas no contienen las enmiendas (Regla 70.16 y 71.17).*

*** Cualquier hoja de reemplazo que contenga tales enmiendas debe enviarse bajo el artículo 1 y anexarse a este reporte.*

198

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional
PCT/US03/01604

III. Sin establecimiento del reporte con respecto a la novedad, etapa inventiva y aplicabilidad industrial.

1. La novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial descritas en las reivindicaciones no serán examinadas con respecto de:

☐ la solicitud internacional completa

☒ las reivindicaciones Nos. 8 y 10-19 .

debido:

☐ La solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos._____ se relacionan a la siguiente materia que no requiere un examen preliminar internacional (*especificar*):

☐ Una opinión no puede citarse debido a que no es clara de la descripción, reivindicaciones o dibujos (indicados a continuación) o las reivindicaciones Nos._____ (especificar):

☐ Una opinión apropiada no se puede proporcionar debido a que todas las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos.: _____. se soportan inadecuadamente por la descripción.

☒ No se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para las reivindicaciones Nos. 8 y 10-19

2. Un examen preliminar internacional apropiado no puede llevarse a cabo debido a la falla del listado de frecuencias de nucleótidos y/o aminoácidos para cumplir con el estándar proporcionado que son definidas en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT:

☐ El listado de frecuencias en forma escrita no ha sido proporcionado o no cumple con los estándares.

☐ El listado de frecuencias en forma leíble en computadora no se ha proporcionado o no cumple ciertos estándares.

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional
PCT/US03/01604

V. Declaración justificada bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración.

1. DECLARACION

Novedad (N)	Reivindicaciones	1-7 Y 9	SI
	Reivindicaciones	NINGUNA	NO
Etapa Inventiva (IS)	Reivindicaciones	1-7 Y 9	SI
	Reivindicaciones	NINGUNA	NO
Aplicabilidad Industrial (IA)	Reivindicaciones	1-7 Y 9	SI
	Reivindicaciones	NINGUNA	NO

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

Las reivindicaciones 1-7 y 9 cumplen con el criterio indicado en el Artículo 33(2)-(3) PCT, debido a que la técnica anterior no enseña o sólo sugiere el presente compuesto tricíclico de fórmula I, composición y método abarcados en las presentes reivindicaciones.

Las reivindicaciones 1-7 y 9 cumplen con el criterio indicado en el Artículo 33(4) PCT, y por tanto tienen aplicabilidad industrial debido a que la materia objeto reivindicada puede hacerse o usarse en la industria como agentes terapéuticos para tratar la infección por VIH.

----------NUEVAS CITAS----------

RECEIVED
BMS PATENT LAW
OCT 23 2003

PH7410-WO-PCT

PCT/US03/01604

198

PATENT COOPERATION TREATY

Docketed Item PCT
Due Date
Attorn

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

RECEIVED
BMS PATENT LAW
NOV 06 2003

To:

VANATTEN, Mary
Bristol-Myers Squibb Company
P.O. Box 4000
Princeton, NJ 08543-4000
United States of America

Docketed Item
Due Date
Attorney

Date of mailing (day/month/year)	
01 October 2003 (01.10.03)	
Applicant's or agent's file reference PH7410	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/US03/01604	**International filing date** (day/month/year) 16 January 2003 (16.01.03)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [X] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
TARBY, Christine, M. 5 Spencer Lane Hockessin, DE 19707 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

BMS PATENT DEPT
OCT 30 2003

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[ ] the person [ ] the name [X] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
TARBY, Christine, M. 3 Registry Drive Lawrenceville, NJ 08648 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[X] the International Preliminary Examining Authority
[ ] the designated Offices concerned
[X] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer S. Mandallaz
Facsimile No. (41-22) 338.87.20	Telephone No. (41-22) 338 9661

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

199

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACIÓN DEL REGISTRO DE UN CAMBIO

(Regla 92bis.1 del PCT e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

VANATTEN, Mary
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
P.O. BOX 4000
PRINCETON, NJ 08543-4000
Estados Unidos de América

(SELLO)

Fecha de envío(día/mes/año)
01 de octubre de 2003 (01.10.03)

Referencia de archivo del solicitante o agente	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
PH7410	
No. de solicitud internacional	Fecha de presentación internacional (día/mes/año)
PCT/US03/01604	16 de enero de 2003 (16.01.03)

1. Las siguientes indicaciones aparecen en el registro concerniente:
☒ el solicitante ☒ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y dirección:	País de Nacionalidad	País de Residencia
TARBY, Christine, M. 5 Spencer Lane Hockessin, DE 19707 Estados Unidos de América	US	US
	No. de teléfono	
	No. de facsímil	
	No. de teleimpresora	

2. La oficina Internacional por la presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado con referencia a:
☐ la persona ☐ el nombre ☒ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y dirección:	País de Nacionalidad	País de Residencia
TARBY, Christine, M. 3 Registry Drive Lawrenceville, NJ 08648 Estados Unidos de América	US	US
	No. de teléfono	
	No. de facsímil	
	No. de teleimpresora	

3. Observaciones adicionales, si es necesario:

4. Una copia de esta notificación se ha enviado a:
☒ la oficina receptora
☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional
☒ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional
☐ la oficina designada concernida
☒ la oficina elegida concernida
☐ otros:

The International Bureau of WIPO **34, chemin des Colombettes** **1211 Geneva 20, Suiza** Facsímile No.: (41-22) 338.87.20	Oficina autorizada S. Mandallaz Teléfono No.: (41-22) 338.9661

Forma PCT/IB/306 (marzo de 1994)

005883897

BMS PATENT LAW
OCT 23 2003
Docketed Item OA
Due Date 12/21/03
Attorney MKV

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
MARY VANATTEN
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
P.O. BOX 4000
PRINCETON, NJ 08543-4000

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Date of Mailing *(day/month/year)*	21 OCT 2003
Applicant's or agent's file reference: PH 7410 PCT	REPLY DUE within 2 months/days from the above date of mailing

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US03/01604	16 January 2003 (16.01.2003)	18 January 2002 (18.01.2002)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

IPC(7): C07D 471/04, 471/014, 487/04, 487/14; A61K 31/53, 31/519; A61P 31/18 and US Cl.: 544/250, 251, 234, 179, 180, 184; 514/248, 249, 252.03, 257

Applicant

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

1. This written opinion is the first (first, etc,) drawn by this International Preliminary Examining Authority.

2. This opinion contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- 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 Rule 66.2 (a)(ii) 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

3. The applicant is hereby **invited to reply** to this opinion.

When? See the time limit indicated above. ~~The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension. See rule 66.2(d).~~

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 *bis*.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 18 May 2004 (18.05.2004).

Name and mailing address of the IPEA/US
Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (703)305-3230

Authorized officer
Venkataraman Balasubramanian
Telephone No. (703)308-1235

201

WRITTEN OPINION

International application No.
PCT/US03/01604

I. Basis of the opinion

1. With regard to the **elements** of the international application:*

☒ the international application as originally filed

☒ the description:
pages 1-76, as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.

☒ the claims:
pages 77-92, as originally filed
pages NONE, as amended (together with any statement) under Article 19
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.

☐ the drawings:
pages NONE, as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.

☐ the sequence listing part of the description:
pages NONE, as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, 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 Rule23.1(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 Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the written opinion was drawn on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in printed 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 NONE _____

☐ the claims, Nos. NONE _____

☐ the drawings, sheets/~~fig~~ NONE _____

5. ☐ This opinion has been drawn 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 opinion as "originally filed."*

202

WRITTEN OPINION

International application No.
PCT/US03/01604

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

1. The question 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. 8 and 10-19

because:

☐ the said international application, or the said claim Nos. ____ relate to the following subject matter which does not require international preliminary examination *(specify)*:

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. ____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ 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. 8 and 10-19.

2. A written opinion cannot be drawn 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.

203

WRITTEN OPINION

International application No.
PCT/US03/01604

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. STATEMENT

Novelty (N)	Claims 1-7 and 9	YES
	Claims NONE	NO
Inventive Step (IS)	Claims 1-7 and 9	YES
	Claims NONE	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims 1-7 and 9	YES
	Claims NONE	NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

Claims 1-7 and 9 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest the instant compound tricyclic compound of formula I.

Claims 1-7 and 9 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry as therapeutic agents for treating HIV infection.

WRITTEN OPINION

International application No.
PCT/US03/01604

209

Supplemental Box
(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

TIME LIMIT:
The time limit set for response to a Written Opinion may not be extended. 37 CFR 1.484(d). Any response received after the expiration of the time limit set in the Written Opinion will not be considered in preparing the International Preliminary Examination Report.

205

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

De la
AUTORIDAD EXAMINADORA PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para
MARY VANATTEN
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
P.O. BOX 4000
PRINCETON, NJ 08543-4000

PCT

(sello)

OPINIÓN ESCRITA
(Regla 66 del PCT)

Fecha de envío (día/mes/año)	21 de octubre de 2003
Referencia de archivo del solicitante o agente PH 7410 PCT	**VENCIMIENTO DE CONTESTACIÓN** dentro de 2 meses/días a partir de la fecha de envío anterior.

No. de solicitud internacional	Fecha de presentación internacional (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)
PCT/US03/01604	16 de enero de 2003 (16.01.2003)	18 de enero de 2002 (18.01.2002)

Clasificación de Patente Internacional (IPC) o clasificación nacional e IPC
IPC (7) : C07D 471/04, 471/014, 487/14, A61K 31/53, 31/519; A61P 31/18 y US Cl: 544/250; 251, 234, 179, 180, 184; 514/248, 249, 252.03, 257

Solicitante
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

1. Esta opinión escrita es la primera redactada por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional.
2. Este reporte contiene indicaciones y páginas correspondientes que se relacionan con los siguientes incisos:

I [X] Base de la opinión

II [ ] Prioridad

III [X] No se establece opinión con respecto a novedad, paso o etapa inventiva y aplicabilidad industrial

IV [ ] Carencia de unidad de la invención

V [X] Declaración justificada bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, etapa o paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración.

VI [ ] Ciertos documentos citados

VII [ ] Ciertos defectos en la solicitud internacional

VIII [ ] Ciertas observaciones en la solicitud internacional

3. Mediante la presente el solicitante está invitado a responder a esta opinión

¿Cuándo? Véase el límite de tiempo indicado anteriormente. ~~El solicitante puede, antes de la expiración de aquel límite de tiempo solicitar a esta Autoridad que conceda una extensión, véase Regla 66.2(d).~~

¿Cómo? Al presentar una respuesta por escrito, acompañada, en donde sea apropiado, por enmiendas, de acuerdo a la Regla 66.3. Para la forma y la lengua de las enmiendas, véanse Reglas 66.8 y 66.9.

También Para una oportunidad adicional para presentar estas enmiendas, véase la Regla 66.4
Para la obligación del examinador a considerar las enmiendas y/o argumentos, véase la Regla 66.4*bis*.
Para una comunicación informal con el examinador, véase la Regla 66.6.

Si no se presenta respuesta, el reporte de examen preliminar internacional será establecido en base a esta opinión.

4. La fecha final en la cual el reporte de examen preliminar internacional debe ser establecido de acuerdo a la Regla 69.2 es: 18 de mayo de 2004 (18.05.2004) .

Nombre y dirección de correspondencia de la IPEA/US Mail Stop PCT, Atn: IPEA/US Comisionado de Patentes P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia. 22313-1450 Facsímil No. (703)305-3230	Oficial Autorizado (Rúbrica) Venkataraman Balasubramanian Teléfono No. (703) 308-1235

Forma PCT/IPEA/408 (portada) (julio de 1998)

206

OPINIÓN ESCRITA

Solicitud internacional No.
PCT/US 03/01604

I. Base de la opinión

1. Con respecto a los **elementos** de la solicitud internacional:*
   - ☒ la solicitud internacional como se presentó originalmente
   - ☒ la descripción:
     - páginas 1-76, como se presentó originalmente
     - páginas NINGUNA, presentadas con la demanda
     - páginas NINGUNA, presentadas con la carta
   - ☒ las reivindicaciones:
     - páginas 77-92, como se presentaron originalmente
     - páginas NINGUNA, como se enmendaron (junto con cualquier declaración bajo el Artículo 19
     - páginas NINGUNA, presentadas con la demanda
     - páginas NINGUNA, presentado con la carta del _____.
   - ☒ los dibujos:
     - páginas NINGUNA, como se presentaron originalmente
     - páginas NINGUNA, presentadas con la demanda
     - páginas NINGUNA, presentadas con la carta del _____
   - ☐ la secuencia que lista parte de la descripción:
     - páginas NINGUNA, como se presentaron originalmente
     - páginas NINGUNA presentadas con la demanda_____,
     - páginas NINGUNA presentadas con la carta del_____

2. Con respecto al **idioma**, todos los elementos marcados anteriormente están disponibles o proporcionados a esta Autoridad en el idioma en el que la solicitud internacional fue presentada, a menos que por otra parte se indique bajo en este artículo. Estos elementos están disponibles o proporcionados a esta Autoridad en el idioma siguiente _____el cual es:
   - ☐ el idioma de una traducción proporcionado para los propósitos de búsqueda internacional (bajo la Regla 23.1 (b)).
   - ☐ el idioma de publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 48.3(b)).
   - ☐ el idioma de la traducción proporcionado para los propósitos del examen preliminar internacional (bajo la Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Con respecto a cualquier **nucleótido y/o secuencia de aminoácido** descrita en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo en base al listado de secuencias:
   - ☐ contenida en la solicitud internacional en forma escrita.
   - ☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma leíble por computadora.
   - ☐ proporcionada seguidamente a esta Autoridad en forma escrita.
   - ☐ proporcionada seguidamente a esta Autoridad en forma leíble por computadora.
   - ☐ Se ha proporcionado la declaración que listó las secuencias escrito presentada subsecuentemente que no va más allá de la descripción en la solicitud internacional como se presentó.
   - ☐ Se ha proporcionado la declaración que registró la información en la forma leíble por computadora que es idéntica al listado de secuencias escrito.

4. ☐ Las enmiendas han producido la cancelación de:
   - ☐ la descripción, páginas NINGUNA.
   - ☐ las reivindicaciones, Nos. NINGUNA.
   - ☐ los dibujos, hojas/fig. NINGUNA.

5. ☐ Este reporte se ha establecido como si (algunas de) las enmiendas no se habían hechos, ya que se ha considerado que ellas van más allá de la descripción como se presentó, indicadas en el Cuadro Complementario (Regla 70.2(c)).**

** Hojas de reemplazo que se han proporcionado para la Oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 se envían en este reporte como "se presentaron originalmente". y no se anexan a este reporte ya que ellas no contienen las enmiendas (Regla 70.16 y 71.17).*

*** Cualquier hoja de reemplazo que contenga tales enmiendas debe enviarse bajo el artículo 1 y anexarse a este reporte.*

207

OPINIÓN ESCRITA

No. de solicitud internacional
PCT/US03/01604

III. Sin establecimiento del reporte con respecto a la novedad, etapa inventiva y aplicabilidad industrial.

1. La novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial descritas en las reivindicaciones no serán examinadas con respecto de:

☐ la solicitud internacional completa

☒ las reivindicaciones Nos. 8 y 10-19 .

debido:

☐ La solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos._____ se relacionan a la siguiente materia que no requiere un examen preliminar internacional (*especificar*):

☐ Una opinión no puede citarse debido a que no es clara de la descripción, reivindicaciones o dibujos (indicados a continuación) o las reivindicaciones Nos._____ (especificar):

☐ Una opinión apropiada no se puede proporcionar debido a que todas las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos.: _____. se soportan inadecuadamente por la descripción.

☒ No se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para las reivindicaciones Nos. 8 y 10-19

2. Un examen preliminar internacional apropiado no puede llevarse a cabo debido a la falla del listado de frecuencias de nucleótidos y/o aminoácidos para cumplir con el estándar proporcionado que son definidas en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT:

☐ El listado de frecuencias en forma escrita no ha sido proporcionado o no cumple con los estándares.

☐ El listado de frecuencias en forma leíble en computadora no se ha proporcionado o no cumple ciertos estándares.

208

OPINIÓN ESCRITA

No. de solicitud internacional
PCT/US03/01604

V. Declaración justificada bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración.

1. DECLARACION

Novedad (N)	Reivindicaciones	1-7 Y 9	SI
	Reivindicaciones	NINGUNA	NO
Etapa Inventiva (IS)	Reivindicaciones	1-7 Y 9	SI
	Reivindicaciones	NINGUNA	NO
Aplicabilidad Industrial (IA)	Reivindicaciones	1-7 Y 9	SI
	Reivindicaciones	NINGUNA	NO

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

Las reivindicaciones 1-7 y 9 cumplen con el criterio indicado en el Artículo 33(2)-(3) PCT, debido a que la técnica anterior no enseña o sólo sugiere el presente compuesto tricíclico de fórmula I.

Las reivindicaciones 1-7 y 9 cumplen con el criterio indicado en el Artículo 33(4) PCT, y por tanto tienen aplicabilidad industrial debido a que la materia objeto reivindicada puede hacerse o usarse en la industria como agentes terapéuticos para tratar la infección por VIH.

OPINION ESCRITA

No. de solicitud internacional
PCT/US03/01604

Cuadro Complementario
(Para ser usado cuando el espacio en cualquiera de los cuadros precedentes no es suficiente)

TIEMPO LIMITE:

El tiempo límite indicado para responder a la Opinión Escrita no puede extenderse. 37CFR 1.484(d). Cualquier respuesta recibida después de la expiración del tiempo límite indicado en la Opinión Escrita no se considerará en la preparación del Reporte de Examen Preliminar Internacional.

210

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
PATENT LAW

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
MARY K. VANATTEN
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
P.O. BOX 4000
PRINCETON, NEW JERSEY 08543-4000

PCT

SEP 10 2003

INVITATION TO CORRECT DEFECTS IN THE DEMAND
(PCT Rule 60.1)

Docketed Item OA
Due Date 10/8/03
Attorney (MKV)

Applicant's or agent's file reference PH 7410 PCT	Date of mailing *(day/month/year)* 08 SEP 2003
	REPLY DUE within **ONE MONTH** from the above date of mailing. See also below.
International application No. PCT/US03/01604	International filing date *(day/month/year)* 16 Jan 2003
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY	

The applicant is hereby **invited** within the time limit indicated above **to correct the following defects** which this International Preliminary Examining Authority has found in the demand for international preliminary examination:

1. ☐ It does not contain the election of at least one Contracting State bound by Chapter II (Rules 53.2(a)(iv) and 53.7).
2. ☐ It does not permit identification of the international application to which it relates (Rule 60.1(b)).
3. ☐ It does not contain the required petition (Rules 53.2(a)(i) and 53.3).
4. ☐ It does not contain the required indications concerning the agent as specified in the Annex (Rules 53.2(a)(ii) and 53.5).
5. ☐ It does not contain the required indications concerning the international application as specified in the Annex (Rules 53.2(a)(iii) and 53.6).
6. ☐ It is not submitted in the required language which is: _____ (Rule 55.1).
7. ☐ It is not made on the printed form (Rule 53.1(a)).
8. ☐ It is presented as a computer print-out the particulars of which do not comply with the Administrative Instructions (Rule 53.1(a)).
9. ☒ It does not contain the required indications concerning the applicant as specified in the Annex (Rules 53.2(a)(ii) and 53.4).
10. ☐ It does not contain the required signature as specified in the Annex (Rules 53.2(b) and 53.8).

Effect of the date of receipt of the corrections on the date of receipt of the demand:

(i) If the defects noted under items 1 and 2 are corrected within the time limit indicated above, the demand shall be considered as if it had been received on the date when the corrections are received (Rule 60.1(b)). If that date is later than the expiration of 19 months from the priority date, entry into the national phase before the elected Offices will **NOT** be postponed until the expiration of 30 months from the priority date.

(ii) If the defects noted under items 3 to 10 are corrected within the time limit indicated above, the demand shall be considered as if it had been received on the actual filing date (Rule 60.1(b)).

Effect of failure to correct the defects within the time limit indicated above:

(i) In the case of defects noted under items 1 to 8, this Authority will declare that the demand is considered as if it had not been submitted.

(ii) In the case of defects noted under items 9 and 10, this Authority will declare that the election(s) of the State(s) concerned is(are) considered as if it(they) had not been made.

A copy of this invitation has been sent to the International Bureau.

Name and mailing address of the IPEA/ Mail Stop PCT, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 703-305-3230	Authorized officer Barbara Fridie Telephone No. 703-3053747

Form PCT/IPEA/404 (July 1998)

ANNEX TO
FORM PCT/IPEA/404

International application No.
PCT/US03/01604

Continuation of item 4: As to indications concerning **the agent** (Rule 4.4), the demand:

a. ☐ does not properly indicate the agent's name *(specify)*:

b. ☐ does not indicate the agent's address.

c. ☐ does not properly indicate the agent's address *(specify)*:

Continuation of item 5: As to indications concerning **the international application**, the demand does not indicate:

a. ☐ the international filing date.

b. ☐ the international application number.

c. ☐ the name of the receiving Office, where the international application number was not known to the applicant at the time the demand was filed.

d. ☐ the title of the invention.

Continuation of item 9: As to indications concerning **the applicant** (Rules 4.4 and 4.5), the demand:

a. ☐ does not indicate all the applicants for the elected States.

b. ☐ does not properly indicate the applicant's name *(specify)*:

c. ☐ does not indicate the applicant's address.

d. ☒ does not properly indicate the applicant's address *(specify)*:

THE ADDRESS RECORDED ON THE DEMAND FILED 12 AUGUST 2003 FOR THE APPLICANT TARBY, CHRISTINE M. IS NOT THE SAME AS THE ADDRESS RECORDED ON THE PCT REQUEST. PLEASE CLARIFY

e. ☐ does not indicate the applicant's nationality.

f. ☐ does not indicate the applicant's residence.

Continuation of item 10: As to requirements concerning **signature** (Rules 4.15 and 90.4), the demand:

a. ☐ is not signed.

b. ☐ is not signed by all the applicants for the elected States.

c. ☐ is not accompanied by the statement referred to in the check list in Box No. VI of the demand explaining the lack of the signature of an applicant for the election of the United States of America.

d. ☐ is signed by what appears to be an agent/common representative but

☐ the demand is not accompanied by a power of attorney appointing him.

☐ the power of attorney accompanying the demand is not signed by all the applicants for the elected States.

212

PCT Demand Chapter II

Int'l. Application No. PCT/US03/01604
Docket No. PH 7410 **PCT**

Express mail mailing label number EV 323500498 US

Date of Deposit August 12, 2003
I hereby certify that this paper or fee is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 CFR 1.10 on the date indicated above and is addressed to the Commissioner for Patents, Mailstop PCT, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

Mary K. VanAtten
(Typed or printed name of person mailing paper or fee)

Mary VanAtten
(Signature of person mailing paper or fee)

EV323500498US

213 2

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ US

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND

Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference: PH 7410 PCT
International application No.: PCT/US03/01604	International filing date *(day/month/year)*: 16 January 2003	(Earliest) Priority date *(day/month/year)*: 18 January 2002
Title of invention: TRICYCLIC 2-PYRIMIDONE COMPOUNDS USEFUL AS HIV REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS		

Box No. II APPLICANT(S)

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*	Telephone No. / Facsimile No. / Teleprinter No. / Applicant's registration No. with the Office
Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Route 206 and Provinceline Road Princeton, NJ 08543-4000 United States of America	Telephone No.: 609-252-4000 Facsimile No.: 609-252-4526 Teleprinter No.: Applicant's registration No. with the Office:

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

TARBY, Christine M.
3 Registry Drive
Lawrenceville, NJ 08648

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:

☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet.

International application No.
PCT/US03/01604

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is [X] agent [ ] common representative

and [X] has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.

[ ] is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.

[ ] is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

VANATTEN, Mary, K.
Bristol-Myers Squibb Company
P.O. Box 4000
Princeton, NJ 08543-4000
United States of America

Telephone No.
609-252-4379

Facsimile No.
609-252-4526

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office
39,408

[ ] **Address for correspondence:** Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination **to start on the basis of:**

[X] the international application as originally filed

the description
[ ] as originally filed
[ ] as amended under Article 34

the claims
[ ] as originally filed
[ ] as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
[ ] as amended under Article 34

the drawings
[ ] as originally filed
[ ] as amended under Article 34

2. [ ] The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3. [ ] The applicant wishes the start of the international preliminary examination **to be postponed** until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

[X] which is the language in which the international application was filed.
[ ] which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.
[ ] which is the language of publication of the international application.
[ ] which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby **elects all eligible States** *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

excluding the following States which the applicant wishes **not to elect:**

215

Sheet No. .3.

International application No.
PCT/US03/01604

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

			For International Preliminary Examining Authority use only: received	not received
1. translation of international application	:	0 sheets	☐	☐
2. amendments under Article 34	:	0 sheets	☐	☐
3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19	:	0 sheets	☐	☐
4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19	:	0 sheets	☐	☐
5. letter	:	0 sheets	☐	☐
6. other *(specify)*	:	0 sheets	☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

1. ☒ fee calculation sheet
2. ☐ original separate power of attorney
3. ☐ original general power of attorney
4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:
5. ☐ statement explaining lack of signature
6. ☐ sequence listing in computer readable form
7. ☐ other *(Certification for POA)*:

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

Mary VanAtten, Agent Date: August 12, 2003

Mary K. VanAtten

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:
2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):
3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. ☐ The applicant has been informed accordingly.
4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.
5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

216

CHAPTER II

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/US03/01604	For International Preliminary Examining Authority use only
Applicant's or agent's file reference PH 7410 PCT	Date stamp of the IPEA

Applicant

Bristol-Myers Squibb Company

CALCULATION OF PRESCRIBED FEES

1. Preliminary examination fee	490.00 P	
2. Handling fee *(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.)*	146.00 H	
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box	636.00 TOTAL	

MODE OF PAYMENT

- [X] authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)
- [ ] cheque
- [ ] postal money order
- [ ] bank draft
- [ ] cash
- [ ] revenue stamps
- [ ] coupons
- [ ] other *(specify)*:

AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT

(This mode of payment may not be available at all IPEAs)

IPEA/ US

- [X] Authorization to charge the total fees indicated above.
- [X] *(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit)* Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.

Deposit Account No.: 19.3880

Date: August 12, 2003

Name: Mary K. VanAtten

Signature: Mary VanAtten

EV 323500498 US

217

Mailing Label
Label 11-F June 2002

EXPRESS MAIL
UNITED STATES POSTAL SERVICE®

Post Office To Addressee

ORIGIN (POSTAL USE ONLY)			
PO ZIP Code	Day of Delivery ☐ Next ☐ Second	Flat Rate Envelope ☐	
Date In Mo. Day Year	☐ 12 Noon ☐ 3 PM	Postage $	
Time In ☐ AM ☐ PM	Military ☐ 2nd Day ☐ 3rd Day	Return Receipt Fee	
Weight lbs. ozs.	Int'l Alpha Country Code	COD Fee	Insurance Fee
No Delivery ☐ Weekend ☐ Holiday	Acceptance Clerk Initials	Total Postage & Fees $	

DELIVERY (POSTAL USE ONLY)		
Delivery Attempt Mo. Day	Time ☐ AM ☐ PM	Employee Signature
Delivery Attempt Mo. Day	Time ☐ AM ☐ PM	Employee Signature
Delivery Date Mo. Day	Time ☐ AM ☐ PM	Employee Signature

☐ WAIVER OF SIGNATURE (Domestic Only) Additional merchandise insurance is void if waiver of signature is requested. I wish delivery to be made without obtaining signature of addressee or addressee's agent (if delivery employee judges that article can be left in secure location) and I authorize that delivery employee's signature constitutes valid proof of delivery.

NO DELIVERY ☐ Weekend ☐ Holiday

Customer Signature

CUSTOMER USE ONLY

METHOD OF PAYMENT:
Express Mail Corporate Acct. No. X085205

Federal Agency Acct. No. or Postal Service Acct. No.

FROM: (PLEASE PRINT) PHONE ( )

PH 7410 PCT

STEPHEN DAVIS
BRISTOL-MYERS SQUIBB CO
PO BOX 4000
PRINCETON NJ 08543-4000

MKV

TO: (PLEASE PRINT) PHONE ( )

PCT

MAIL STOP
COMMISSIONER FOR PATENTS
PO BOX 1450
ALEXANDRIA VA 22313-1450

PRESS HARD.
You are making 3 copies. **FOR PICKUP OR TRACKING CALL 1-800-222-1811 www.usps.com**

EMS

Case No.: PH 7410 PCT

Application No.: PCT/US03/[illegible]

Mailing Date: August 12, 2003

Express Mail No.: EV 323500498 US

The patent and Trademark Office acknowledges, and has stamped hereon the date of receipt of the items checked below for PCT filing:

☐ Appln. Filing Papers

☐ Transmittal Fee:

☐ Search Fee:

☐ Basic Fee:

☐ Designation Fee:

☐ Priority Document Fee:

☒ DEMAND

RO/US Rec'd PCT/PTO 12 AUG 2003

MKV

RECEIVED
BMS PATENT LAW

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:
MARY VANATTEN
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
P.O. BOX 4000
PRINCETON, NJ 08543-4000

APR 21 2003
Docketed Item 115-105
Due Date 7/16/03
Attorney MKV

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

	Date of Mailing (*day/month/year*) 16 APR 2003
Applicant's or agent's file reference PH7410	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US03/01604	International filing date (*day/month/year*) 16 January 2003 (16.01.2003)
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:
The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Reminders**

Shortly after **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90 *bis*.1 and 90 *bis*.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the ISA/US Commissioner for Patents Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer Venkataraman Balasubramanian Telephone No. (703)308-1235

Form PCT/ISA/220 (April 2002) *(See notes on accompanying sheet)*

219

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PH7410	**FOR FURTHER ACTION**	see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US03/01604	International filing date (*day/month/year*) 16 January 2003 (16.01.2003)	(Earliest) Priority Date (*day/month/year*) 18 January 2002 (18.01.2002)
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the Report**
   a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
   ☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).
   b. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international search 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.
2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box I).
3. ☐ **Unity of invention is lacking** (See Box II).
4. With regard to the **title**,
   ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
   ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,
   ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
   ☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. ____
   ☐ as suggested by the applicant.
   ☐ because the applicant failed to suggest a figure.
   ☐ because this figure better characterizes the invention.
   ☒ None of the figures

220

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US03/01604

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claim Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claim Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claim Nos.: 8 and 10-19
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

221

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US03/01604

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : C07D 471/04, 471/14, 487/04, 487/14; A61K 31/53, 31/519; A61P 31/18
US CL : 544/250, 251, 234, 179, 180, 184; 514/248, 249, 252.03, 257

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 544/250, 251, 234, 179, 180, 184; 514/248, 249, 252.03, 257

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAS ONLINE, EAST

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/29037 A2 (DU PONT PHARMACEUTICALS COMPANY) 26 April 2001(26.04.2001), see entire document, especially formula I on page 6 and the defintion of A ring on page 7. See also examples 1-1900 on pages 56 through 182.	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 April 2003 (08.04.2003)

Date of mailing of the international search report
16 APR 2003

Name and mailing address of the ISA/US
Commissioner of Patents and Trademarks
Box PCT
Washington, D.C. 20231
Facsimile No. (703)305-3230

Authorized officer
Venkataraman Balasubramanian

Telephone No. (703)308-1235

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

PCT

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

Referencia de archivo del solicitante o agente PH7410	**PARA ACCIÓN ADICIONAL** Véase la Notificación de transmisión del reporte de examen preliminar internacional (Forma PCT/ISA/220)	
No. de solicitud internacional PCT/US 03/01604	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 16 de enero de 2003 (16.01.2003)	Fecha de prioridad (anterior) 18 de enero de 2002 (18.01.2002)
Solicitante BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo al Artículo 18. Una copia se transmite a la Oficina Internacional.

Este reporte de búsqueda internacional consiste de un total de 3 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento de la técnica previa citada en este reporte.

1. **Bases del Reporte**

a. Con respecto al **idioma**, el reporte de búsqueda internacional se llevó a cabo sobre las bases de la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que por otra parte se indique bajo este artículo.

☐ La búsqueda internacional se llevo a cabo sobre las bases de una traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. **Con respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia de aminoácido descrito en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo sobre las bases de la secuencia listada**:

☐ contenido en la solicitud internacional en la forma escrita.
☐ presentada junto con la solicitud internacional en la forma calculada leíble.
☐ proporcionada subsecuentemente a esta Autoridad en la forma escrita.
☐ proporcionada subsecuentemente a esta Autoridad en la forma leíble calculada.
☐ la declaración que la secuencia escrita proporcionó subsecuentemente listada no baya más allá de la discusión, se ha proporcionado en la solicitud internacional como se presentó.
☐ la declaración de que la información grabada en la forma leíble calculada es idéntica a la secuencia escrita listada que se ha proporcionado.

2. ☐ **Ciertas reivindicaciones se encuentran inescrutables.** (Ver Cuadro I).
3. ☐ **La unidad de la invención es carente** (Ver Cuadro II).

4. Con respecto al **título**

☒ el texto está aprobado como se presentó por el solicitante.
☐ el texto ha sido establecido por esta Autoridad para leerse como sigue:

5. Con respecto al **extracto,**

☒ el texto está aprobado como se presentó por el solicitante.
☐ el texto ha sido establecido, de acuerdo a la Regla 38.2(b), por esta Autoridad como aparece en el Cuadro III. El solicitante puede, en el término de un mes a partir de la fecha de envío de este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos a ser publicada con el extracto es la Figura No. _____,

☐ como se sugiere por el solicitante.
☐ debido a que el solicitante no sugiere una figura.
☐ debido a que esta figura caracteriza mejor la invención.
☒ Ninguna de las figuras

223

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional
PCT/US 03/01604

Cuadro I Observaciones en donde ciertas reivindicaciones se encontraron inescrutables (Continuación del ítem 1 de la primera hoja)

Este reporte internacional no ha sido establecido con respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) del PCT por las siguientes razones:

1. ☐ Reivindicaciones Nos.:
Debido a que se relacionan a la materia objeto no requerida para buscarse por esta Autoridad, es decir:

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
debido a que se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requerimientos prescritos a tal grado que ninguna búsqueda internacional significativa se puede llevar a cabo, específicamente:

3. ☒ Reivindicaciones Nos.: 8 y 10-19
Debido a que son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de acuerdo con las segundas y terceras oraciones de la Regla 6.4(a).

Cuadro II Observaciones en donde se carece de unidad de la invención (Continuación del ítem 2 de la primera hoja)

La Autoridad de Búsqueda Internacional encontró múltiples invenciones en esta solicitud internacional, como sigue:

1. ☐ Ya que todas las cuotas de búsqueda adicionales fueron pagadas a tiempo por la solicitante, este reporte de búsqueda cubre todas las reivindicaciones escrutables.

2. ☐ Ya que todas las reivindicaciones escrutables pudieron ser buscadas sin esfuerzo que justifique una cuota adicional, esta Autoridad no invita al pago de ninguna cuota adicional.

3. ☐ Ya que solamente algunas de las cuotas de búsqueda adicionales requeridas fueron pagadas oportunamente por la Solicitante, este reporte de búsqueda internacional cubre solamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron cuotas, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ Ninguna cuota de búsqueda adicional requerida fue pagada oportunamente por la solicitante. Consecuentemente, este reporte de búsqueda internacional está restringido a la invención primero mencionada en las reivindicaciones; está cubierta por las reivindicaciones Nos.:

Observación en protesta

☐ Las cuotas adicionales por la búsqueda estuvieron acompañadas por la protesta del solicitante.

☐ Ninguna protesta acompañó el pago de las cuotas adicionales por la búsqueda

224

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional
PCT/ US 03/01604

A. CLASIFICACION DEL TEMA

IPC (7) : C07D 471/04, 471/014, 487/14, A61K 31/53, 31/519; A61P 31/18
US CL : 544/250; 251, 234, 179, 180, 184; 514/248, 249, 252.03, 257
De acuerdo a la Clasificación de Patentes Internacional (IPC) o a la clasificación nacional y a la IPC.

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación)
U.S.: 544/250; 251, 234, 179, 180, 184; 514/248, 249, 252.03, 257

Documentación buscada diferente a la documentación mínima, a la extensión que tales documentos están incluidos en los campos buscados

Base de datos electrónicos consultados durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, en donde sea práctico, términos de búsqueda utilizados)
CAS ONLINE, EAST

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERA QUE SON RELEVANTES

Categoría*	Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante para la Reiv. No.
A	WO 01/29037 A2 (DU PONT PHARMACEUTICALS COMPANY) 26 de abril de 2001 (26.04.2001) ver documento entero, especialmente fórmula I en página 6 y la definición de anillo A en página 7. Ver también ejemplos 1-900 en páginas 56 a 182. ---/----	1-9

☐ Documentos adicionales se enlistan en la continuación del cuadro C. ☐ Véase familia de patentes anexa.

* Categorías especiales de los documentos citados
"A" documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera ser de particular relevancia.
"E" documento anterior publicado en o después de la fecha de presentación internacional.
"L" documento el cual puede arrojar dudas sobre la(s) reivindicación(es) de prioridad o el cual se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita u otra razón especial (como se especifica)
"O" documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada.
"T" documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y no en conflicto con la solicitud, pero citado para entender el principio o teoría fundamental de la invención.
"X" documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede ser considerada nueva o no se puede considerar que involucre una etapa inventiva cuando el documento es considerado de manera aislada.
"Y" documento de particular relevancia; no se puede considerar que la invención involucre una etapa inventiva cuando el documento es combinado con uno o más de tales documentos, tal combinación sería obvia para una persona experimentada en la técnica.
"&" documento miembro de la misma familia de patentes.

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional
08 de abril de 2003 (08.04.2003)	16 de abril de 2003
Nombre y dirección Postal de la ISA/ US Comisionado de Patentes y Marcas Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsímil No. (703) 305-3230	Oficial autorizado (Rúbrica) Venkataraman Balasubramanian Teléfono No. (703) 308-1235

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (julio de 1998)

PATENT COOPERATION TREA

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

VANATTEN, Mary
Bristol-Myers Squibb Company
P.O. Box 4000
Princeton, NJ 08543-4000
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 18 March 2003 (18.03.03)	
Applicant's or agent's file reference PH7410	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US03/01604	International filing date (day/month/year) 16 January 2003 (16.01.03)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 18 January 2002 (18.01.02)
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.

3. An **asterisk(*)** appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

4. The **letters "NR"** appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
18 Janu 2002 (18.01.02)	60/349,641	US	11 Marc 2003 (11.03.03)

RECEIVED
BMS PATENT LAW
APR 08 2003
Docketed Item MKU
Due Date
Attorney

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.87.20

Authorized officer
Ana MILLIQUET-ROSLIK

Telephone No. (41-22) 338 9613

226

225

Docket No. **PH7410PCT**

New Int'l. Application No. based on **USSN 60/349,641** Filed: **January 18, 2002.**

Documents enclosed: Application, General Power of Attorney, copy of Certification;
PCT Easy Request, Diskette with Request and Abstract

Express mail mailing label number EU401480953US

Date of Deposit January 16 2003
I hereby certify that this paper or fee is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 CFR 1.10 on the date indicated above and is addressed to the Assistant Commissioner for Patents, Box PCT, Washington, D.C. 20231.

Diane C. Bartram
(Typed or printed name of person mailing paper or fee)

Diane C. Bartram
(Signature of person mailing paper or fee)

Application No.: 60/349,641

Mailing Date: January 16, 2003

Express Mail No.: EU401480953US

The patent and Trademark Office acknowledges, and has stamped hereon the date of receipt of the items checked below for PCT filing:

- ☒ Appln. Filing Papers
- ☒ Transmittal Fee: 240.00
- ☒ Search Fee: 700.00
- ☒ Basic Fee: 1,019.00
- ☒ Designation Fee: 440.00
- ☒ Priority Document Fee: 15.00
- ☒ Less PCT Easy -135.00

2,279.00

DTO7 Rec'd PCT/PTO 16 JAN 2003

BMS-PG 5036

227

PCT REQUEST

PH7410

Original (for **SUBMISSION**) - printed on 03.01.2003 02:19:55 PM

0	**For receiving Office use only**	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	**Form - PCT/RO/101 PCT Request**	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.10.2002)
0-5	**Petition**	
	The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	**Receiving Office (specified by the applicant)**	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	**Applicant's or agent's file reference**	PH7410
I	**Title of invention**	TRICYCLIC-2-PYRIMIDONE COMPOUNDS USEFUL AS HIV REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS
II	**Applicant**	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
II-5	Address:	P. O. Box 4000 Route 206 and Provinceline Road Princeton, NJ 08543-4000 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	302-239-5981
II-9	Facsimile No.	609-252-4526
II-11	Applicant's registration No. with the Office	39,408
III-1	**Applicant and/or inventor**	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	TARBY, Christine, M.
III-1-5	Address:	5 Spencer Lane Hockessin, DE 19707 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

228

PCT REQUEST

PH7410

Original (for **SUBMISSION**) - printed on 03.01.2003 02:19:55 PM

IV-1	**Agent or common representative; or address for correspondence** The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	VANATTEN, Mary
IV-1-2	Address:	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, NJ 08543-4000 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	302-239-5981
IV-1-4	Facsimile No.	609-252-4526
IV-1-5	Agent's registration No.	39,408
IV-2	**Additional agent(s)**	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	BELFIELD, Jing(45,914); WINSLOW, Anastasia(40875); ALGIERI, Aldo(31,697); BABAJKO, Suzanne(32,880); BUCHHOLZ, Briana(39,123); D'AMICO, Stephen(46,652); DUBOFF, Samuel(25,969); GIBBONS, Maureen(44,121); HERMENAU, Ronald(34,620); KILCOYNE, John(33,100); KLEIN, Christopher(34,363); LANGE, Keith(44,201); MAKUJINA, Shah(41,174); MORSE, David(25,742); PATEL, Rena(41,412); DAVIS, Stephen(26,693); PROVOOST, Jonathan(44,292); RODNEY, Burton(22,076); RYAN, Richard(30,491); SHER, Audrey(39,024); PEIST, Kenneth(45,006); O'BRIEN, Maureen(42,043); FERGUSON, Blair(34,329); LARSEN, Scott(38,532); GODDARD, Catherine, A.(46,731); HOUGHTON, Gregory(47,666); VOLLES, Warren(33,810)

229

PH7410

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**) - printed on 03.01.2003 02:19:55 PM

V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-5	**Precautionary Designation Statement** In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-6	**Exclusion(s) from precautionary designations**	NONE
VI-1	**Priority claim of earlier national application**	
VI-1-1	Filing date	18 January 2002 (18.01.2002)
VI-1-2	Number	60/349,641
VI-1-3	Country	US

230

PCT REQUEST PH7410

Original (for SUBMISSION) - printed on 03.01.2003 02:19:55 PM

VI-2	**Priority document request** The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VII-1	**International Searching Authority Chosen**	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (ISA/US)	
VIII	**Declarations**	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	**Check list**	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	76	-
IX-3	Claims	16	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	98	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Other (specified):	Certification	-
IX-19	**Figure of the drawings which should accompany the abstract**		
IX-20	**Language of filing of the international application**	English	
X-1	**Signature of applicant, agent or common representative**	Mary VanAtten	
X-1-1	Name (LAST, First)	VANATTEN, Mary	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	

231

PCT REQUEST PH7410

Original (for **SUBMISSION**) - printed on 03.01.2003 02:19:55 PM

10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/US
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	

232

PETITORIO PCT

PH7410

Original (para **SUMISIÓN**) – impresa el 03.01.2003 02:19:55 PM

0	**Para uso de la Oficina receptora solamente**	
0-1	No. de Solicitud Internacional	
0-2	Fecha de presentación internacional	
0-3	Nombre de la oficina receptora y "Solicitud Internacional de PCT"	

0-4	Forma –PCT/RO/101 Petición del PCT Uso preparado	PCT-Versión SENCILLA 2.92 (actualizada 01.10.2002)
0-4-1		
0-5	**Petitorio** El abajo firmante solicita que la presente solicitud Internacional sea procesada de acuerdo al Tratado de Cooperación en Materia de Patentes	
0-6	**Oficina receptora (especificada por el solicitante)**	Oficina de Patentes y Marcas en los Estados Unidos (USPTO) (RO/US)
0-7	**Referencia de archivo del solicitante o agente**	PH7410
I	**Titulo de la invención**	COMPUESTOS DE 2-PIRIMIDONA TRICÍCLICA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA DEL VIH
II	**Solicitante**	
II-1	Esta persona es:	Únicamente el solicitante
II-2	Para el solicitante	Todos los Países designados excepto EE.UU
II-4	Nombre	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
II-5	Dirección	P.O. Box 4000 Route 206 and Provinceline Road Princeton NJ 08543-4000 Estados Unidos de América
II-6	País de Nacionalidad	EE.UU
II-7	País de residencia	EE.UU
II-8	Teléfono No.	302-239-5981
II-9	Facsímil No.	609-252-4526
II-11	Registro del Solicitante No. con la oficina	39,408

233

PETITORIO PCT PH7410

Original (para **SUMISIÓN**) – impresa el 03.01.2003 02:19:55 PM

III-1	**Solicitante y/o inventor**	
III-1-1	Esta persona es:	Solicitante e inventor
III-1-2	Solicitud para:	Sólo EE.UU
III-1-4	Nombre	TARBY, Christine, M.
III-1-5	Dirección:	5 Spencer Lane Hockessin, DE 19707 Estados Unidos de América
III-1-6	País de Nacionalidad	US
III-1-7	País de residencia	US
III-2	**Solicitante y/o inventor**	
III-2-1	Esta persona es:	
III-2-2	Solicitud para:	
III-2-4	Nombre (ÚLTIMO, Primero)	
III-2-5	Dirección:	
III-2-6	País de Nacionalidad	
III-2-7	País de residencia	
IV-1	**Agente o representante común; o dirección para la correspondencia**	
	La persona identificada abajo es	Agente
	Por lo cual se ha señalado para actuar en nombre del solicitante(s) ante las Autoridades Internacionales competentes como:	
IV-1-1	Nombre (Apellido, Nombre)	VANATTEN, Mary Bristol-Myers Squibb Company
IV-1-2	Dirección	P:O: Box 4000 Princeton Nj 08543-4000 Estados Unidos de América
IV-1-3	Teléfono No.	302-239-5981
IV-1-4	Facsímil No.	609-252-4526
IV-1-5	Registro de Agente No.	39,408
IV-2	Otro agente(s)	Otro agente(s) con la misma dirección del primer agente nombrado.
IV-2-1	Nombre(s):	BELFIELD, Jing (45,914); WINSLOW, Anastasia (40875); ALGIERI, Aldo (31,697); BABAJKO, Suzanne (32,880); BUCHHOLZ, Briana (39,123); D'AMICO, Stephen (46,652); DUBOFF, Samuel (25,969); GIBBONS, Maureen (44,121); HERMENAU, Ronald (34,620); KILCOYNE; John (33,100); KLEIN, Christopher (34,363); LANGE, Keith (44,201), MAKUJINA, Shah (41,174); MORSE, David (25,742); PATEL, Rena (41,412), DAVIS, Stephen (26,693); PROVOOST, Jonathan (44,292); RODNEY, Burton (22,076); RYAN, Richard (30,491); SHER, Audrey (39,024); PEIST; Kenneth (45,006); O'BRIEN, Maureen (42,043); FERGUSON, Blair (34,329); LARSEN, Scott (38,532); GODDARD, Catherine, A (46,731); HOUGHTON, Gregory (47,666); VOLLES, Warren (33,810).

234

PETITORIO PCT PH7410

Original (para **SUMISIÓN**) – impresa el 03.01.2003 02:19:55 PM

V	**Designación de Estados**	
V-1	**Patente Regional** (otros tipos de protección o tratos, si todos, son especificados entre paréntesis después de la designación(es) concernida)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZW y cualquier otro País que sea un país contratante del Protocolo de Harare y del PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM y cualquier otro País que sea un país contratante del Protocolo de Harare y del PCT EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK TR y cualquier otro País que sea un País contratante de la Convención de Patentes Europea y del PCT OA BF BJ CF CG CI CM GA GN GW ML MR NE SN TD TG y cualquier otro País que sea un miembro del País de la OAPI y un País contratante del PCT
V-2	**Patente Nacional** (otros tipos de protección o tratos, si todos, son especificados entre paréntesis después de la designación(es) concernida)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CH&LI CN CR CU CZ DE DK DM DZ EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG UZ VN YU ZA SW
V-5	**Declaración de designación Preventiva** En adición a las designaciones hechas bajo los artículos V-1 y V-3, el solicitante también marca bajo la Regla 4.9(b) todas las designaciones que deben permitirse bajo el PCT excepto cualquier designación(es) del País(es) indicada bajo el artículo V-6 más adelante. El solicitante declara que estas designaciones están sujetas a confirmación y que cualquier designación la cual no sea confirmada antes de la expiración de los 15 meses a partir de la fecha de prioridad será considerada como abandonada por el solicitante en la expiración de aquel límite de tiempo.	
V-6	**Exclusión(es) de las designaciones preventivas**	NINGUNA
VI-1	**Reivindicación de prioridad de la solicitud regional anterior**	
VI-1-1	Fechad de Presentación	18 de enero de 2002 (18.01.2002)
VI-1-2	Número	60/349,641
VI-1-3	Oficina Regional	US

PETITORIO PCT PH7410

Original (para **SUMISIÓN**) – impresa el 03.01.2003 02:19:55 PM

VI-2	**Petición del documento de prioridad** La Oficina receptora es solicitada para preparar y transmitir a la Oficina Internacional una copia certificada de la solicitud(es) anterior(es) identificada(s) anteriormente como cuadro(s)	VI-1	
VII-1	**Seleccionar la autoridad de búsqueda internacional**	Oficina de Patentes y Marcas en los Estados Unidos (USPTO) (RO/US)	
VII-2 VII-2-1 VII-2-2 VII-2-3	**Petición para el uso de los resultados de la búsqueda anterior; con referencia a la búsqueda** Fecha Número País (u Oficina regional)		
IX	Lista de verificación	Número de hojas	Archivo(s) electrónico anexo
IX-1	Petitorio (incluyendo hojas de declaración)	5	
IX-2	Descripción	76	
IX-3	Reivindicaciones	16	
IX-4	Extracto	1	EZBST00.TXT
IX-5	Dibujos	0	
IX-7	Total	98	
	Artículos que la acompañan	Documento(s) de papel anexo	Archivo(s) electrónico anexo
IX-8	Costo de la hoja de cálculo	✓	-
ix-9	Poder del Abogado original independiente	✓	
IX-17	Diskette PCT EASY		- diskette
IX-18	Otros(Especificar):	Certificación	-
IX-19	**Figura de los dibujos que deben acompañar al extracto**		
IX-20	**Idioma del archivo de la solicitud internacional**	Inglés	
X-1 X-1-1 X-1-2 X-1-3	**Firma del solicitante o agente** Nombre Nombre del firmante Capacidad	(Rúbrica) VANATTEN, Mary	

PARA USO DE LA OFICINA RECEPTORA SOLAMENTE

10-1	**Fecha del recibo real de la solicitud internacional alegada**	
10-2 10-2-1 10-2-2	**Dibujos** Recibido No recibido	
10-3	**Fecha corregida del vencimiento del recibo real a los documentos o dibujos recibidos posteriormente pero a tiempo que complementan la solicitud internacional alegada:**	

236

PETITORIO PCT PH7410

Original (para **SUMISIÓN**) – impresa el 03.01.2003 02:19:55 PM

10-4	**Fecha del recibo a tiempo de las correcciones requeridas bajo el artículo 11(2) del PCT**	
10-5	**Autoridad de Búsqueda Internacional**	ISA/US
10-6	**Transmisión de copia de búsqueda retardada hasta que la cuota de búsqueda sea pagada**	

PARA USO DE LA OFICINA INTERNACIONAL SOLAMENTE

11-1	**Fecha del recibo de la copia de registro por la Oficina Internacional**	

237

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

PH7410

Original (for **SUBMISSION**) - printed on 03.01.2003 02:19:55 PM

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	**For receiving Office use only**				
0-1	International Application No.				
0-2	Date stamp of the receiving Office				
0-4	**Form - PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet**				
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.10.2002)			
0-9	Applicant's or agent's file reference	PH7410			
2	**Applicant**	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, et al.			
12	**Calculation of prescribed fees**	fee amount/multiplier		Total amounts (USD)	
12-1	Transmittal fee T	⇨		240	
12-2-1	Search fee S	⇨		700	
12-2-2	International search to be carried out by	US			
12-3	International fee Basic fee (first 30 sheets) b1	407			
12-4	Remaining sheets	68			
12-5	Additional amount (X)	9			
12-6	Total additional amount b2	612			
12-7	b1 + b2 = B	1,019			
12-8	Designation fees Number of designations contained in international application	95			
12-9	Number of designation fees payable (maximum 5)	5			
12-10	Amount of designation fee (X)	88			
12-11	Total designation fees D	440			
12-12	PCT-EASY fee reduction R	-125			
12-13	Total International fee (B+D-R) I	⇨		1,334	
12-14	Fee for priority document Number of priority documents requested	1			
12-15	Fee per document (X)	15			
12-16	Total priority document fee P	⇨		15	
12-17	**TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)**	⇨		2,289	
12-19	**Mode of payment**	authorization to charge deposit account			
12-20	**Deposit account Instructions** The receiving Office:	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)			
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above.	✓			

238

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET) PH7410

Original (for **SUBMISSION**) - printed on 03.01.2003 02:19:55 PM

12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	✓
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document.	✓
12-21	Deposit account No.	19-3880
12-22	Date	03 January 2003 (03.01.2003)
12-23	Name and signature	VANATTEN, Mary Mary VanAtta

VALIDATION LOG AND REMARKS

13-1-1	Applicant remarks	ABSTRACT CONTAINS A CHEMICAL FORMULA

13-2-7	Validation messages Contents	Green? The international application contains no drawings. Please verify.
13-2-9	Validation messages Payment	Green? Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.
13-2-10	Validation messages Annotate	Green? All indications that can be made on the Request form are specifically provided for by the software. Please confirm validity of additional indication.

239

PCT

PH7410

Original (for **SUBMISSION**) - printed on 03.01.2003 02:19:55 PM

PCT-EASY INFORMATION SHEET

(For applicant use only, DO NOT submit this sheet with the international application)

VALIDATION LOG

Green?	**Contents** The international application contains no drawings. Please verify.
Green?	**Payment** Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.
Green?	**Annotate** All indications that can be made on the Request form are specifically provided for by the software. Please confirm validity of additional indication.

Before submitting the International Application, please carefully verify that:

-the information contained on printed Request form is correct;
-Box X of the Request form and item 12-23 of the Annex to the Request form have been signed;
-all elements of the international application as indicated in Boxes VIII and IX of the Request form have been attached; and,
-the diskette containing the PCT-EASY zip file of the International Application has been enclosed and has been clearly labeled "PCT-EASY", with the applicant's or agent's file reference, and the first applicant's name.

ATTENTION

DO NOT modify any indications on the Request form printout. The electronic version of the PCT-EASY application has been locked. If an error or an omission is discovered at this time, you must reopen the stored form for submission, perform necessary amendments and immediately resubmit the form. Finally, a NEW submission diskette must be created manually by resending the corrected stored form to the diskette. The previously created printout and submission diskette must be destroyed in order to prevent the possibility of erroneously sending it to the RO.

ABSTRACT

The present invention relates to tricyclic 2-pyrimidone compounds of formula (I):

[INSERT CHEMICAL FORMULA HERE]

(I)

or stereoisomeric forms, stereoisomeric mixtures, or pharmaceutically acceptable salt forms thereof, which are useful as inhibitors of HIV reverse transcriptase, and to pharmaceutical compositions and diagnostic kits comprising the same, and methods of using the same for treating viral infection or as an assay standard or reagent.

PCT POWER OF ATTORNEY

PH7410

Printed on 05.11.2002 10:57:33 AM

0-1	PCT Power of Attorney (for an international application filed under the Patent Cooperation Treaty) (PCT Rule 90.4)	
0-1-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.10.2002)

1	The undersigned applicant(s)	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
1-1-1	hereby appoints (appoint) the following person	BELFIELD, Jing; WINSLOW, Anastasia; ALGIERI, Aldo; BABAJKO, Suzanne; BUCHHOLZ, Briana; D'AMICO, Stephen; DUBOFF, Samuel; GIBBONS, Maureen; HERMENAU, Ronald; KILCOYNE, John; KLEIN, Christopher; LANGE, Keith; MAKUJINA, Shah; MORSE, David; PATEL, Rena; DAVIS, Stephen; PROVOOST, Jonathan; RODNEY, Burton; RYAN, Richard; SHER, Audrey; PEIST, Kenneth; O'BRIEN, Maureen; FERGUSON, Blair; LARSEN, Scott; VANATTEN, Mary; GODDARD, Catherine, A. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, NJ 08543-4000 United States of America
1-2	as	agent
1-3	to represent the undersigned before	all the competent International Authorities
1-4	In connection with the international application identified below:	
1-4-1	Title of the invention	TRICYCLIC2--PYRIMIDONE COMPOUNDS USEFUL AS HIV REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS
1-4-2	Applicant's or agent's file reference	PH7410
1-4-3	International application number (if already available)	
1-4-4	filed with the following Office as receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
1-5	and to make or receive payments on behalf of the undersigned.	

2-1	Signature of applicant	Stephen B Davis
2-1-1	Name	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
2-1-2	Name of signatory	Stephen B. Davis
2-1-3	Capacity	Patent Counsel

PCT POWER OF ATTORNEY

PH7410

Printed on 05.11.2002 10:57:33 AM

3	Date	05 November 2002 (05.11.2002)

242

243

CERTIFICATION

The undersigned, being the Executive Vice President and General Counsel of Bristol-Myers Squibb Company, hereby designates:

Suzanne Babajko
Stephen B. Davis
Blair Q. Ferguson
John M. Kilcoyne
Christopher Klein
David Morse
~~Richard Ryan~~

(a) to present to the Patent, Trademark, Copyright and similar Government Offices of all countries or to any competent authority, all original, divisional, continuation and reissue applications, petitions and request in the name of Bristol-Myers Squibb Company and its subsidiary companies, for letters patent for inventions, utility models, industrial models and designs and improvements or additions thereof, trademarks and copyrights; (b) to initial and prosecute oppositions and appeals; (c) to appear before all officers duly authorized, all Ministers, Bureaus, Clerk's Offices and Commissions or Commissioners that may be necessary; (d) to sign and approve on behalf of this corporation all documents and powers of attorney which judgment of the authorized individuals may be necessary or desirable to carry out the powers hereby conferred; (e) to request all proceedings; (f) to pay over or withdraw all taxes, obtain receipts therefor and give discharge; (g) to withdraw applications and all documents relating thereto; (h) to commence proceedings against infringers and assure the defense in infringement actions; and (i) generally to do all that in the judgment of the authorized individual may be necessary to secure granting of the privileges above-mentioned.

IN WITNESS WHEREOF, I have placed my hand and caused the seal of the Company to be affixed hereto on this 22nd day of May 2002.

John L. McGoldrick
Executive Vice President
and General Counsel

Secretary

[redacted]

PCT

GENERAL POWER OF ATTORNEY

(for several international applications filed under the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 90.5)

The undersigned person(s):
(Family name followed by given name; for a full legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

TARBY, Christine M.
5 Spencer Lane
Hockessin, DE 19707

hereby appoint(s) the following person as: [X] agent [ ] common representative

Name and address
(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) ALGIERI, Aldo; BABAJKO, Suzanne, BUCHHOLZ, Briana, DAVIS, Stephen B.; D'AMICO, Stephen; DUNCAN, Laurelee, GIBBINS, Maureen; HERMENAU, Ronald; KLEIN, Christopher; LANGE, Keith; O'BRIEN, Maureen; PATEL, Rena; PEIST, Kenneth; PROVOOST, Jonathan; RODNEY, Burton; SHER, Audrey; HOUGHTON, Gregory; WINSLOW, Anastasia; DUBOFF, Samuel; MAKUJINA, Shah; MORSE, David; RYAN, Richard; BELFIELD, Jing; FERGUSON, Blair; GODDARD, Christine; GOLIAN, Paul; LARSEN, Scott; VANATTEN, Mary; BAXAM, Deanna ;

to represent the undersigned before

[X] all the competent International Authorities

[ ] the International Searching Authority only

[ ] the International Preliminary Examining Authority only

in connection with any and all international applications filed by the undersigned with the following Office

United States Patent & Trademark Office as receiving Office

and to make or receive payments on behalf of the undersigned.

Signature(s) *(where there are several persons, each of them must sign; next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs, if such capacity is not obvious from reading this power):*

Christine M. Tarby

Date: October 29, 2002

LegalStar 1997, Form PCTM2

245

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04068142 00000000 Folios: 243
Fecha (AMD): 2004-07-16 17:34:13
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN ✓ 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 o 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:

Fecha:

246

PROTOCOLO 19358

Fecha 06/09/2004
MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS
Numero : 19358
Fecha : 07/05/1999
Conferido: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
Pais : US ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Ciudad : 82 PRINCETON, NEW JERSEY
Represent: S Sustituir : S Desistir : S
No. Radicación: 04-68142 Clase: 0 Seev: 0 Seac: 0

1 340 A CASTRO DUQUE RAMIRO
2 3002 GOMEZ MEJIA HECTOR

297

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Oficio N° 08413

ASUNTO:		
	Radicación N°	04-68142
	Solicitud internacional	PCT/US03/01604
	Fecha inicio fase nacional	18/08/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 10 SET. 2004.

202047

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Conmutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia