

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-138546- -00000-0000

Fecha: 2013-06-07 15:23:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 91

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: MOLÉCULAS BIFUNCIONALES CON ACTIVIDAD DE RECLUTAMIENTO DE ANTICUERPOS Y ACTIVIDAD INHIBITORIA INICIAL CONTRA EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL C07D 405/14

71. SOLICITANTE: YALE UNIVERSITY

DOMICILIO: Connecticut, Estados Unidos de América.

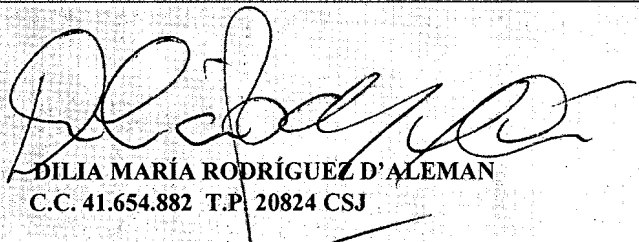
74. APODERADO DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-138546- -00000-0000 Fecha: 2013-06-07 15:23:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 91
---	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No. PCT/US2011/061174 Fecha 17 de Noviembre de 2011			
Publicación Internacional No. WO 2012/068366 A2 Fecha 24 de Mayo de 2012			
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
MOLECULAS BIFUNCIONALES CON ACTIVIDAD DE RECLUTAMIENTO DE ANTICUERPOS Y ACTIVIDAD INHIBITORIA INICIAL CONTRA EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) C07D 405/14		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
YALE UNIVERSITY			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: 2 Whitney Avenue New Haven,		No. TELÉFONO:	
CIUDAD: Connecticut 06511,		CORREO ELECTRONICO:	
PAÍS DE RESIDENCIA: Estados Unidos de América		LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Estados Unidos de América	
7	INVENTOR (ES)		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1.SPIEGEL,		David	Estadounidense
2.PARKER,		Christopher	Estadounidense
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
DIRECCIÓN		CIUDAD	ESTADO
1. 33 North Water Street,		Unit 407 Norwalk,	Connecticut 06854,
2. 545 Whitney Avenue, Apt. No. 3,		New Haven,	Connecticut 06515,
			Estados Unidos de América
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
RODRIGUEZ D'ALEMAN		DILIA MARIA	C.C.41.654.882 T.P.20824 CSJ
DIRECCIÓN Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6		No. TELÉFONO 6181088	
CIUDAD Bogotá, D.C.		CORREO	
PAÍS Colombia		ELECTRÓNICO clarkemodet@clarkemodet.com.co	
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
1.Estados Unidos de América		US	61/414.977
2.Estados Unidos de América		US	61/522.518
			(32) FECHA AAA/MM/DD
			2010/11/18
			2011/08/18

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	Nº 13-051540 13-051559	Fecha 28/05/2013 28/05/2013
16	FIRMA DEL APODERADO :		
 DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN C.C. 41.654.882 T.P. 20824 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción 2. ☒ Reivindicaciones 3. ☐ Dibujos y/o figuras 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.		9. ☐ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

MOLÉCULAS BIFUNCIONALES CON ACTIVIDAD DE RECLUTAMIENTO DE ANTICUERPOS Y ACTIVIDAD INHIBITORIA INICIAL CONTRA EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a moléculas bifuncionales para la inhibición de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) mediante el enlace a la glicoproteína gp 120 del VIH, mientras que al mismo tiempo se encarga del reclutamiento de anticuerpos para la atracción y enlace de anticuerpos que combaten el VIH enlazado.

Reivindicación de prioridad y Subvención de apoyo

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud divisional de número de serie US61/414,977 titulada, Desarrollo de Pequeñas Moléculas Terapéuticas de Reclutamiento de Anticuerpos para el Tratamiento del VIH, especies ARM-HI13 y sintéticos, presentado el 18 de noviembre de 2010, y US61/522,518, presentado el 11 de agosto de 2011, titulado, Moléculas bifuncionales con actividad de reclutamiento de anticuerpos y actividad inhibitoria inicial contra el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, siendo el contenido de dichas solicitudes incorporado a la presente mediante referencia.

Esta invención fue realizada con la subvención obtenida del Instituto Nacional de Salud (National Institutes of Health) No. de subvención DP22OD002913. El gobierno mantiene los derechos sobre esta invención.

Antecedentes y Discusión de la Invención

En años recientes, las terapias basadas en anticuerpos se han convertido en instrumentos importantes en el tratamiento de enfermedades humanas. (Brekke, O. H.; Sandlie, I. Nat. Rev. Drug Discovery 2003, 2, 52-62.) Las actuales terapias basadas en anticuerpos funcionan ya sea mediante el bloqueo de la acción efectora de moléculas patológicas, o mediante el direccionamiento a epitopes específicos sobre las superficies celulares para la destrucción mediada por el sistema inmune. Sin embargo, estos tipos de abordaje adolecen de ciertas limitaciones, que incluyen efectos adversos severos, falta de biodisponibilidad oral, y alto costo. (Allen, T. M. Nat. Rev. Cancer 2002, 2, 750 - 763.) De este modo, se están buscando métodos alternativos que podrían explotar el poderoso

000002

potencial citolítico de anticuerpos ya presentes en el torrente sanguíneo humano evitando de esta manera muchas de estas desventajas.

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) es una epidemia a nivel mundial que ya ha cobrado muchas vidas y que ha debilitado severamente a muchos otros a través de la supresión inmune. Se ha dispuesto una gran cantidad de esfuerzo dirigido al desarrollo de una vacuna para esta enfermedad, sin éxito. La falla en el desarrollo de una vacuna efectiva resalta aún más la necesidad por una nueva estrategia de prevención y tratamiento dirigida a esta enfermedad.

El sistema inmune humano es altamente versátil en su capacidad de seleccionar y destruir patógenos extraños. El VIH, sin embargo, es un virus elusivo para el sistema inmune del cuerpo, el cual ha desarrollado mecanismos para evadir y destruir la respuesta inmune de los huéspedes humanos en el proceso de generar el SIDA. Los investigadores recientemente han descubierto que una de las deficiencias del sistema inmune humano en el combate del VIH es también uno de los puntos más fuertes de los anticuerpos contra otros virus; su estructura.

Un anticuerpo es una molécula en forma de "Y" con dos epitopes que comprenden proteínas que reconocen al antígeno sobre las dos puntas del "Y". Estos dos epitopes le permiten al anticuerpo enlazarse a dos proteínas sobre la superficie del antígeno, creando un fuerte enlace cuando se le compara con un enlace de la proteína a un epítotope. Los virus tienen proteínas que se extienden desde su cobertura viral, las cuales son las proteínas a las cuales se unen los anticuerpos.

El VIH tiene menos proteínas que los virus normales. Las proteínas son colocadas más lejos y se cree que esta diferencia estructural es la responsable de que los epitopes de los anticuerpos sean incapaces de enlazarse a dos proteínas de superficie diferentes del VIH (Véase Klein et al. "Examination of the contributions of size y avidity a the neutralization mechanisms of the anti-VIH antibodies b12 y 4E10" Proceedings of the National Academy of Sciences, 2009 Abstract).

El VIH también ha mostrado la capacidad de enlazarse a una molécula de superficie conocida como el receptor CD4 o T4, la cual está presente en varias células susceptibles a la Infección por VIH, incluyendo a los linfocitos T y macrófagos. (Véase Shaw et al., Science 226, pp. 1165 - 1171 for a discussion of tropism of HTLV-III.)

En la literatura aparecen pocos métodos para el reclutamiento de anticuerpos que aparecen de forma natural contra las células cancerosas, pero no se piensa que ninguno de ellas pueda ser explorado contra el VIH (Véase Carlson, C.; Mowery, P.; Owen, R.; Dykhuizen, E. C.; Kiessling, L. *ACS Chem. Biol.* 2007, 2, 119-127; Owen, R.; Carlson, C.; Xu, J.; Mowery, P.; Fasella, E.; Kiessling, L. *ChemBioChem* 2007, 8, 68 - 82; Popkov, M.; Gonzalez, E.; Sinha, S.; Barbas, C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009, 106, 4378 - 4383; Popkov, M.; Rader, C.; Gonzalez, B.; Sinha, S.; Barbas, C. *Intl. J. Cáncer* 2006, 119, 1194 - 1207; (25) Low, P.; Henne, W.; Doorneweerd, D. *Acc. Chem. Res.* 2008, 41, 120 - 129; Lu, Y.; You, F.; Vlahov, I.; Westrick, E.; Fan, M.; Low, P. S.; Leamon, C. P. *Mol. Pharm.* 2007, 4, 695 - 706. (27) Rader, C.; Sinha, S. C.; Popkov, M.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2003, 100, 5396 - 5400), bacterias (Bertozzi, C. R.; Bednarski, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 5543 - 5546; Bertozzi, C. R.; Bednarski, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 2242 - 2245; Li, J.; Zacharek, S.; Chen, X.; Wang, J. Q.; Zhang, W.; Janczuk, A.; Wang, P. G. *Bioorg. Med. Chem.* 1999, 7, 1549-1558; Krishnamurthy, V. M.; Quinton, L. J.; Estroff, L. A.; Metallo, S. J.; Isaacs, J. M.; Mizgerd, J. P.; Whitesides, G. M. *Biomaterials* 2006, 27, 3663 - 3674), y virus ((32) Shokat, K. M.; Schultz, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 1861 - 1862; Naicker, K. P.; Li, H.; Heredia, A.; Song, H.; Wang, L. *Org. Biomol. Chem.* 2004, 2, 660 - 664; Perdomo, M. F.; Levi, M.; Ilberg, M. S.; Vahlne, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2008, 105, 6).

En el ámbito del VIH, la mayoría de los enfoques se han basado en constructos de direccionamiento de anticuerpos basados en proteínas o péptidos. Por ejemplo, Shokat y Schultz (Shokat, K. M.; Schultz, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 1861 - 1862) fueron los primeros en demostrar que anticuerpos anti-DNP pueden ser redireccionados a objetivos proteicos inmovilizados (gp120 y estreptavidina) como una estrategia terapéutica contra el VIH. Trabajos más recientes en este campo han empleado conjugados del péptido R-Gal para dirigir anticuerpos humanos anti-Gal a Células infectadas con VIH. (Naicker, K. P.; Li, H.; Heredia, A.; Song, H.; Wang, L. *Org. Biomol. Chem.* 2004, 2, 660 - 664; Perdomo, M. F.; Levi, M.; Ilberg, M. S.; Vahlne, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2008, 105, 6).

Si bien estos conjugados de péptidos mostraron ser efectivos para eliminar células que expresan Env, también se encontró que ellos tienen algo de citotoxicidad no específica. Bertozzi, C. R.; Bednarski, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 5543 - 5546.

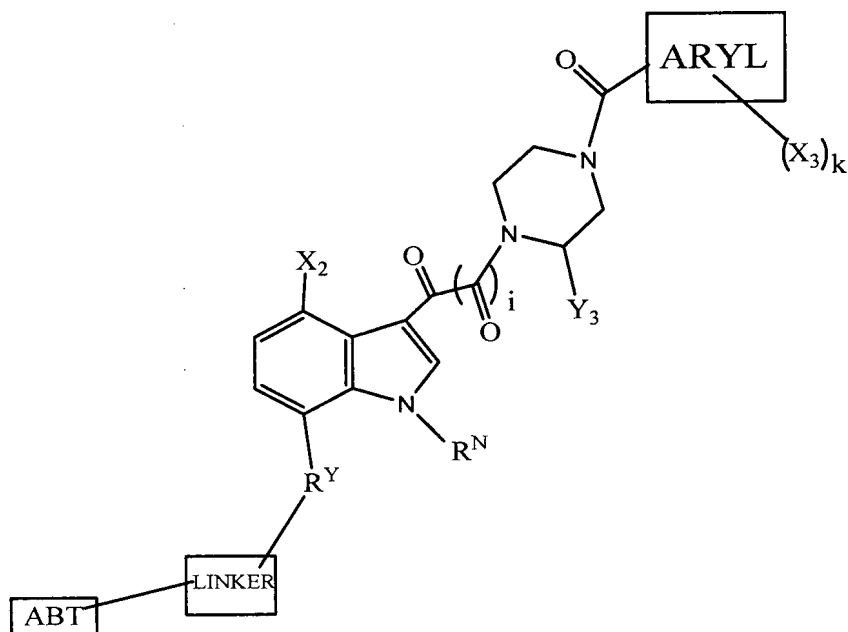
El presente trabajo trata de abordar estas deficiencias, proporcionando composiciones para el tratamiento de la infección por VIH, las cuales pueden mejorar la capacidad del sistema inmune para responder a la infección por VIH. Nosotros hemos

descubierto una vía para ayudar al cuerpo a reclutar los anticuerpos ya existentes para atacar al VIH. Específicamente, nosotros hemos desarrollado moléculas bifuncionales (Corson. T. W.; Aberle, N.; Crews, C. M. ACS Chem. Biol. 2008, 3, 677 - 692) las cuales son capaces de inhibir el comportamiento patogénico del VIH a través de dos mecanismos distintos: (1) mediante la interferencia con la entrada viral a través del antagonismo sobre la interacción entre la proteína de envoltura viral gp120 y la proteína humana CD4, y (2) mediante el reclutamiento de anticuerpos anti-dinitrofenil ("anti-DNP"), una población de anticuerpos presente en altas concentraciones en el torrente sanguíneo humano, hacia la superficie del virus del VIH y/o células infectadas con VIH.

Se ha estimado que los anticuerpos que reconocen al epítipo del DNP constituyen el 1 % de la IgM circulante y el 0.8% de la IgG circulante. Véase: (a) Karjalainen, K., Makela. O. Eur. J. Immunol. 1976, 6, 88 - 93. (b) Farah, F. S. Immunology 1973, 25, 217-226. La prevalencia de los anticuerpos anti-DNP ha sido estimada como presente entre el 18 y 90% de los humanos. Véase: (c) Ortega, E.; Kostovetzky. M.; Larralde, C. Mol. Immunol. 1984, 21, 883 - 888. (d) Jormalainen, S.; Makela. O. Eur. J. Immunol. 1971, 1, 471-478. Consecuentemente, la administración de una molécula bifuncional, la cual pueda reclutar estos anticuerpos existentes para atacar al VIH, en un paciente que sufre de la infección por VIH, puede proporcionar las bases para un tratamiento efectivo contra los síntomas asociados a la infección por VIH.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a compuestos ARM-HII ("Moléculas Reclutadoras de Anticuerpos Mejoradas que direccionan contra el VIH ") de acuerdo con la formula general:



Donde ABT es un extreme de enlace a anticuerpo (grupo) que comprende un hapteno, el cual es capaz de enlazarse a un anticuerpo presente en un paciente (de modo preferido un grupo DNP);

LINKER es una molécula enlazadora la cual enlaza químicamente el ABT al R^Y o de forma directa enlaza al grupo indol al átomo de carbono al cual R^Y está enlazado y el cual de forma opcional incluye un conector CT el cual puede ser un enlace o una molécula conectora;

ARYL es un grupo aromático o heteroaromático, de modo preferido un grupo monocíclico o bicíclico aromático o heteroaromático;

R^Y está ausente o es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con O, $(CH_2)_j$, NR^1 , -S-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, S(O), $S(O)_2$, - $S(O)_2O$, - $OS(O)_2$, o $OS(O)_2O$ (el grupo arilo o heteroarilo puede también estar sustituido con estos y/o otros grupos y/o cada uno de estos grupos puede también enlazar al grupo arilo o heteroarilo al grupo indol);

X_2 es H, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nCOOH$, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_nO$ -(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_nC(O)$ -(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_nNHC(O)-R_1$, $-(CH_2)_nC(O)-NR_1R_2$, $-(CH_2O)_nH$, $-(CH_2O)_nCOOH$, $-(OCH_2)_nO$ -(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2O)_nC(O)$ -(alquilo C_1-C_6), $-(OCH_2)_nNHC(O)-R_1$, $-(CH_2O)_nC(O)-NR_1R_2$, NO_2 , CN o halógeno (F, Cl, Br, I, de modo preferido F o Cl);

X_3 es H, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nCOOH$, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_nO$ -(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_nC(O)$ -(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_nNHC(O)-R_1$, $-(CH_2)_nC(O)-NR_1R_2$, $-(CH_2O)_nH$,

$-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{COOH}$, $-(\text{OCH}_2)_n\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_6)$, $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{C(O)}-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_6)$,
 $-(\text{OCH}_2)_n\text{NHC(O)}-\text{R}_1$, $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{C(O)}-\text{NR}_1\text{R}_2$, NO_2 , CN , halógeno (F, Cl, Br, I, de modo preferido F o Cl) o un grupo arilo o heteroarilo monocíclico el cual se encuentra opcionalmente sustituido;

R^1 es H o un Grupo alquilo C_1-C_3 ;

R_1 y R_2 son cada uno de forma independiente H o un grupo alquilo C_1-C_6 ;

i es 0 o 1, de modo preferido 1;

j es 1, 2 o 3;

k es 0, 1, 2 o 3, de modo preferido 0, 1 o 2;

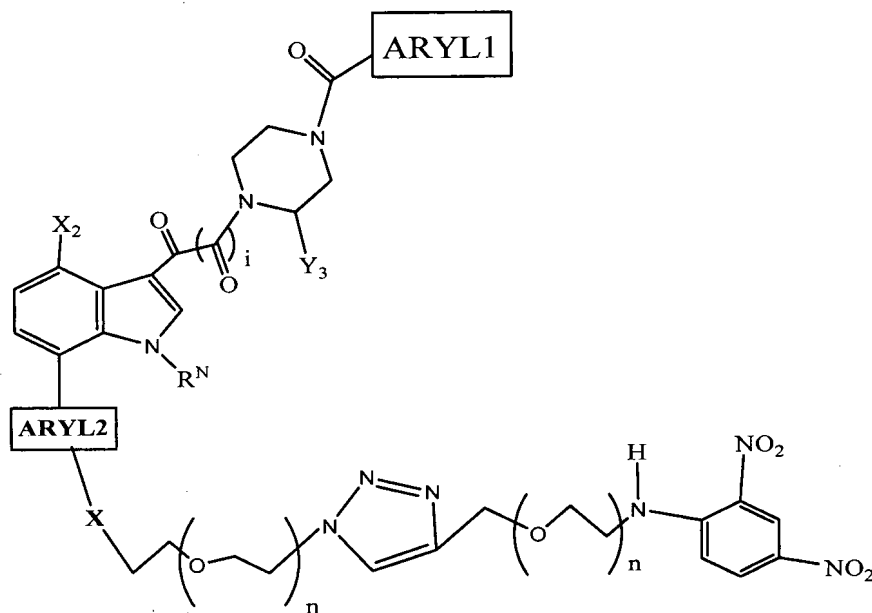
n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, de modo preferido 0 - 3;

Y_3 es H o un grupo alquilo C_1-C_3 (de modo preferido, dispuesto fuera o dentro del plano, de modo preferido fuera del plano sobre el carbono quiral; y

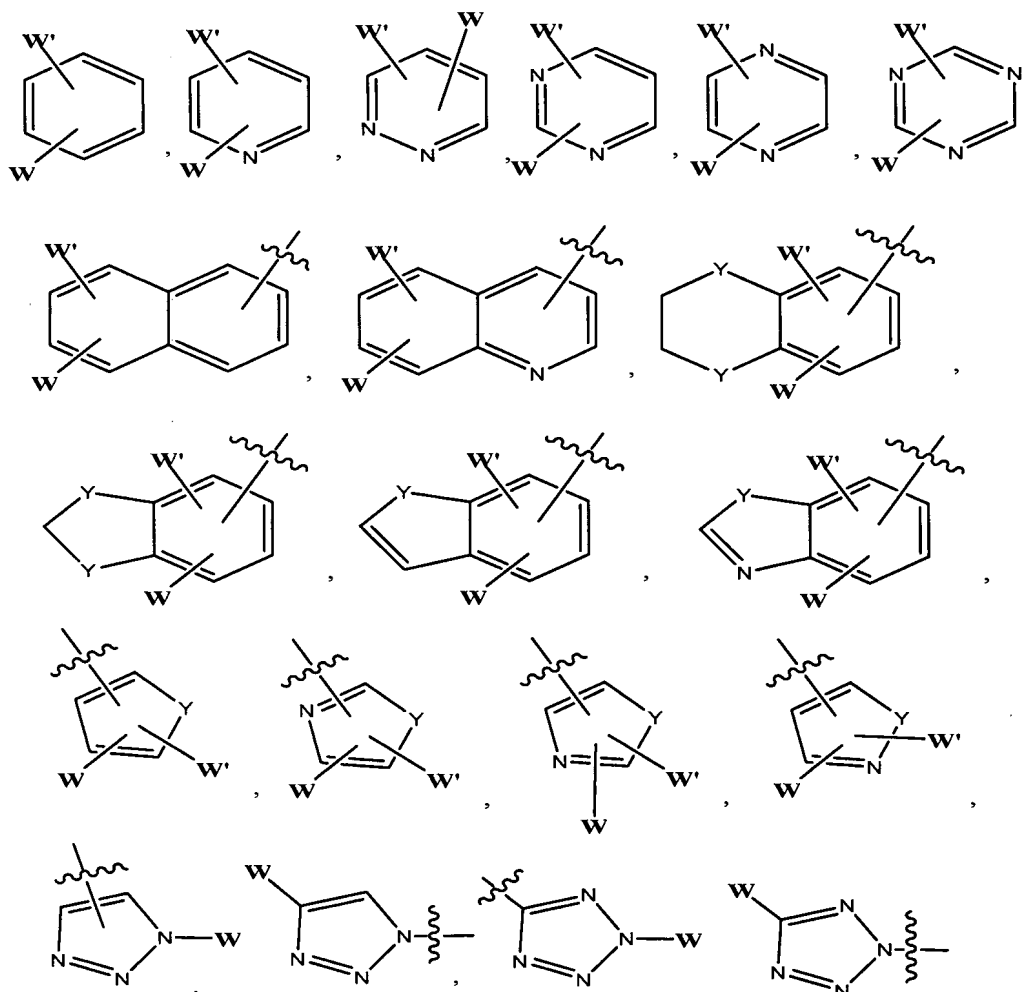
R^N es H o un grupo alquilo C_1-C_3 el cual está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógeno (de modo preferido F).

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, solvato o polimorfo del mismo.

En otro aspecto preferido de la invención, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ser representados mediante la estructura química:



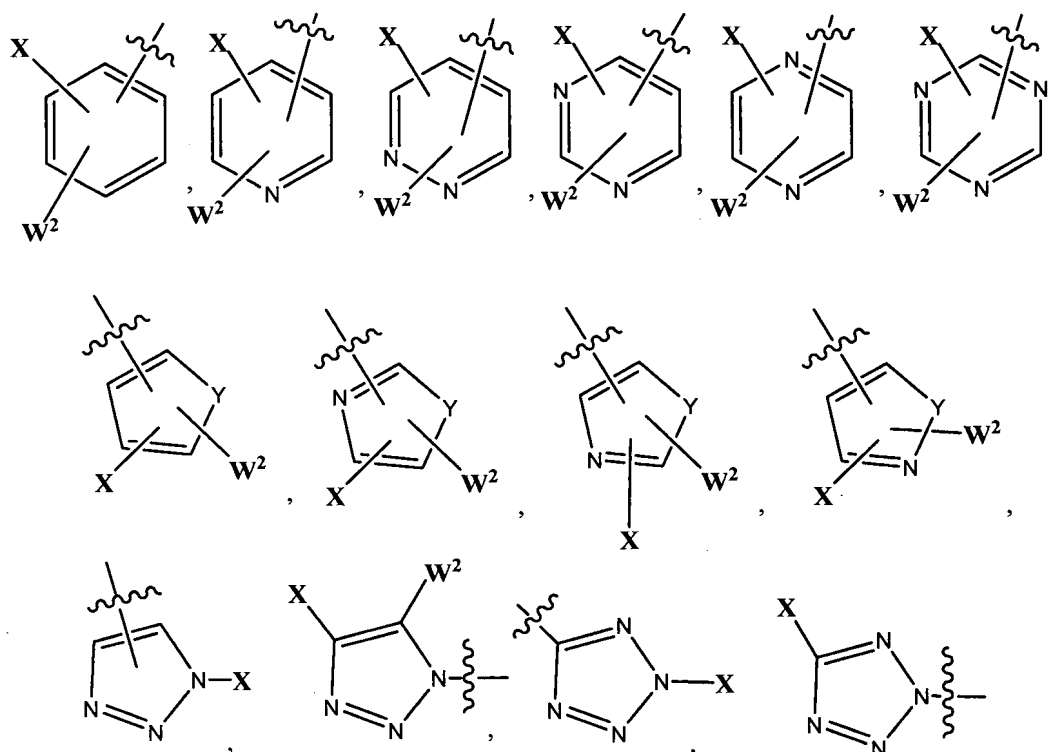
Donde ARYL1 es un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico de acuerdo con la estructura química:



En donde W es H, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nCOOH$, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_nO-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-(CH_2)_nC(O)-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-(CH_2)_nNHC(O)-R_1$, $-(CH_2)_nC(O)-NR_1R_2$, $-(CH_2O)_nH$, $-(CH_2O)_nCOOH$, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2O)_nO-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-(CH_2O)_nC(O)-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-(CH_2O)_nNHC(O)-R_1$, $-(CH_2O)_nC(O)-NR_1R_2$, NO_2 , CN, halógeno (F, Cl, Br, I, de modo preferido F o Cl) o un grupo arilo o heteroarilo monocíclico el cual a su vez está opcionalmente sustituido (especialmente un grupo benzoilo o bencilo opcionalmente sustituido);

W' es H, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nCOOH$, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_nO-(alquilo\ C_1-C_6)$ o halógeno (de modo preferido F o Cl);

ARYL2—X— ξ — es un grupo de acuerdo con la estructura química:



En donde W² es H, -(CH₂)_nOH, -(CH₂)_nCOOH, alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_nO-(alquilo C₁-C₆), -(CH₂)_nC(O)-(alquilo C₁-C₆), -(CH₂)_nNHC(O)-R₁, -(CH₂)_nC(O)-NR₁R₂, -(CH₂)_nH, -(CH₂)_nCOOH, alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_nO-(alquilo C₁-C₆), -(CH₂)_nC(O)-(alquilo C₁-C₆), -(CH₂)_nNHC(O)-R₁, -(CH₂)_nC(O)-NR₁R₂, NO₂, CN o halógeno (de modo preferido F o Cl);

X es un enlace o un grupo -(CH₂)_nNH-, -(CH₂)_nNHC(O)-, -(CH₂)_nO-, -(CH₂)_m-, -(CH₂)_nS-,

-(CH₂)_nS(O)-, -(CH₂)_n SO₂- o -(CH₂)_nNH-C(O)-NH- el cual enlaza el ARYL2 al enlazador;

Y es O, S o N-R en donde R es H un grupo alquilo C₁-C₃;

X₂ es H, -(CH₂)_nOH, -(CH₂)_nCOOH, alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_nO-(alquilo C₁-C₆), -(CH₂)_nC(O)-(alquilo C₁-C₆), -(CH₂)_nNHC(O)-R₁, -(CH₂)_nC(O)-NR₁R₂, -(CH₂)_nH, -(CH₂)_nCOOH, alquilo C₁-C₆, -(OCH₂)_nO-(alquilo C₁-C₆), -(CH₂)_nC(O)-(alquilo C₁-C₆), -(OCH₂)_nNHC(O)-R₁ o -(CH₂)_nC(O)-NR₁R₂;

R₁ y R₂ son cada uno de forma independiente H o un grupo alquilo C₁-C₆;

Y₃ es H o un grupo alquilo C₁-C₃ (de modo preferido, dispuesto fuera o dentro del plano, de modo preferido fuera del plano sobre el carbono quiral; y

R^N es H o un grupo alquilo C₁-C₃ el cual está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógeno (de modo preferido F);

i es 0 o 1, de modo preferido 1;

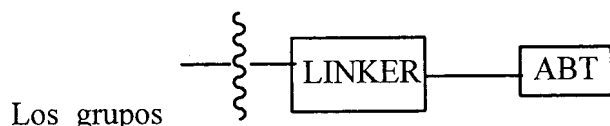
m es 1, 2, 3, 4 o 5, de modo preferido 1, 2 o 3, de modo aún más preferido 1; y

Cada n es de modo independiente 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6, de modo preferido 0, 1, 2 o 3, o

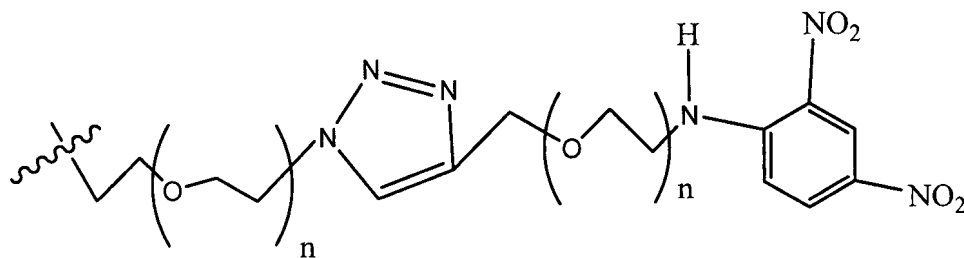
000009

una sal farmacéuticamente aceptable, enantiomero, solvato o polimorfo del mismo.

Los compuestos bifuncionales preferidos para ser usados en la presente invención incluyen a aquellos en donde R^Y es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido a menos que se describa de otra manera en el presente documento, de modo preferido un fenilo opcionalmente sustituido (de forma especial un alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, metilalcohol), naftilo, piridilo (grupo 2-, 3- o 4-piridilo), tiazolilo (2-, 4- o 5-tiazol), isotiazolilo, oxazolilo (2-, 4- o 5-oxazol), isoxazolilo, furanilo (2- o 3-furan) o tiofenilo (2- o 3-tiofeno). El grupo R^Y está de forma preferida sustituido con un grupo $-NH-$, $-NHCO-$, $-O-$, $-CH_2-$, $-S-$ o $-NHC(O)NH-$ el cual enlaza al grupo R^Y (de modo preferido como un grupo arilo o heteroarilo) al grupo enlazador. R^N es de modo preferido H, X_2 es de modo preferido H o OCH_3 ; X_3 es de modo preferido H, OCH_3 o CH_3 ; Y_3 es H o CH_3 (racémico o enantiomérico); i es de forma preferida 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiomero, solvato o polimorfo del mismo. Los grupos arilo preferidos incluyen a los grupos que aparecen en la Tabla 1, descrito abajo en el presente documento y que incluyen al grupo fenilo, o-, m-, o p-toluilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, naftilo (de modo preferido 1- o 2-), o-, m- o p-fenol, 3,5-dihidroxiifenilo, o-, m- o p-hidroximetilfenilo o un grupo 2-, 3-, o 4-piridilo.



compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ser representados mediante la estructura química (la cual incluye una molécula conectora de triazol):



En donde cada n es de modo independiente 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6, de modo preferido 0, 1, 2 o 3.

Otros grupos enlazadores y ABT pueden ser usados, tal como se describe en la especificación anterior y en los ejemplos.

En un aspecto adicional de la invención, una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto bifuncional tal como se ha descrito

000010

arriba, opcionalmente y de modo preferido en combinación con un transportador farmacéuticamente aceptable, aditivo o excipiente. En aspectos alternativos, las composiciones farmacéuticas de combinación comprenden una cantidad efectiva de un compuesto bifuncional tal como se ha descrito en la presente, en combinación con al menos un agente adicional el cual es usado para el tratamiento del VIH.

En un aspecto adicional de la invención, los compuestos de acuerdo con la presente invención son usados para tratar y/o reducir la probabilidad de una infección por VIH o un efecto secundario del VIH (tal como el SIDA, ARC y estados o condiciones relacionados con la enfermedad, los cuales se presentan de forma secundaria a la infección por VIH) en un paciente. El método de tratamiento y/o reducción de la probabilidad de una infección por VIH o efecto secundario de un cáncer de VIH, comprende la administración a un paciente en necesidad de una cantidad efectiva de un compuesto bifuncional, tal como se describió en la presente, en combinación con un transportador farmacéuticamente aceptable, aditivo o excipiente, opcionalmente en combinación adicional con al menos un agente adicional, el cual es efectivo para el tratamiento y/o la reducción de la probabilidad de una infección por VIH, o uno o más de sus condiciones o efectos secundarios.

La presente invención también se refiere a los casos en los cuales la destrucción de las células CD4, las cuales están infectadas con VIH (Las células CD4 VIH+), puede ser útil para inhibir que la infección latente por VIH se convierta en activa. En este aspecto de la invención, la destrucción de las células CD4 VIH+ en un paciente VIH positivo puede ser usado para inhibir o para, de forma más completa, erradicar una infección por VIH y/o reducir la probabilidad de la ocurrencia o recurrencia del VIH en un paciente que es VIH positivo.

La presente invención también se refiere a un método de enlazamiento y eliminación del VIH en un paciente, que comprende la administración a un paciente infectado con VIH, de una cantidad efectiva de un compuesto bifuncional tal como se ha descrito en la presente.

De este modo, la presente invención muestra moléculas bifuncionales únicas, no-peptídicas, las cuales pueden ejercer su acción, a través de los mecanismos bifuncionales especificados arriba, en el tratamiento del VIH.

El descubrimiento de que los virus pueden ejercer tropismo celular y tisular mediante su unión a sitios altamente específicos sobre los receptores de la membrana

celular a alentado a los investigadores en el pasado a buscar agentes los cuales puedan unirse a los sitios de los receptores virales de las membranas celulares, previniendo de este modo la unión de un virus específico a estas células.

Específicamente, el VIH ha mostrado ser capaz de enlazarse a una molécula de superficie conocida como el receptor CD4 o T4, el cual está presente sobre varias células susceptibles a la infección por VIH, incluyendo linfocitos T y macrófagos. La unión ocurre mediante la proteína de envoltura del VIH gp120.

En un objetivo de la presente invención el proporcionar compuestos bifuncionales que puedan ser capaces de aliviar los síntomas del SIDA mediante la unión de una molécula bifuncional, la cual tiene un primer extremos para la unión a la proteína de envoltura gp120, donde la molécula bifuncional tiene un tiene un segundo extremo de reclutamiento de anticuerpo, el cual atrae anticuerpos que ya se encuentran circulando en el cuerpo, para formar un complejo ternario entre los anticuerpos anti-DNP y el gp120 y/o células que expresan gp120, los anticuerpos atacan el VIH enlazado por la molécula bifuncional. Estas moléculas bifuncionales (termino que también incluye a las multifuncionales) son denominadas de forma genérica en el presente documento como "Moléculas Reclutadoras de Anticuerpos Mejoradas que direccionan contra el VIH" o "ARM-HII".

Las moléculas ARM-HII de la invención "bifuncionales" ya que ellas poseen al menos un extremo de unión a patógeno (PBT) y al menos un extremo de reclutamiento de anticuerpos (ABT) conectado mediante al menos un enlazador y una molécula conectora. El PBT está diseñado para enlazarse a la glicoproteína gp120 del VIH (gp120 sobre la membrana viral así como la gp120 dispuestas sobre las células infectadas). El ABT está diseñado para enlazarse y/o reclutar anticuerpos hacia el sitio de unión del compuesto bifuncional de acuerdo con la presente invención.

En una realización de la invención, una molécula bifuncional ARM-HI es descrita como una molécula que es capaz de redireccionar una población de anticuerpos anti-hapteno (por ejemplo, anti-dinitrofenil o anti-DNP), la cual representa una población de anticuerpos presente en altas concentraciones en el torrente sanguíneo humano ("anticuerpos endógenos"), hacia el producto del gen VIH gp120 Env. La Glicoproteína Env, un complejo entre gp120 y gp 41 de unión a membrana, es expresada sobre tanto la superficie del virus del VIH y las células infectadas con el virus del VIH virus, de forma especial a las células CD4. (Miranda. L. R.; Schaefer, B. C.; Kupfer. A.; Hu, Z. X.;

Franzusoff, A. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A, 2002, 99, 8031 - 8036). El componente gp120 de Env media el primer pasó en la entrada viral dentro de las células humanas mediante el enlace de la proteína CD4.

De acuerdo con la presente invención, se forma un complejo ternario entre los anticuerpos anti-hapteno (por ejemplo, DNP u otro hapteno), ARM-HI, y las células que expresan Env, las cuales median la destrucción dependiente del complemento de estas células. Además, desde que ARM-HI enlaza competitivamente gp120 con CD4, este también inhibe la entrada de VIH vivo dentro de las células T humanas. De este modo, ARM-HI tiene la capacidad de interferir con la sobrevivencia del VIH a través de múltiples mecanismos complementarios, y puede también funcionar como un profiláctico.

Los compuestos ARM-HII de la invención son únicos en el hecho de que ellos representan una estrategia anti-VIH basada en una molécula, que no es un péptido y/o proteína, para abordar el ciclo de vida del virus a través de mecanismos moleculares que se refuerzan mutuamente, que inhiben la entrada del virus mientras que apuntan a las células que expresan el Env para el reconocimiento inmune y la eliminación. En general, las moléculas ARM-HII tienen ciertas ventajas sobre las proteínas desde un punto de vista terapéutico debido a su baja susceptibilidad de inmunogenicidad, alta estabilidad metabólica, producción lista a gran escala, y relativamente bajo costo. Las terapias basadas en moléculas con capacidad de reclutar anticuerpos tales como el ARM-HII tienen beneficios adicionales sobre los enfoques de tratamiento disponibles contra el VIH. Por ejemplo, direccionando a las células infectadas con VIH y partículas de virus a los receptores Fcγ sobre las células presentadoras de oxígeno promoviendo la presentación de antígenos virales sobre las proteínas del MHC y contribuyendo a una inmunidad contra el VIH de larga duración. (Véase Lu, Y.; You, F.; Vlahov, I.; Westrick, E.; Fan, M.; Low, P. S.; Leamon, C. P. Mol. Pharm. 2007, 4, 695-706, Rawool, D. B.; Bitsaktsis, C.; Li, Y.; Gosselin, D. R., Lin, Y.; Kurkure, N. Y.; Metzger, D. W.; Gosselin, E. J. J. Immunol, 2008, 180, 5548 - 5557) Críticamente, no se ha observado toxicidad no específica ya sea sobre la línea celular MT-2 o CHO en respuesta a las moléculas ARM-HI de la invención, limitando la posibilidad de encontrarse con efectos secundarios graves a partir del tratamiento con los mismos.

Además, debido a que los anticuerpos anti-hapteno (anti-DNP) ya se encuentran presentes en el torrente sanguíneo humano, no se requiere de una prevacunación para la actividad del ARM-HI. Asimismo, la unión de la molécula bifuncional a los anticuerpos podría prolongar su vida media plasmática, incrementando de este modo su efectividad.

(Véase Rader. C.; Sinha, S. C.; Popkov, M.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2003, 100, 5396 - 5400)

La determinación de los detalles moleculares que gobiernan las interacciones entre los anticuerpos ARM-HI, gp120, y anti-DNP ayudará a la optimización de los esfuerzos así como también a la evaluación de esta estrategia en modelos biológicos más complejos de la infección por VIH.

Como se ha establecido anteriormente, la invención está dirigida a moléculas "bifuncionales", en donde las moléculas inventivas son "bifuncionales" y ellas poseen un extremo de unión a patógeno (PBT) y un extremo de reclutamiento de anticuerpos (ABT) conectado mediante a enlazador. El PBT está diseñado para enlazarse a la glicoproteína gp120 del VIH (gp120 se expresa sobre la membrana viral, así como las células infectadas que expresan gp120). El ABT está diseñado para enlazarse a anticuerpos y entonces redireccionar anticuerpos endógenos y por ello la respuesta inmune al patógeno. La formación de un complejo ternario entre estas moléculas, los anticuerpos, y el principal patógeno, conlleva a una citotoxicidad dirigida a través de varios mecanismos que incluyen la citotoxicidad dependiente de anticuerpo (ADCC), o la citotoxicidad dependiente de complemento (CDC).

La presente invención está dirigida a composiciones farmacéuticas que comprende las moléculas bifuncionales anteriormente descritas que pueden inhibir la entrada del VIH dentro de una célula diana, mientras que al mismo tiempo reclutan anticuerpos para atacar al VIH o a una célula infectada por el VIH, en un transportador farmacéuticamente aceptable. Como un aspecto de la invención, de este modo, nosotros proporcionamos una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la molécula bifuncional de la invención en asociación con un transportador farmacéuticamente aceptable o excipiente, adaptado para el uso en medicamentos para humanos o fines veterinarios. Tales composiciones pueden ser presentadas para su uso de forma convencional en mezcla con uno o más excipientes o transportadores fisiológicamente aceptables. Las composiciones pueden además contener de modo opcional uno o más de otros agentes terapéuticos los cuales pueden, si se desea, ser un agente antiviral diferente.

Los compuestos de la molécula bifuncional de acuerdo con la invención pueden ser formulados para administración oral, bucal, nasal, parenteral, tópica o rectal, entre otros, tal como se ha descrito en la presente descripción.

En particular, los compuestos bifuncionales de acuerdo con la invención pueden ser formulados para inyección o para infusión y pueden ser presentadas en una forma de dosificación oral en ampollas o en envases de múltiples dosis con un preservante agregado. Las composiciones pueden tomar tales formas como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos lipídicos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en la forma de un polvo para reconstitución, antes de su uso, con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril, libre de pirógenos.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden también contener otros ingredientes activos tales como agentes antimicrobianos, o preservantes.

las composiciones pueden contener de 0.001 - 99% del material activo.

La invención además proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica, el cual comprende poner un compuesto de la molécula bifuncional de la invención en asociación con un excipiente o transportador farmacéuticamente aceptable.

Para la administración mediante inyección o infusión, las dosis y las concentraciones deseadas del fármaco de las composiciones farmacéuticas reveladas pueden variar dependiendo del uso particular, condición del paciente, edad, tolerancia al fármaco, etc., tal como podrá ser comprendido por aquellas personas versadas en el campo. Consecuentemente, La determinación de una dosis o ruta apropiada de administración se encuentra dentro de las prácticas de una persona normalmente versada en la materia, y los compuestos pueden ser ciertamente formulados sin un gran entrenamiento en la administración para el tratamiento a seres humanos, por ejemplo, usando protocolos estándares y bien conocidos de dosis respuesta.

La cantidad de compuesto en una composición farmacéutica de la presente invención que puede ser combinada con materiales transportadores para producir una sola forma de dosificación variará dependiendo del hospedero y de la enfermedad a ser tratada, y el modo particular de administración. De modo preferido, las composiciones deben ser formuladas para contener entre aproximadamente 0.05 miligramos a aproximadamente 750 miligramos o más, de modo aún más preferido aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 600 miligramos, y de modo aún más preferido aproximadamente 10 miligramos a aproximadamente 500 miligramos de ingrediente activo, sólo o en

000015

combinación con al menos otro compuesto ARM-HI el cual puede ser usado para tratar la infección por VIH o un efecto secundario o condición del mismo.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 ilustra los efectos de los compuestos bifuncionales ARM-HI en la formación de un complejo ternario entre gp120 y un anticuerpo.

La Fig. 2 ilustra el mecanismo de acción dual que es mostrado por las moléculas bifuncionales de la presente invención.

La Fig. 3 muestra el esquema 1, que proporciona la vía de síntesis del compuesto 2, presentado en los ejemplos de la presente solicitud.

La Fig. 4 muestra el esquema 2, que proporciona la vía de síntesis del compuesto 9, presentado en los ejemplos de la presente solicitud.

La Fig. 5 muestra el esquema 3, la cual proporciona la ruta general de síntesis para los análogos de los compuestos de acuerdo con la presente invención.

La Fig. 6 muestra los cuatro compuestos que han sido evaluados en un ensayo de inhibición viral y los compara con la inhibición, en el mismo ensayo, con un compuesto bifuncional (C5-furan) de acuerdo con la presente invención, el mismo que también se presenta en la Fig. 6.

Descripción detallada de la invención

Los siguientes términos son usados para describir la presente invención. En los casos en los cuales un término no es definido de modo específico en el presente documento, el significado de dicho término es que el que tiene en el campo técnico de la invención, el cual que es conocido por cualquier persona versada en la materia y que es usado en el contexto para describir la presente invención.

Cuando se proporciona un rango de valores, se entiende que este comprende cada uno de los valores intermedio, hasta la decimal de la unidad del límite inferior a menos que el contexto claramente indique lo contrario (tal como en el caso de un grupo que contiene un número de átomos de carbono, en cuyo caso cada número de átomos de carbono cae dentro del rango que es proporcionado), entre el límite superior e inferior de tal rango y cualquier otro establecido o valor intermedio en el cual el rango establecido se encuentra comprendido dentro de la invención. Los límites inferior y superior de estos rangos más pequeños pueden de forma independiente estar incluidos en los rangos más pequeños comprendidos en la invención, con la condición de que se excluya de forma específica

000016

cualquier límite en el rango establecido. Cuando el rango establecido incluya uno o ambos límites, o rangos que excluyan alguno de los dos de aquellos límites, se considerará que los límites excluidos estarán también incluidos en la invención.

El término "compuesto", tal como es usado aquí, a menos que se indique de otro modo, se refiere a cualquier compuesto químico específico revelado aquí e incluye tautómeros, regioisómeros, isómeros geométricos, y cuando sea aplicable, isómeros ópticos (enantiómeros) del mismo, así como también las sales farmacéuticamente aceptables y derivados (incluyendo las formas de profármaco) del mismo. Dentro de su uso en el contexto, el término compuesto generalmente se refiere a un sólo compuesto, pero también puede incluir otros compuestos tales como estereoisómeros, regioisómeros y/o isómeros ópticos (incluyendo a las mezclas racémicas) así como también enantiómeros específicos o mezclas enantioméricamente enriquecidas de los compuestos revelados. El término también se refiere, dentro del contexto, a las formas de profármacos de compuestos, los cuales han sido modificados para facilitar la administración y el envío de los compuestos a el sitio de su actividad. Se debe notar que en la descripción de los compuestos de la invención, se describen, entre otros, numerosos sustituyentes, enlazadores y moléculas conectoras y variables asociadas con el mismo. Es entendido por aquellas personas normalmente versadas en la materia que las moléculas que son descritas en la presente solicitud son compuestos estables tal como se describen de forma general a continuación.

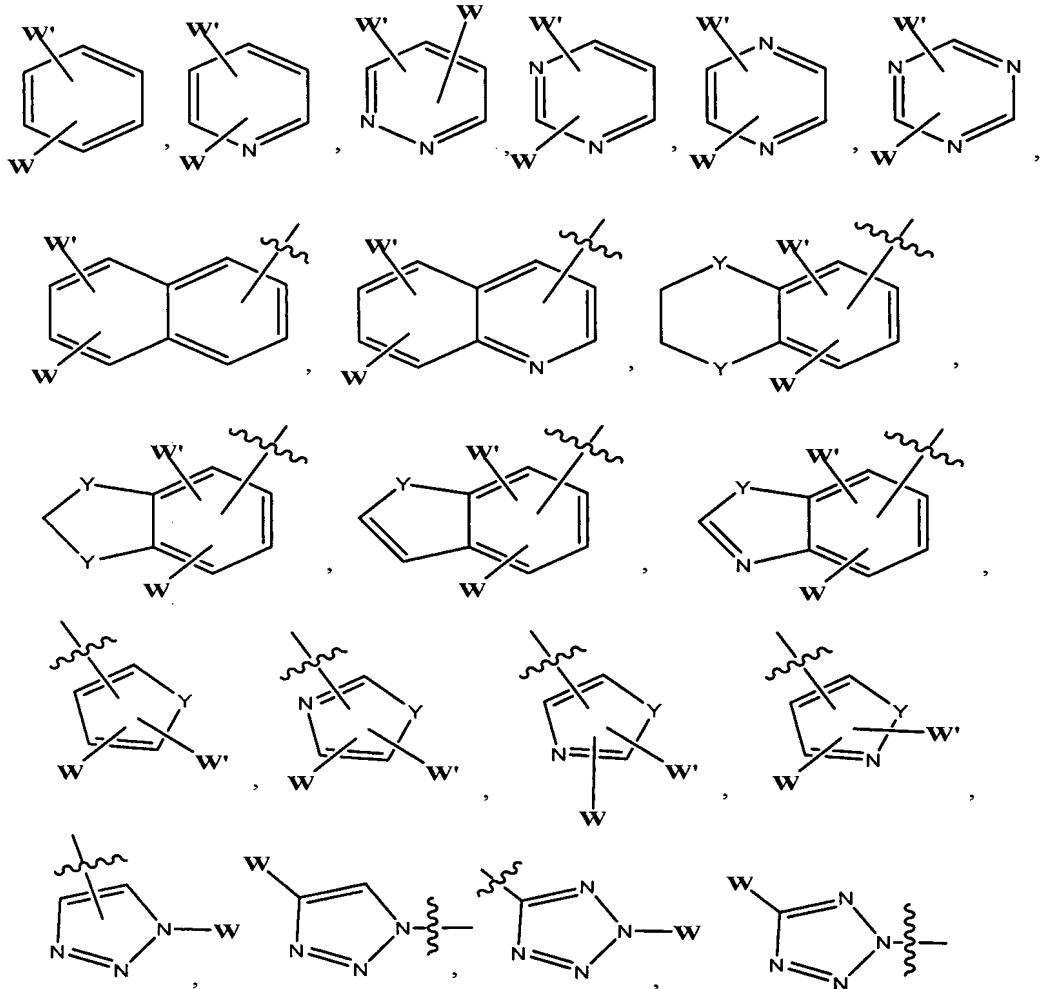
"Alquilo" se refiere a un radical monovalente totalmente saturado que contiene carbono e hidrógeno, el cual puede ser de cadena cíclica, ramificada o lineal. Ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, n-butilo, sec-butilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, isopropilo, 2-metilpropilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentiletilo, ciclohexiloetilo y ciclohexilo, entre otros. Los grupos alquilo preferidos son alquilo C₁-C₆ o grupo alquilo C₁-C₃.

"Ariilo" o "aromático", en el contexto de la invención, se refiere a un radical aromático monovalente sustituido (tal como se ha descrito en el presente descripción) o insustituído que tiene un solo anillo (*por ejemplo*, benceno o fenilo) o anillos condensados (*por ejemplo*, naftilo, antraceno, fenantreno, etc.) y pueden estar enlazados al compuesto de acuerdo con la presente invención a cualquier posición estable disponible sobre el anillo(s) o cuando se indica de otro modo en la estructura química presentada. Otros ejemplos de grupos ariilo, en el contexto de la invención, pueden incluir sistemas de anillos heterocíclicos aromáticos, grupos "heteroarilo" que tienen uno o más átomos de nitrógeno,

oxígeno, o azufre en el anillo (monocíclico) tal como imidazol, furilo, pirrol, furanilo, tieno, tiazol, piridina, pirimidina, pirazina, triazol, oxazol o sistemas de anillos fusionados tales como indol, quinolina, etc., entre otros, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos tal como se ha descrito arriba. Entre los grupos heteroarilo, los cuales pueden haber sido mencionados se incluye a los grupos heteroarilo que contienen nitrógeno tales como el pirrol, piridina, piridona, piridazina, pirimidina, pirazina, pirazol, imidazol, triazol, triazina, tetrazol, indol, isoindol, indolizina, purina, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolizina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, imidazopiridina, imidazotriazina, pirazinopiridazina, acridina, fenantridina, carbazol, carbazolina, perimidina, fenantrolina, fenaceno, oxadiazol, benzimidazol, pirrolopiridina, pirrolopirimidina y piridopirimidina; heterociclos aromáticos que contienen azufre tales como el tiofeno y benzotiofeno; heterociclos aromáticos que contienen oxígeno tales como el furano, pirano, ciclopentapirano, benzofurano y isobenzofurano; y heterociclos aromáticos que comprenden 2 o más hetero átomos seleccionados a partir del grupo que consiste de nitrógeno, azufre y oxígeno, tales como el tiazol, tiadizol, isotiazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiadiazol, fenotiazina, isoxazol, furazan, fenoxazina, pirazoloxazol, imidazotiazol, tienofurano, fuopirrol, piridoxazina, fuopiridina, fuopirimidina, tienopirimidina y oxazol, entre otros.

Grupos arilo y heteroarilo alternativos de acuerdo con la presente invención incluyen de modo preferido, por ejemplo, fenilo, naftilo, piridilo (grupos 2-, 3- o 4-piridilo), tiazolilo (2-, 4- o 5- tiazol), isotiazolilo, oxazolilo (2-, 4- o 5- oxazol), isoxazolilo, furanilo (2- o 3- furano) o tiofenilo (2- o 3- tiofeno). Los grupos arilo y heteroarilo monocíclicos y bicíclicos son tal y como se han descrito en el presente descripción.

En realizaciones alternativas, los grupos heteroarilo preferidos son grupos arilo o heteroarilo de 5- o 6- miembros de acuerdo con la estructura química:



En donde W es H, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nCOOH$, alquilo C_1-C_6 ,

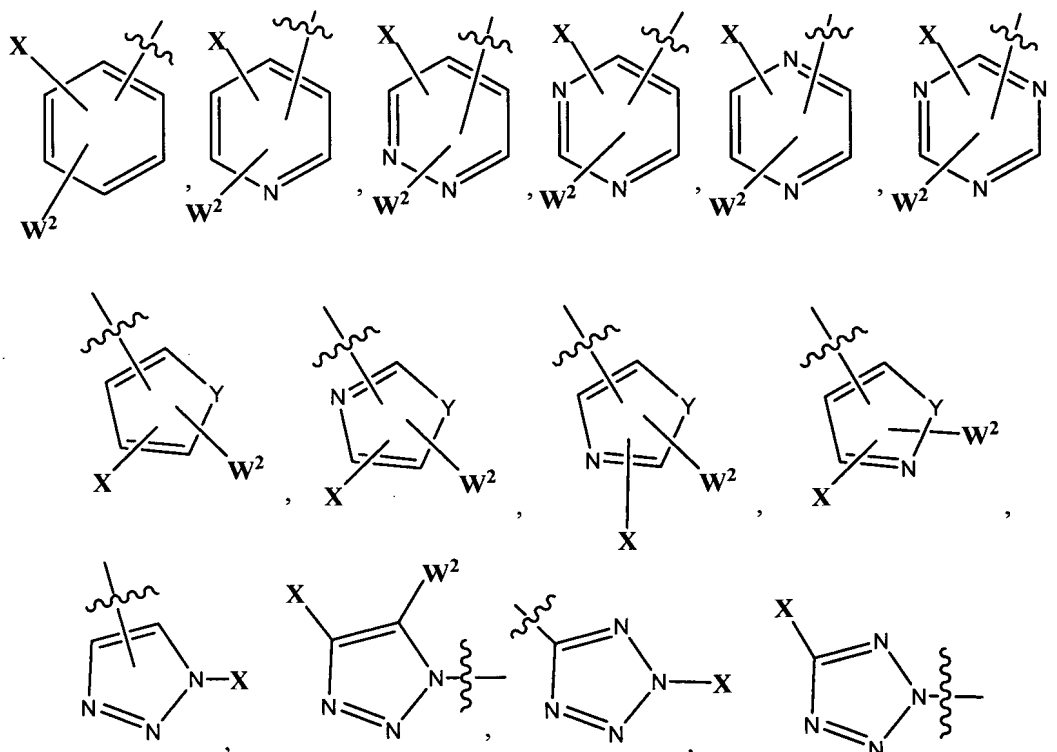
$-(CH_2)_nO-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-(CH_2)_nC(O)-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-(CH_2)_nNHC(O)-R_1$, $-(CH_2)_nC(O)-NR_1R_2$, $-(CH_2O)_nOH$, $-(CH_2O)_nCOOH$, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2O)_nO-(\text{alquilo } C_1-C_6)$,

$-(CH_2O)_nC(O)-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-(CH_2O)_nNHC(O)-R_1$, $-(CH_2O)_nC(O)-NR_1R_2, NO_2, CN$, halógeno (F, Cl, Br, I, de modo preferido F o Cl) o un grupo arilo o heteroarilo monocíclico el cual a su vez está opcionalmente sustituido (especialmente un grupo benzoilo o bencilo opcionalmente sustituido);

W' es H, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nCOOH$, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_nO-(\text{alquilo } C_1-C_6)$ o halógeno (de modo preferido F o Cl); y

Y es O, S o N-R, en donde R es H o un grupo alquilo C_1-C_3 .

En aún otra realización, los grupos arilo o heteroarilo preferidos incluyen a aquellos que están sustituidos de acuerdo con las estructura químicas siguientes:



En donde W^2 es H, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nCOOH$, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_nO-$ (alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_nC(O)-$ (alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_nNHC(O)-R_1$, $-(CH_2)_nC(O)-NR_1R_2$, $-(CH_2O)_nOH$, $-(CH_2O)_nCOOH$, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2O)_nO-$ (alquilo C_1-C_6), $-(CH_2O)_nC(O)-$ (alquilo C_1-C_6), $-(CH_2O)_nNHC(O)-R_1$, $-(CH_2O)_nC(O)-NR_1R_2$, NO_2 , CN o halógeno (de modo preferido F o Cl);

X es un grupo $-NH-$, $-NHC(O)-$, $-O-$, $-(CH_2)_m-$, $-S-$, $-S(O)-$, SO_2- o $-NH-C(O)-NH-$; e

Y es O, S o N-R, en donde R es H o un grupo alquilo C_1-C_3 .

El término "sustituido" se entenderá como una sustitución en una posición de carbono (o nitrógeno) dentro del contexto, hidroxilo, carboxilo, ciano ($C\equiv N$), nitro (NO_2), halógeno (de modo preferido, 1, 2 o 3 halógenos, de forma especial sobre un alquilo, de forma especial un grupo metilo tal como un trifluorometilo), grupo alquilo (de modo preferido, C_1-C_{10} , de modo preferido más preferido, C_1-C_6), arilo (de forma especial fenilo y fenilo sustituido por ejemplo bencilo o benzoilo), grupo alcoxi (de modo preferido, alquilo C_1-C_6 o arilo, incluyendo fenilo y fenilo sustituido), ester (de modo preferido, alquilo C_1-C_6 o arilo) incluyendo esteres alquilenos (de tal modo que la unión es sobre el grupo alquileno, en vez que en la función ester, la cual está de forma preferida sustituida con un alquilo C_1-C_6 o grupo arilo), de modo preferido, alquilo C_1-C_6 o arilo, halógeno (de modo preferido, F o Cl), nitro o amina (incluyendo un alquilenamino cíclico, que además incluye un alquil C_1-C_6 -amina o dialquil C_1-C_6 -amina, en donde los grupos alquilo pueden estar sustituidos con uno o dos grupos hidroxilo), amido, el cual está de modo preferido sustituido con uno o

dos grupos alquilo C_1-C_6 (incluyendo una carboxamida, la cual está sustituida con uno o dos grupos alquilo C_1-C_6), alcohol (de modo preferido, alquilo C_1-C_6 o arilo), o ácido alcanoico (de modo preferido, alquilo C_1-C_6 o arilo). El término “sustituido”, también significará dentro de su contexto de uso, alquilo, alcoxi, halógeno, amido, carboxamido, ceto, carboxi, ester, ceto, nitro, ciano y amina (de forma especial incluye mono- o di- alquil C_1-C_6 – aminas sustituidas, las cuales pueden estar opcionalmente sustituidas con uno o dos grupos hidroxilo). En ciertas realizaciones los sustituyentes preferidos incluirán por ejemplo, $-NH-$, $-NHC(O)-$, $-O-$, $-(CH_2)_m-$ (m y n son al menos 1 tal como se ha descrito en la presente descripción), $-S-$, $-S(O)-$, SO_2- o $-NH-C(O)-NH-$, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nCOOH$, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_nO-$ (alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_nC(O)-$ (alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_nNHC(O)-R_1$, $-(CH_2)_nC(O)-NR_1R_2$, $-(CH_2O)_nOH$, $-(CH_2O)_nCOOH$, alquilo C_1-C_6 , $-(OCH_2)_nO-$ (alquilo C_1-C_6), $-(OCH_2)_nC(O)-$ (alquilo C_1-C_6), $-(OCH_2)_nNHC(O)-R_1$, $-(CH_2O)_nC(O)-NR_1R_2$, NO_2 , CN o halógeno (F, Cl, Br, I, de modo preferido F o Cl), dependiendo del contexto de uso del sustituyente.

Cualquier posición adecuada en un compuesto de acuerdo con la presente invención puede ser sustituida en la presente invención, pero no en más de 3, de modo aún más preferido en no más de 2 sustituyentes (en algunos casos sólo 1 o no tiene sustituyentes) presentes sobre un anillo. De modo preferido, el término “no sustituido” significará sustituido con uno o más átomos de H.

El término “paciente” o “sujeto” es usado a través de la especificación, dentro del contexto de la invención, para describir un animal, generalmente un mamífero y de modo preferido un humano, a quien se le proporciona tratamiento, incluyendo tratamiento profiláctico (profilaxis), con las composiciones de acuerdo con la presente invención. Para el tratamiento de aquellos estados de infección, condiciones o enfermedades, las cuales son específicas para un animal específico tal como un paciente humano o un paciente de un género particular, tal como un paciente humano varón, el término paciente se refiere a tal animal específico. Los compuestos de acuerdo con la presente invención son útiles para el tratamiento y/o reducción de la probabilidad de infección por VIH o los efectos secundarios de la infección por VIH, de forma especial incluyendo al SIDA y/o ARC.

El término “efectivo” es usado aquí, a menos que se indique de otro modo, para describir una cantidad de un compuesto o composición la cual, en el contexto de la invención, es usada para producir o ejercer un resultado previsto, si tal resultado se refiere a la inhibición de los efectos de un tóxico sobre un sujeto o el tratamiento de un sujeto en relación a condiciones secundarias, estados de enfermedad o manifestaciones de exposición a los tóxicos tal como se ha descrito en el presente descripción. Este término

subsume todos los otros términos tales como cantidad efectiva o concentración efectiva (incluyendo el término “efectiva terapéuticamente”) los cuales son descritos en la presente solicitud.

Los términos “tratar”, “tratamiento”, y “tratado”, etc., tal como son usados aquí, se refieren a cualquier acción que proporcione un beneficio a un paciente en riesgo por la Infección por VIH o que tiene una infección por VIH, incluyendo la mejora en la condición a través de la disminución o la supresión de los títulos de VIH o al menos un síntoma del VIH, la prevención o el retraso de la progresión de la enfermedad, la prevención o el retraso de la aparición de los estados de enfermedad o condiciones que ocurran de modo secundario al VIH, incluyendo SIDA o ARC, entre otros. El término tratamiento, tal como es usado aquí, comprende tanto tratamiento profiláctico como terapéutico. El término “profiláctico” cuando es usado, significa el reducir la probabilidad de la ocurrencia o la severidad de una ocurrencia dentro del contexto del tratamiento del VIH, tal como anteriormente se ha descrito en la presente descripción.

El término “virus de la inmunodeficiencia humana” o “VIH” es usado para describir al Virus de la Inmunodeficiencia Humana 1 y 2 (VIH-1 y VIH-2), cuyo crecimiento o replicación puede ser inhibido o cuyo estado de enfermedad puede ser tratado con uno o más métodos de acuerdo con la presente invención. Los virus que pueden ser tratados de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, los Virus de la Inmunodeficiencia Humana 1 y 2 (VIH-1 y VIH-2), entre otros. El término VIH incluye cepas mutantes del VIH incluyendo “resistentes a los fármacos” o cepas del virus del VIH “resistentes a múltiples fármacos”, los cuales han mutado para ser resistentes a uno o más agentes anti-VIH clínicamente aprobados, incluyendo, en particular, cepas de VIH las cuales son resistentes a uno o más compuesto NRTI y/o compuestos NNRTI. Ejemplos de cepas resistentes a los fármacos, las cuales pueden ser tratadas de modo efectivo usando los compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen los siguientes, entre otros: (definidos por su mutación en la transcriptasa reversa o RT)- XXBRU, K65R, Y115F, F116Y, Q151M, M184V, L74V, V75T, 4XZT, T215Y, K103N, T215Y/M184V, 5705-72, 488-101, C910-6, LA1M184V, G910-6 L100I, K101E, K103N, V106A, D110E, V179D, Y181C, D185E, D186E, Y188H, G190E, E138K, M41L, D67N, K70R, T215Y/F, K219Q/E, Y181C, K103N, L100I, Y188C/H, entre otros, incluyendo las aisladas VIH-1 JR-FL, ADA, HXBc2, SF162 y BaL, entre otros.

Los términos “ARC” y “SIDA” se refieren a síndromes del sistema inmune causados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, el cual está caracterizado por la

susceptibilidad a ciertas enfermedades y a los conteos de células T. los cuales se encuentran disminuidos en comparación a los conteos normales. La progresión del VIH se da con la progresión de la severidad de la enfermedad desde la Categoría 1 (Enfermedad asintomática del VIH) a la Categoría 2 (ARC), a la Categoría 3 (SIDA).

Una infección por VIH de categoría 1 está caracterizada por que el paciente o sujeto se vuelve VIH positivo, asintomático (sin síntomas) y nunca tiene menos que 500 células CD4. Si el paciente tiene alguna de las enfermedades listadas como SIDA definidas para las categorías 2 (ARC) o 3 (SIDA), entonces el paciente ya no está en esta categoría. Si el conteo de células T del paciente ha caído por debajo de 500, entonces el paciente es considerado ya sea en la Categoría 2 (ARC) o Categoría 3 (SIDA).

Una infección de categoría 2 (ARC) está caracterizada por los siguientes criterios: Las células T del paciente han disminuido por debajo de 500 pero nunca por debajo de 200, y el paciente *nunca* tiene o ha tenido alguna enfermedad asociada a la Categoría 3 (tal como se indica abajo) pero este tiene al menos uno de las siguientes enfermedades definidas --

Angiomatosis bacilar

Candidiasis, orofaríngea (candidiasis)

Candidiasis, vulvovaginal; persistente, frecuente, o con pobre respuesta a la terapia

Displasia cervical (moderada o severa)/carcinoma cervical in situ

Síntomas generales, tales como fiebre (38.5 C) o diarrea con una duración mayor a 1 mes

Leucoplasia vellosa, oral

Herpes zoster (herpes), que involucre al menos dos episodios distintos o más de un dermatoma

Purpura trombocitopénica idiopática

Listeriosis

Enfermedad inflamatoria pélvica, en particular si se encuentra complicada por absceso tubo-ovárico

Neuropatía periférica

De acuerdo con el gobierno de los Estados Unidos, en el ARC de Categoría, el sistema inmune muestra algunos síntomas de daño pero estos no ponen en riesgo la vida.

Una infección de Categoría 3 (SIDA) está caracterizada por los siguientes criterios:
Las células T han disminuido por debajo de 200 o el paciente tiene al menos una de las siguientes enfermedades definidas --

- Toxoplasmosis cerebral
- Candidiasis de bronqueos, tráquea, o pulmones
- Candidiasis, esofágica
- Cáncer cervical , invasivo**
- Coccidioidomicosis, diseminada o extrapulmonar
- Criptococcosis, extrapulmonar
- Criptosporidiosis, intestinal crónica (con una duración mayor a 1 mes)
- Enfermedad por citomegalovirus (en cualquier lugar diferente al hígado, bazo, o nodos)
- Retinitis por citomegalovirus (con pérdida de visión)
- Encefalopatía, relacionada con el VIH
- Herpes simple: ulcera(s) crónica(s) (con una duración de más de 1 mes); o bronquitis, pneumonitis, o esofagitis
- Histoplasmosis, diseminada o extrapulmonar
- Isosporiasis, intestinal crónica (con una duración de más de 1 mes)
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma, de Burkitt (o un término equivalente)
- Linfoma, inmunoblastico (o un término equivalente)
- Linfoma, primario, de cerebro
- Mycobacterium avium complex o M. kansasii, diseminada o extrapulmonar
- Mycobacterium tuberculosis, en cualquier sitio (pulmonar** o extrapulmonar)
- Mycobacterium, otras especies o especies no definidas, diseminada o extrapulmonar
- Pneumocystis carinii, neumonía
- Pneumonia, recurrente
- Leucoencefalopatía progresiva multifocal
- Septicemia por Salmonella septicemia, recurrente
- Síndrome de Wasting causado por el VIH

El término “coadministración” o “terapia de combinación” significa que al menos dos compuestos o composiciones son administrados al paciente al mismo tiempo, de tal modo que las cantidades efectivas o concentraciones de cada uno de los dos o más compuestos puedan ser encontradas en el paciente en un momento determinado. Aunque los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ser coadministrados a un

paciente al mismo tiempo, el término abarca tanto la administración de dos o más agentes al mismo tiempo o en momentos diferentes, con la condición de que concentraciones efectivas de todos los compuestos o composiciones co-administradas sean encontradas en el sujeto en un momento determinado. En ciertos aspectos preferidos de la presente invención, uno o más de los compuestos bifuncionales ARM-HI descritos arriba, son co-administrados en combinación con al menos un agente adicional anti-VIH tal como se ha descrito en el presente descripción en un conjunto para el tratamiento de la infección por VIH. En particular, como un aspecto preferido de la invención, la co-administración de compuestos resulta en una terapia con una actividad sinérgica anti-VIH.

El término "agente adicional anti-VIH" significa un agente tradicional anti-VIH (es decir, un compuesto que no es bifuncional ARM-HI, tal como se ha descrito en el presente descripción), el cual pueden ser co-coadministrados a un paciente junto con los compuestos ARM-HI de acuerdo con la presente invención para el tratamiento de un paciente frente al VIH. Tales compuestos incluyen, por ejemplo, agentes tales como los nucleosidos inhibidores de la transcriptasa reversa (NRTI), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa, inhibidores de proteasa e inhibidores de fusión. Ejemplos de compuestos incluyen, por ejemplo, Amprenivir, Abacavir, Acemannan, Aciclovir, AD-439, AD-519, Adefovir dipivoxil, Interferon Alfa, Ansamycin, 097, AR 177, Beta-fluoro-ddA, BMS-232623 (CGP-73547), BMS-234475 (CGP-61755), CI-1012, Cidofovir, Sulfato de Curdlan, Globina inmune para el Citomegalovirus, Ganciclovir, Dideoxiinosine, DMP-450, Efavirenz (DMP-266), EL10, Famciclovir, FTC, GS 840, HBY097, Hipericina, Interferon Recombinante Humano Beta, Interferon alfa-n3, Indinavir, ISIS-2922, KNI-272, Lamivudina (3TC), Lobucavir, Nelfinavir, Nevirapin, Novapren, Octapeptide de Secuencia del péptido T, Fosfonoformato de trisodio, PNU-140690, Probucol, RBC-CD4, Ritonavir, Saquinavir, Valaciclovir, Virazole Ribavirin, VX-478, Zalcitabine, Zidovudin (AZT), Tenofovir sal de diisopropil fumarato, Combivir, Succinato de abacavir, T-20, AS-101, Bropirimina, CL246, EL10, FP-21399, Interferon Gama, Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos Macrófagos (GM-CSF), Partícula Nuclear Inmunoestimulante del VIH, Interleuquina-2 (IL-2), Inmunoglobulina Intravenosa, IMREG-1, IMREG-2, Inmunotiol Dietilo Ditio Carbamato, Interferon alfa-2, Metionina-Encefalina, MTP-PE (Muramil-Tripéptido), Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (GCSF), Remune, rCD4 (CD4-IgG recombinante soluble humana), rCD4-IgG Híbridos, Recombinante Soluble Humana CD4, Interferon Alfa 2a, SK&F1-6528, T4 Soluble, Timopentina, Factor de Necrosis Tumoral (TNF), AK602, Alovudina, Amdoxovir, AMD070, Atazanavir (Reyataz), AVX754 (apricitabina), Bevirimat, BI-201, BMS-378806, BMS-488043, BMS-707035, C31G, Carbopol 974P, Calanolida A, Carragenano, Sulfato de celulosa,

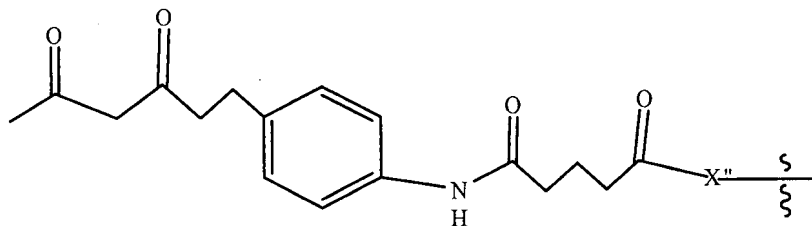
Cianovirin-N, Darunavir, Delavirdina, Didanosina (Videx), Efavirenz, Elvucitabin, Emtricitabin, Fosamprenavir (Lexiva), Fozivudin tidoxil, GS 9137, GSK-873,140 (aplaviroc), GSK- 364735, GW640385 (brecanavir), HG0004, HGTV43, INCB9471, KP-1461, Lopinavir, Mifepriston (VGX410), MK-0518, PPL-100, PRO 140, PRO 542, PRO 2000, Racivir, SCH-D (vicriviroc), SP01A, SPL7013, TAK-652, Tipranavir (Aptivus), TNX-355, TMC125 (etravirina), UC-781, UK-427,857 (Maraviroc), Ácido valproico, VRX496, Zalcitabina, Valganciclovir, Clindamicina con Primaquina, Pastilla de Fluconazol, Pastilla de Nistatin, Eflornitina, Pentamidina, Isetionato, Trimetoprim, Trimetoprim/sulfa, Piritrexim, Pentamidina isetionato, Spiramicina, Intraconazol-R51211, Trimetrexato, Daunorubicin, Eritropoyetina Recombinante Humana, Hormona de Crecimiento Recombinante Humana, Acetato de Megestrol, Testosterona, Aldesleuquina (Proleuquina), Anfotericina B, Azithromicina (Zithromax), Hidroxiapatita de calcio, Doxorubicina, Dronabinol, Entecavir, Epoetina alfa, Etoposido, Fluconazol, Isoniazid, Itraconazol (Sporanox), Megestrol, Paclitaxel (Taxol), Peginterferon alfa-2, Poli-L-ácido láctico (Sculptra), Rifabutin (Micobutin), Rifampina, Somatropina y Sulfametoxazol/Trimetoprim. Los compuestos preferidos anti-VIH para ser usados en la presente invención incluyen, por ejemplo, 3TC (Lamivudina), AZT (Zidovudina), (-)-FTC, ddI (Didanosina), ddC (zalcitabina), abacavir (ABC), tenofovir (PMPA), D-D4FC (Reverset), D4T (Stavudina), Racivir, L-FddC, L-FD4C, NVP (Nevirapina), DLV (Delavirdina), EFV (Efavirenz), SQVM (Mesilato de Saquinavir), RTV (Ritonavir), IDV (Indinavir), SQV (Saquinavir), NFV (Nelfinavir), APV (Amprenavir), LPV (Lopinavir), inhibidores de fusión tal como el T20, entre otros, y mezclas de los mismo.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” es usado a través de la especificación para describir una forma de sal de uno o más de los compuestos, que son presentados en la especificación, y que son hechos para incrementar la solubilidad del compuesto en solución salina para administración parenteral o en los jugos gástricos del tracto gastrointestinal del paciente con el fin de promover la disolución y la biodisponibilidad de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas a partir de ácidos y bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables que incluyen a todos aquellos derivados de metales alcalinos tales como el potasio y sodio, metales alcalino térreos tales como el calcio, magnesio y sales de amonio, entre muchos otros ácidos bien conocidos en el arte farmacéutico. Las sales de sodio y potasio pueden ser particularmente preferidas como sales de neutralización de composiciones que contienen ácido carboxílico de acuerdo con la presente invención. El término “sal” significa cualquier sal consistente con el uso de los compuestos de acuerdo con la presente invención. En los casos en donde los compuestos son usados en indicaciones farmacéuticas, incluyendo el tratamiento de

infección por VIH, el término “sal” significará una sal farmacéuticamente aceptable, consistente con el uso de los compuestos como agentes farmacéuticos.

El término “grupo terminal de enlace del anticuerpo”, “extremo de enlace del anticuerpo” o “grupo de unión del anticuerpo” (ABT dentro de la formula general de los compuestos de acuerdo con la presente invención) es usada para describir que una porción del compuesto bifuncional ARM-HI, de acuerdo con la presente invención, comprende al menos una molécula pequeña o hapteno el cual puede enlazar a los anticuerpos dentro del paciente. El término “hapteno” es usado para describir una molécula de peso molecular pequeño inorgánica u orgánica que por sí sola no es antigénica pero la cual cuando se encuentra enlazada a otra molécula, tal como una proteína transportadora (albumina, etc.) o en el caso de la presente invención, a un extremo de un anticuerpo, es antigénica; y un anticuerpo creado contra el hápteno (generalmente, el hapteno enlazado o formando un complejo con el transportador) reaccionará con el hapteno sólo. Debido a que, en la mayoría de los casos, los anticuerpos anti-hapteno (anti-DNP) ya se encuentran presentes en el torrente sanguíneo humano como anticuerpos endógenos, debido a que naturalmente ellos siempre aparecen frente a los haptenos endógenos (siempre presentes en los pacientes), no se requiere de una prevacunación para la actividad ARM-HI.

Se prefiere que el anticuerpo con unión terminal comprenda un hapteno el cual es reactivo con (se enlaza a) un anticuerpo endógeno que pre-existe en el paciente antes del inicio de la terapia con los compuestos de la presente invención y que no tenga que ser elevado de forma independiente como parte del régimen de tratamiento (por ejemplo, mediante vacunación u otro abordaje para potenciar la inmunogenicidad). De este modo, se prefieren los haptenos que comprenden un grupo di- o trinitro fenilo tal como se muestra a continuación, o un hapteno de digalactosa (Gal-Gal-Z, de modo preferido Gal-Gal-azúcar, de modo preferido Gal-Gal-Glu). Adicionalmente, un compuesto de acuerdo con la estructura general:



Donde X' es O, CH₂, NR¹, S; y

R¹ es H, un grupo alquilo C₁-C₃ o un grupo -C(O)(C₁-C₃);

Pueden ser usados como haptenos en la presente invención.

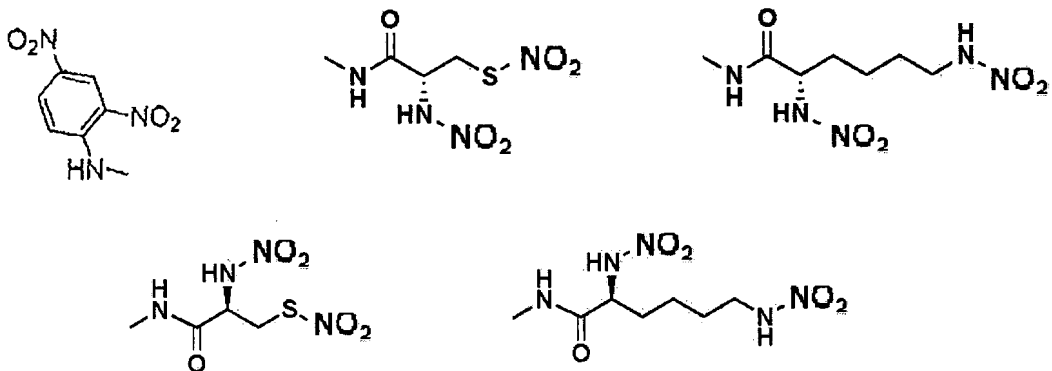
000027

Además, una estructura de acuerdo con la estructura química:

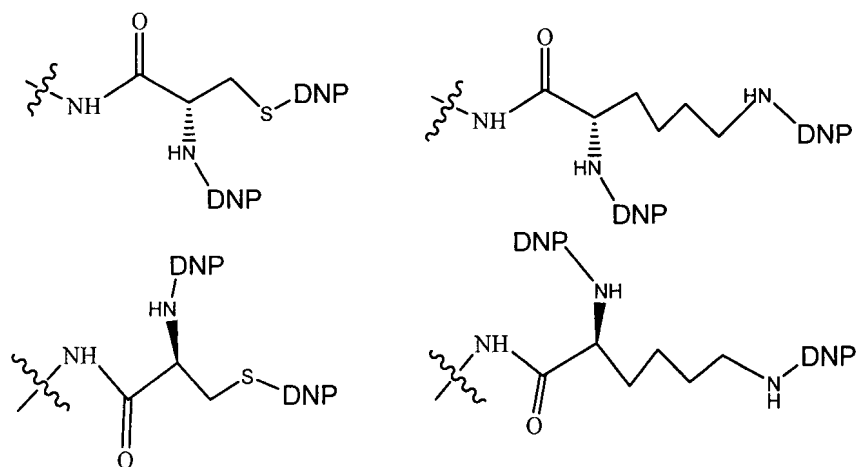


En donde X^b es un enlace, O, CH_2 , NR^1 o S; también puede ser usado como un hapteno (ABT) en la presente invención.

Otras estructuras ABT incluyen a las siguientes estructuras:

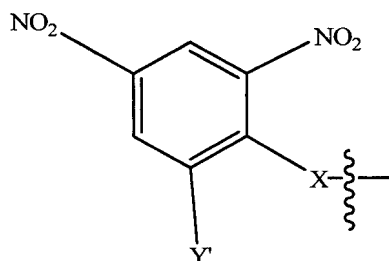


Cada una de las estructuras aminoácidas ABT antes mencionadas, pueden además estar sustituidas con un grupo dinitrofenil por medio de un grupo X, por ejemplo, CH_2- , sulfoxido, sulfona, etc. Los grupos tales como los que se han descrito en la presente descripción se proporcionan en las siguientes estructuras ABT:



En las estructuras anteriores en cada una de las moléculas (con excepción del primero, en el cual DNP es amino), DNP puede estar enlazado a la estructura en donde el NO_2 está enlazado.

El grupo hapteno di- o trinitro fenilo (ABT) para ser usado en la presente invención (se prefiere el hapteno Dinitrofenil o DNP) puede ser representado por la siguiente formula:

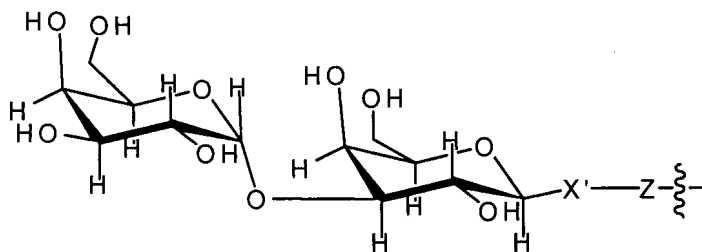


En donde Y' es H o NO_2 (de modo preferido H);

X es O, CH_2 , NR^1 , $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}$, $-\text{OS}(\text{O})_2$, o $\text{OS}(\text{O})_2\text{O}$; y

R^1 es H, un grupo alquilo C_1 - C_3 , o un grupo $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_3)$.

El hapteno (Gal-Gal-Z) está representado por la formula química:



En donde X' es CH_2 , O, $\text{N-R}^{1'}$, o S, de modo preferido O;

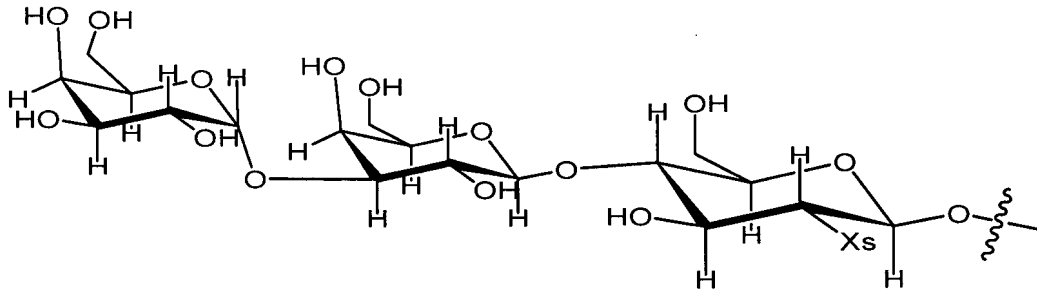
$\text{R}^{1'}$ es H o C_1 - C_3 alquilo; y

Z es un enlace, un monosacárido, disacárido, oligosacárido, glicoproteína o glicolípido, de modo preferido un grupo de azúcar, de modo aún más preferido un grupo azúcar seleccionado a partir de monosacáridos, incluyendo aldosas y cetosas, y disacáridos, incluyendo aquellos disacáridos descritos en la presente descripción. Los monosacárido de tipo aldosas incluyen monosacáridos tales como la aldotriosa (D-gliceraldehído, entre otros), aldotetrosas (D-eritrosa y D-Treosa, entre otros), aldopentosas, (D-ribosa, D-arabinosa, D-xilosa, D-lixosa, entre otros), aldohexosas (D-alosa, D-altrosa, D-Glucosa, D-Manosa, D-glucosa, D-idosa, D-galactosa y D-Talosa, entre otros), y los monosacáridos de tipo cetosas incluyen monosacáridos tales como cetotriosa (dihidroxiacetona, entre otros), cetotetrosa (D-eritrolusa, entre otros), cetopentosa (D-ribulosa y D-xilulosa, entre otros), cetohehexosas (D-Psicon, D-Fructosa, D-Sorbosa, D-Tagatosa, entre otros), aminoazúcares,

que incluyen galactosaamina, ácido siálico, N-acetilglucosamina, entre otros y sulfoazúcares, que incluyen sulfoquinovosa, entre otros. Ejemplos de disacáridos los cuales pueden ser usados en la presente invención incluyen sucrosa (la cual puede tener la glucosa opcionalmente N-acetilado), lactosa (la cual puede tener la galactosa y/o la glucosa opcionalmente N-acetilado), maltosa (la cual puede tener uno o ambos de los residuos de glucosa opcionalmente N-acetilado), trehalosa (la cual puede tener uno o ambos de los residuos de glucosa opcionalmente N-acetilado), celobiosa (la cual puede tener uno o ambos de los residuos de glucosa opcionalmente N-acetilado), kojibiosa (la cual puede tener uno o ambos de los residuos de glucosa opcionalmente N-acetilado), nigerosa (la cual puede tener uno o ambos de los residuos de glucosa opcionalmente N-acetilado), isomaltosa (la cual puede tener uno o ambos de los residuos de glucosa opcionalmente N-acetilado), β,β -trehalosa (la cual puede tener uno o ambos de los residuos de glucosa opcionalmente N-acetilado), soforosa (la cual puede tener uno o ambos de los residuos de glucosa opcionalmente N-acetilado), laminaribiosa (la cual puede tener uno o ambos de los residuos de glucosa opcionalmente N-acetilado), gentiobiosa (la cual puede tener uno o ambos de los residuos de glucosa opcionalmente N-acetilado), turanosa (la cual puede tener el residuo de glucosa opcionalmente N-acetilado), maltulosa (la cual puede tener el residuo de glucosa opcionalmente N-acetilado), palatinosa (la cual puede tener el residuo de glucosa opcionalmente N-acetilado), gentiobiluosa (la cual puede tener el residuo de glucosa opcionalmente N-acetilado), manobiosa, melibiosa (la cual puede tener el residuo de glucosa y/o el residuo de galactosa opcionalmente N-acetilado), melibiulosa (la cual puede tener el residuo de galactosa opcionalmente N-acetilado), rutinosa, (la cual puede tener el residuo de glucosa opcionalmente N-acetilado), rutinulosa y xylobiosa, entre otros. Los oligosacáridos para ser usados en la presente invención tales como Z pueden incluir cualquier azúcar de tres o más (hasta aproximadamente 100) unidades individuales de azúcares (sacárido) tal como se ha descrito arriba (es decir, cualquiera de uno o más unidades de sacárido descritos anteriormente, en cualquier orden, de forma especial incluyendo unidades de glucosa y/o galactosa tal como se ha señalado anteriormente), o por ejemplo, fructo-oligosacáridos, galactooligosacáridos y manan-oligosacáridos en el rango desde 3 a aproximadamente 15 unidades de azúcar. Las glicoproteínas para ser usadas en la presente invención incluyen, por ejemplo, glicoproteínas N-glicosiladas y O-glicosiladas, incluyendo a las mucinas, colágenos, de transferencia, ceruloplasmina, proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), enzimas, lectinas y selectinas, calnexina, calreticulina, y glicoproteínas integrinas IIb/IIa, entre otros. Glicolípidos para ser usados en la presente invención incluyen, por ejemplo, gliceroglicolípidos (galactolípidos, sulfolípidos), glicoesfingolípidos, tales como cerebrosidos, galactocerebrosidos,

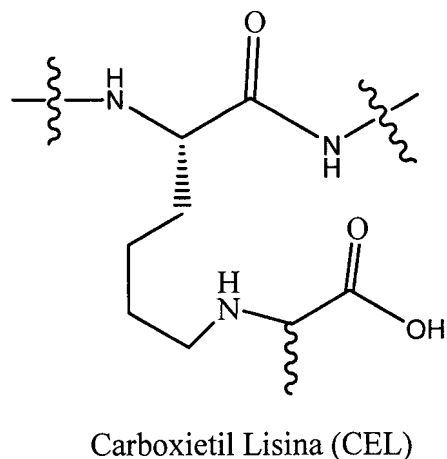
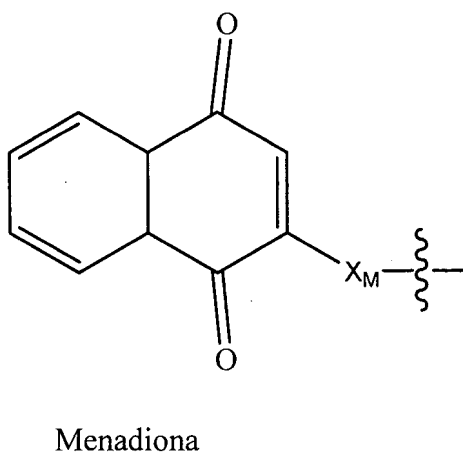
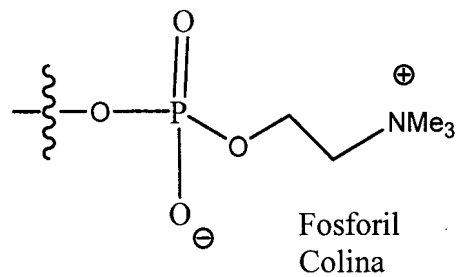
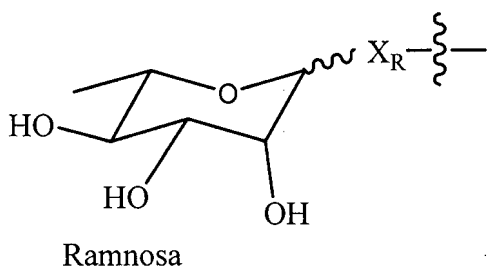
glucocerebrosidos, gangliosidos, globosidos, sulfatidos, glicosfingolípidos y glicocalix, entre otros.

De modo preferido, Z es un enlace (uniendo un disacárido Gal-Gal a un enlazador o molécula conectora) o una glucosa o glucosamina (de forma especial N-acetilglucosamina). Cabe destacar que Z está enlazado al residuo de galactosa a través de un grupo hidroxilo o un grupo amino sobre la galactosa de Gal-Gal, de modo preferido un grupo hidroxilo. Un hapteno preferido es Gal-Gal-Glu el cual está representado por la estructura:



En donde Xs es OH o NHAc.

Otros grupos ABT incluyen, por ejemplo, los siguientes grupos:



En donde X_R es O o S; y

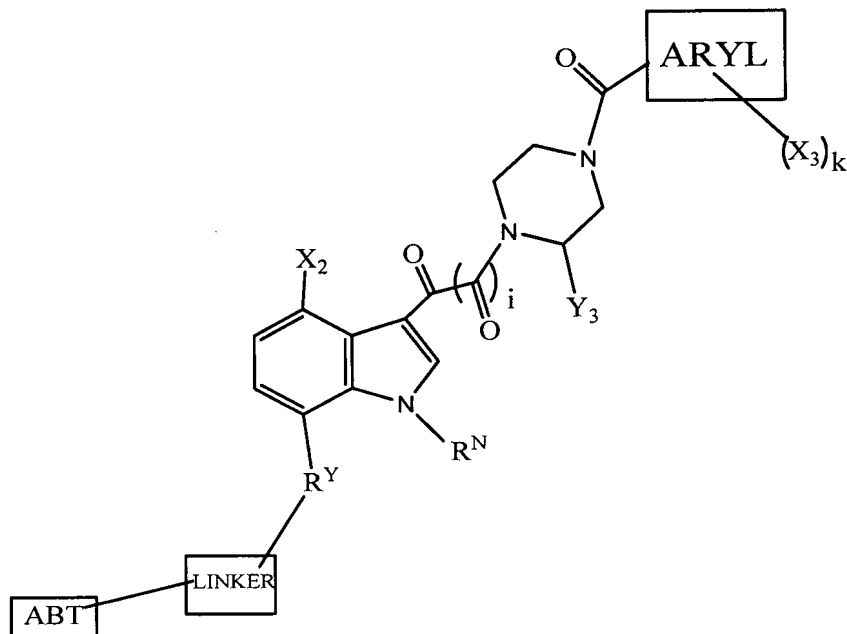
X_M es O o S.

000031

Cabe destacar que en el grupo ABT carboxietil lisina ya sea uno, dos o los tres grupos de nitrógeno pueden ser enlazados a la porción remanente de la molécula a través del enlazador o uno o ambos de los grupos de nitrógeno remanentes puede ser sustituido con un dinitrofenilo a través de un grupo X tal como se ha descrito en el presente descripción.

El término “extremo de unión a patógeno” o “grupo terminal de unión a patógeno” (“PBT”) es usado para describir que la porción de un compuesto difuncional ARM-HI de acuerdo con la presente invención, la cual comprende al menos una pequeña molécula o estructura que es capaz de unirse específicamente a una proteínas de envoltura gp120 sobre el virus del VIH o a la superficie celular de una célula CD4 la cual está infectada con el virus del VIH (VIH+) en dicho paciente.

Los grupos PBT (es decir, los grupos químicos conectados a enlazadores y ABT en el compuesto químico bifuncional de abajo) para ser usados en la presente invención incluyen a aquellos compuestos bifuncionales que se encuentran comprendidos dentro de la siguiente estructura química:



Donde ABT es un extremo de unión a anticuerpo (grupo) que comprende un hapteno, el cual es capaz de unirse a un anticuerpo presente en un paciente (de modo preferido un grupo DNP);

LINKER es una molécula enlazadora, la cual enlaza químicamente el ABT al R^Y o directamente el grupo indol al átomo de carbono al cual R^Y está unido y el cual

opcionalmente incluye un conector CT, el cual pueden ser un enlace o una molécula conectora;

ARYL

es un grupo aromático o heteroaromático, de modo preferido un grupo monocíclico o bicíclico aromático o heteroaromático;

R^Y está ausente o es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido o O, $(CH_2)_j$, NR^1 , -S-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, S(O), S(O)₂, -S(O)₂O, -OS(O)₂, o OS(O)₂O; X_2 es H, - $(CH_2)_n$ OH, $-(CH_2)_n$ COOH, alquilo C₁-C₆, $-(CH_2)_n$ O-(alquilo C₁-C₆), $-(CH_2)_n$ C(O)-(alquilo C₁-C₆), $-(CH_2)_n$ NHC(O)-R₁, $-(CH_2)_n$ C(O)-NR₁R₂, $-(CH_2O)_n$ OH, $-(CH_2O)_n$ COOH, alquilo C₁-C₆, $-(CH_2O)_n$ O-(alquilo C₁-C₆), $-(CH_2O)_n$ C(O)-(alquilo C₁-C₆), $-(CH_2O)_n$ NHC(O)-R₁, $-(CH_2O)_n$ C(O)-NR₁R₂, NO₂, CN o halógeno (F, Cl, Br, I, de modo preferido F o Cl); X_3 es H, $-(CH_2)_n$ OH, $-(CH_2)_n$ COOH, alquilo C₁-C₆, $-(CH_2)_n$ O-(alquilo C₁-C₆), $-(CH_2)_n$ C(O)-(alquilo C₁-C₆), $-(CH_2)_n$ NHC(O)-R₁, $-(CH_2)_n$ C(O)-NR₁R₂, $-(CH_2O)_n$ OH, $-(CH_2O)_n$ COOH, alquilo C₁-C₆, $-(CH_2O)_n$ O-(alquilo C₁-C₆), $-(CH_2O)_n$ C(O)-(alquilo C₁-C₆), $-(CH_2O)_n$ NHC(O)-R₁, $-(CH_2O)_n$ C(O)-NR₁R₂, NO₂, CN, halógeno (F, Cl, Br, I, de modo preferido F o Cl) o un grupo arilo o heteroarilo monocíclico el cual a su vez está opcionalmente sustituido;

R^1 es H o un grupo alquilo C₁-C₃;

R_1 y R_2 son cada uno de forma independiente H o un grupo alquilo C₁-C₆;

i es 0 o 1, de modo preferido 1;

j es 1, 2 o 3;

k es 0, 1, 2 o 3, de modo preferido 0, 1 o 2;

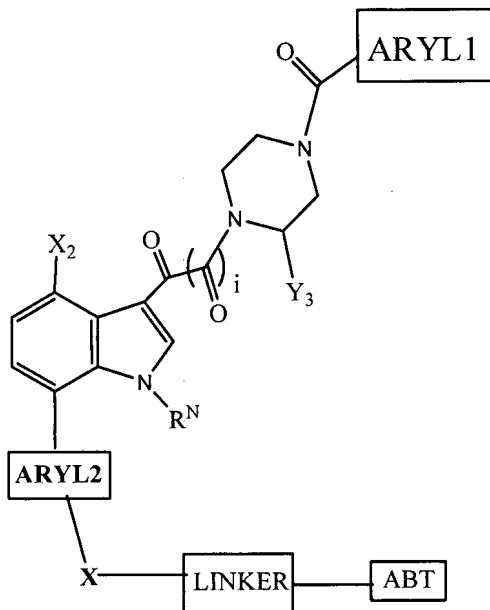
n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, de modo preferido 0 - 3;

Y_3 es H o un grupo alquilo C₁-C₃ (de modo preferido, dispuesto fuera o dentro del plano, de modo preferido fuera del plano sobre el carbono quiral; y

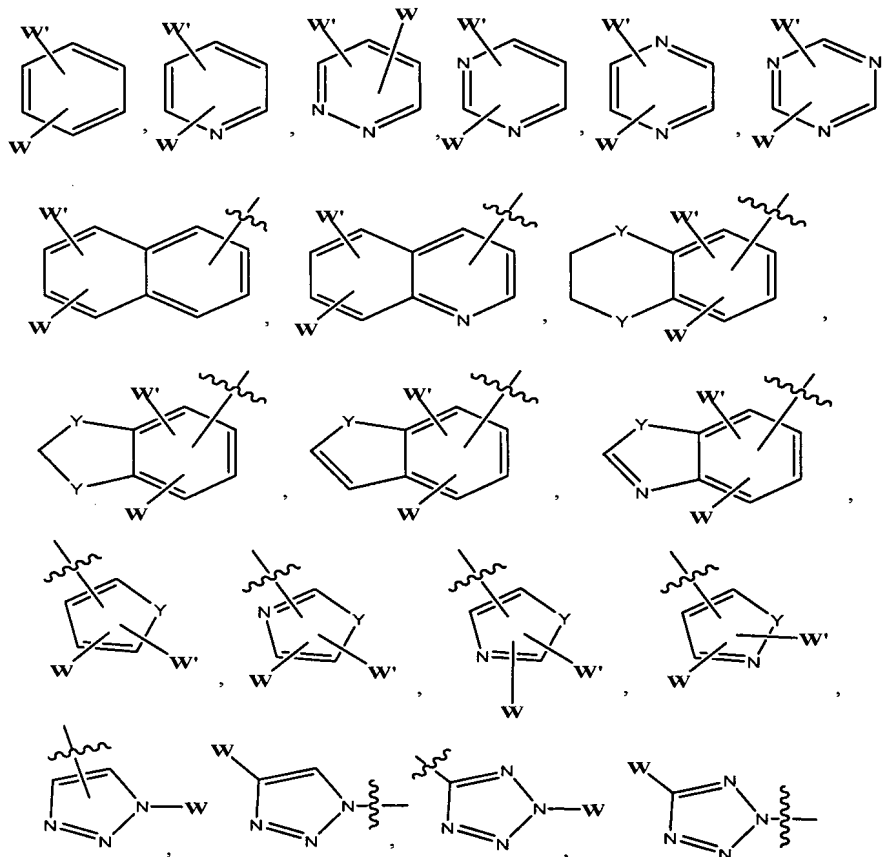
R^N es H un grupo alquilo C₁-C₃ el cual está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógeno (de modo preferido F)

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, solvato o polimorfo del mismo.

Los grupos PBT preferidos para ser usados en la presente invención incluyen aquellos (es decir, el grupo químico conectado al enlazador y grupo ABT de abajo – conectado a X) de acuerdo con la siguiente formula química:



En donde ARYL1 es un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico de acuerdo con la estructura química:

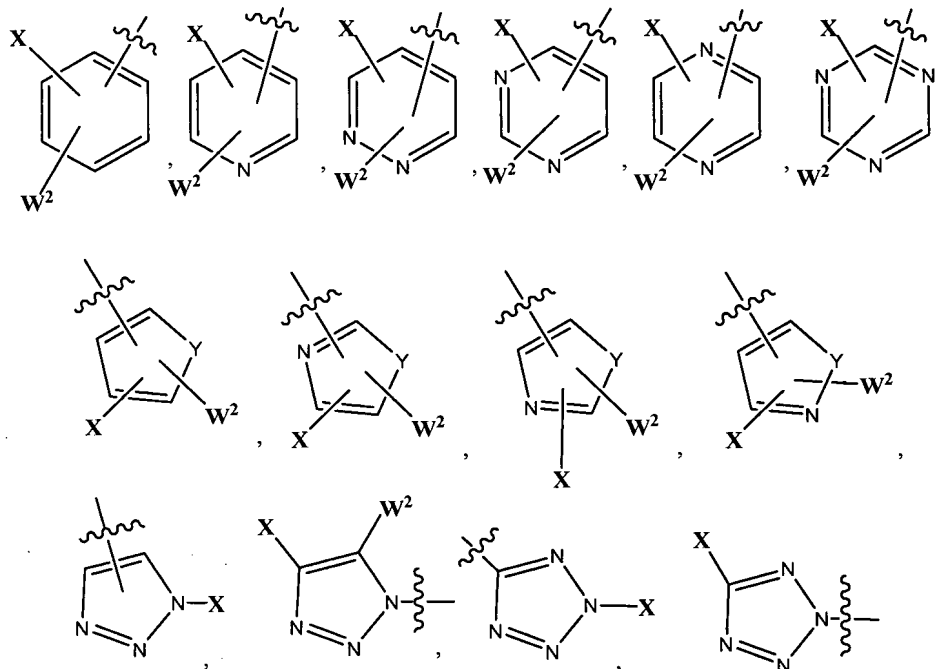


Donde W es H, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nCOOH$, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_nO-$ (alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_nC(O)-$ (alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_nNHC(O)-R_1$, $-(CH_2)_nC(O)-NR_1R_2$, $-(CH_2O)_nOH$, $-(CH_2O)_nCOOH$, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2O)_nO-$ (alquilo C_1-C_6), $-(CH_2O)_nC(O)-$ (alquilo C_1-C_6), $-(CH_2O)_nNHC(O)-R_1$, $-(CH_2O)_nC(O)-NR_1R_2$, NO_2 , CN, halógeno (F, Cl, Br, I, de modo preferido F o Cl) o un grupo arilo o heteroarilo monocíclico el cual a su vez está

opcionalmente sustituido (especialmente un grupo benzoilo o bencilo opcionalmente sustituido);

W' es H, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nCOOH$, alquilo C₁-C₆, $-(CH_2)_nO$ -(alquilo C₁-C₆) o halógeno (de modo preferido F o Cl);

ARYL2—X— ζ — es un grupo de acuerdo con la estructura química:



En donde W² es H, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nCOOH$, alquilo C₁-C₆, $-(CH_2)_nO$ -(alquilo C₁-C₆), $-(CH_2)_nC(O)$ -(alquilo C₁-C₆), $-(CH_2)_nNHC(O)-R_1$, $-(CH_2)_nC(O)-NR_1R_2$, $-(CH_2O)_nOH$, $-(CH_2O)_nCOOH$, alquilo C₁-C₆, $-(CH_2O)_nO$ -(alquilo C₁-C₆), $-(CH_2O)_nC(O)$ -(alquilo C₁-C₆), $-(CH_2O)_nNHC(O)-R_1$, $-(CH_2O)_nC(O)-NR_1R_2$, NO₂, CN o halógeno (de modo preferido F o Cl);

X es un grupo $-(CH_2)_nNH-$, $-(CH_2)_nNHC(O)-$, $-(CH_2)_nO-$, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_nS-$, $-(CH_2)_nS(O)-$,

$-(CH_2)_nSO_2-$ o $-(CH_2)_nNH-C(O)-NH-$ el cual enlaza el ARYL2 al enlazador;

Y es O, S o N-R en donde R es H un grupo alquilo C₁-C₃;

X₂ es H, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nCOOH$, alquilo C₁-C₆, $-(CH_2)_nO$ -(alquilo C₁-C₆), $-(CH_2)_nC(O)$ -(alquilo C₁-C₆), $-(CH_2)_nNHC(O)-R_1$, $-(CH_2)_nC(O)-NR_1R_2$, $-(CH_2O)_nOH$, $-(CH_2O)_nCOOH$, alquilo C₁-C₆, $-(CH_2O)_nO$ -(alquilo C₁-C₆), $-(CH_2O)_nC(O)$ -(Alquilo C₁-C₆), $-(CH_2O)_nNHC(O)-R_1$ o $-(CH_2O)_nC(O)-NR_1R_2$, NO₂;

R₁ y R₂ son cada uno de forma independiente H o un grupo alquilo C₁-C₆;

000035

Y_3 es H un grupo alquilo C_1-C_3 (de modo preferido, dispuesto fuera o dentro del plano, de modo preferido fuera del plano sobre el carbono quiral; y

R^N es H o un grupo alquilo C_1-C_3 el cual está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógeno (de modo preferido F);

i es 0 o 1, de modo preferido 1; y

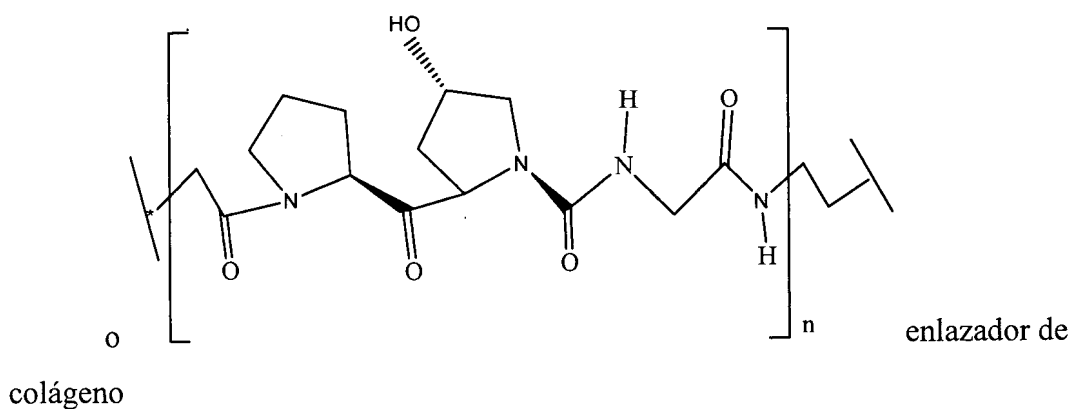
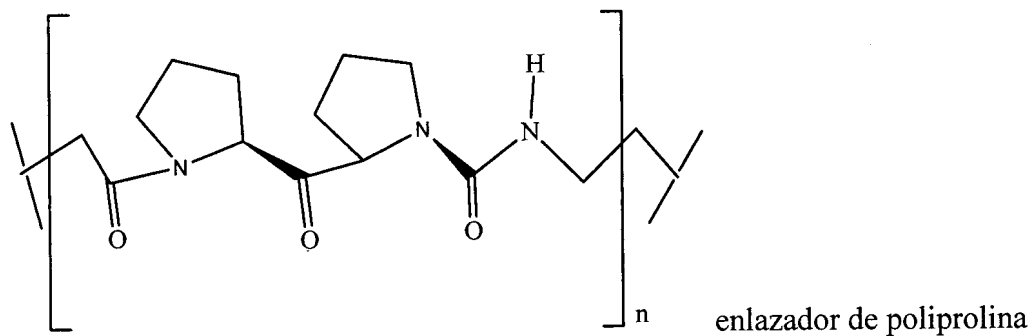
m es 1, 2, 3, 4 o 5, de modo preferido 1, 2 o 3, de modo aún más preferido 1; y

Cada n es de modo independiente 0, 1, 2 o 3, o

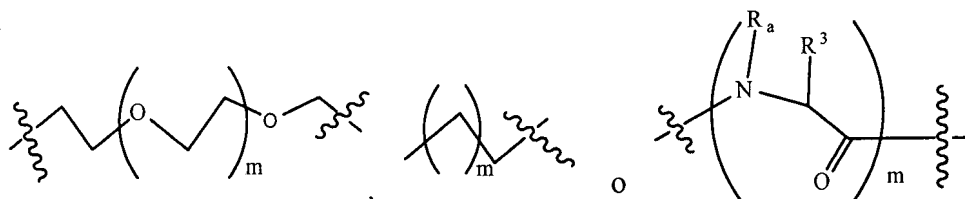
una sal farmacéuticamente aceptable, enantiomero, solvato o polimorfo del mismo.

El término “enlazador” se refiere a una entidad química que conecta un grupo de extremo de unión de anticuerpo (ABT) a un grupo de extremo de unión a patógeno (CBT), opcionalmente a través de un grupo conector (CT) a través de enlaces covalentes. El enlazador une las dos porciones activas de la molécula, que es el extremo de unión del anticuerpo (ABT) y el extremo de unión a patógeno (PBT) en el rango desde aproximadamente 5Å a aproximadamente 50Å o más de longitud, aproximadamente 6Å a aproximadamente 45Å de longitud, aproximadamente 7Å a aproximadamente 40Å de longitud, aproximadamente 8Å a aproximadamente 35Å de longitud, aproximadamente 9Å a aproximadamente 30Å de longitud, aproximadamente 10Å a aproximadamente 25Å de longitud, aproximadamente 7Å a aproximadamente 20 Å de longitud, aproximadamente 5Å a aproximadamente 16Å de longitud, aproximadamente 5Å a aproximadamente 15Å de longitud, aproximadamente 6Å a aproximadamente 14Å de longitud, aproximadamente 10Å a aproximadamente 20Å de longitud, aproximadamente 11Å a aproximadamente 25Å de longitud, etc. Los enlazadores que se encuentran basados en unidades de etilen glicol y están entre 4 y 14 unidades de glicol de longitud pueden ser preferidas. Mediante la disposición de un enlazador con una longitud tal como la que se ha descrito en la presente invención, el grupo ABT y el grupo PBT pueden ser situados de forma ventajosa aprovechando la actividad biológica de los compuestos de acuerdo con la presente invención, los cuales se enlazan a la proteína de envoltura del VIH gp120 (gp120) y atraen anticuerpos endógenos hacia el virus y/o células infectadas (por ejemplo, células CD4 infectadas por el VIH) a las cuales los compuestos se encuentran enlazados, resultando esto en una muerte dirigida y selectiva de aquellos virus y/o células. La selección de un componente enlazador se encuentra basada en sus propiedades documentadas de biocompatibilidad, solubilidad en medios acuosos y orgánicos, y a su baja inmunogenicidad/antigenicidad. Aunque varios enlazadores pueden ser usados de la manera tal como se ha descrito en la presente descripción, un enlazador basado en polietilen glicol (PEG) enlazado, polipropilen glicol enlazado, u oligomeros de polietilen glicol-co-polipropilen (de hasta aproximadamente 100 unidades, aproximadamente 1 a

100, aproximadamente 1 a 75, aproximadamente 1 a 60, aproximadamente 1 a 50, aproximadamente 1 a 35, aproximadamente 1 a 25, aproximadamente 1 a 20, aproximadamente 1 a 15, 2 a 10, aproximadamente 4 a 12, aproximadamente 1 a 8, 1 a 3, 1 a 4, 2 a 6, 1 a 5, etc.) pueden ser enlazadores preferidos debido a las características químicas y biológicas de estas moléculas. Se prefiere el uso de polietilen (PEG) enlazado. Enlazadores alternativos preferidos pueden incluir, por ejemplo, enlazadores de poliprolina y/o colágeno tal como se presenta a continuación (n es aproximadamente 1 a 100, aproximadamente 1 a 75, aproximadamente 1 a 60, aproximadamente 1 a 50, aproximadamente 1 a 45, aproximadamente 1 a 35, aproximadamente 1 a 25, aproximadamente 1 a 20, aproximadamente 1 a 15, 2 a 10, aproximadamente 4 a 12, aproximadamente 5 a 10, aproximadamente 4 a 6, aproximadamente 1 a 8, aproximadamente 1 a 6, aproximadamente 1 a 5, aproximadamente 1 a 4, aproximadamente 1 a 3, etc.).



Los enlazadores preferidos incluyen a aquellos de acuerdo con las estructura químicas siguientes:



O un enlazador polipropilen glicol o polipropilen-co-polietilen glicol que tiene entre 1 y 100 unidades de glicol;

En donde R_a es H, alquilo C_1-C_3 o alcohol o forma un anillo cíclico con R^3 (prolina) y R^3 es una cadena lateral derivada a partir de un amino ácido, el cual de modo preferido selecciona a partir del grupo que consiste de alanina (metilo), arginina (propileneguanidina), asparagina (metilenecarboxiamida), ácido aspártico (ácido etanoico), cisteína (tiol, di-tiol reducido u oxidado), glutamina (etilocarboxiamida), ácido glutámico (ácido propanoico), glicina (H), histidina (metileneimidazol), isoleucina (1-metilpropano), leucina (2-metilpropano), lisina (butilenamina), Metionina (etilmetiltioeter), fenilalanina (bencil), prolina (R^3 forma un anillo cíclico con R_a y el grupo nitrogenado adyacente para formar un grupo pirrolidina), hidroxiprolina, serina (metanol), treonina (etanol, 1-hidroxietano), triptofano (metileneindol), tirosina (metilen fenol) o valina (isopropilo);

m (dentro de este contexto) es un número entero desde 1 a 100, 1 a 75, 1 a 60, 1 a 55, 1 a 50, 1 a 45, 1 a 40, 2 a 35, 3 a 30, 1 a 15, 1 a 10, 1 a 8, 1 a 6, 1, 2, 3, 4 o 5;

n (dentro de este contexto) es un número entero desde aproximadamente 1 a 100, de aproximadamente 1 a 75, de aproximadamente 1 a 60, de aproximadamente 1 a 50, de aproximadamente 1 a 45, de aproximadamente 1 a 35, de aproximadamente 1 a 25, de aproximadamente 1 a 20, de aproximadamente 1 a 15, 2 a 10, de aproximadamente 4 a 12, de aproximadamente 5 a 10, de aproximadamente 4 a 6, de aproximadamente 1 a 8, de aproximadamente 1 a 6, de aproximadamente 1 a 5, de aproximadamente 1 a 4, de aproximadamente 1 a 3, etc.) o

Otro enlazador de acuerdo con la presente invención comprende un grupo enlazador polietilen glicol que contiene desde 1 a 1 a 100, 1 a 75, 1 a 60, 1 a 55, 1 a 50, 1 a 45, 1 a 40, 2 a 35, 3 a 30, 1 a 15, 1 a 10, 1 a 8, 1 a 6, 1, 2, 3, 4 o 5 unidades de etilen glicol, al cual se encuentra enlazado el grupo lisina (de modo preferido a su grupo de ácido carboxílico) el cual se une a uno o dos grupos DNP a la lisina en los grupo(s) amino de la lisina. Aún otro enlazador comprende enlazadores de residuos de aminoácidos (D o L) a los cuales están enlazados grupos ABT, en particular, DNP, entre otros en varios lugares sobre el residuo de amino ácido tal como se ha descrito en la presente descripción. En otra realización, tal como se ha descrito en la presente descripción, el amino ácido tiene cualquiera desde 1-15 grupos metileno que separan el grupo amino del grupo ácido que proporciona un enlazador al grupo ABT.

U otro enlazador está de acuerdo con la formula química:

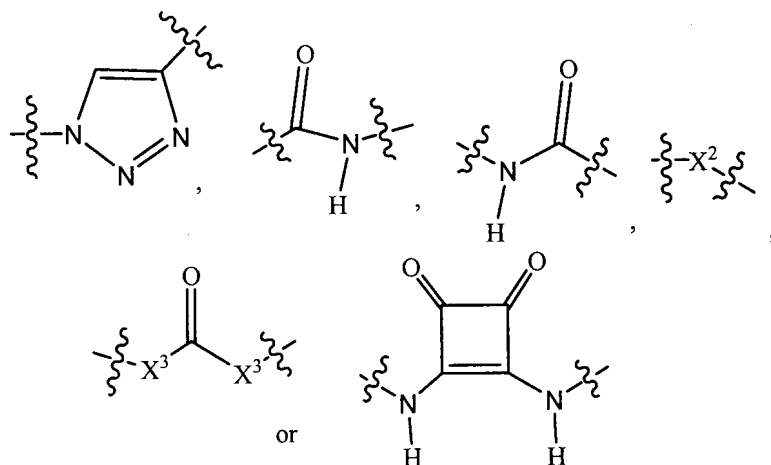
$$\begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{R}^2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \zeta(\text{CH}_2)_i \quad \text{wavy line} \end{array}, \quad \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{wavy line} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \zeta(\text{CH}_2)_i \quad \text{R}^2 \end{array}, \quad \text{---}(\text{CH}_2)_i\text{---}\equiv\text{---}\zeta\text{---} \quad \text{or} \quad \text{---Y---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C---Y---}$$
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---}(\text{CH}_2)_i\text{---Y---C---Y---}(\text{CH}_2)_i\text{---}; \\ \text{---}(\text{CH}_2)_{m'}\text{---}; \\ \left[\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---X}^1 \right]_j \end{array}$$

900639

El término “conector”, simbolizado en las formulas genéricas mediante [CT], es usado para describe un grupo químico el cual está incluido opcionalmente en los compuestos bifuncionales de acuerdo con la presente invención, el cual se forma a partir de la reacción producto de un enlazador ABT activado con un grupo PTB (el cual también está de modo preferido activado) o un grupo ABT con un enlazador-PTB activado tal como se ha descrito en el presente descripción. El grupo conector es la mayor parte de las veces un grupo resultante que se forma a partir de la condensación de dos o más fragmentos químicos separados, los cuales contienen grupos reactivos, los cuales pueden proporcionar grupos conectores, tales como los que se han descrito, para producir los compuestos bifuncionales o multifuncionales de acuerdo con la presente invención. Cabe destacar que un conector puede ser diferenciado de un enlazador en el hecho de que el conector es el resultado de un químico específico el cual es usado para proporcionar los compuestos bifuncionales de acuerdo con la presente invención en donde el producto de reacción de estos grupos resulta en un grupo conector identificable o parte de un grupo conector, el cual es distinguible del grupo enlazador, aunque en ciertos casos, este es incorporado dentro del grupo enlazador, tal como se ha descrito en la presente descripción. Cabe destacar también que un grupo conector puede ser enlazado a un número de enlazadores para proporcionar multifuncionabilidad (es decir, más de un grupo PBT y/o más más de un grupo ABT dentro de la misma molécula. Cabe señalar que puede existir algo de solapamiento entre la descripción del grupo conector y el grupo enlazador de tal modo que el grupo conector está actualmente incorporado o forma parte del enlazador, de forma especial con respecto a los grupos conectores más comunes tales como los grupos amida, oxígeno (éter), azufre (tioeter) o amina, grupos urea o grupos carbonato $-OC(O)O-$ tal como se han descrito en la presente descripción. Se debe señalar además que un conector (o enlazador) pueden ser conectado al ABT, al enlazador o PBT a las posiciones las cuales están representadas como enlazadas a otro grupo usando el símbolo  en donde dos o más de tales grupos están presentes en un enlazador o conector, cualquiera de un ABT, un enlazador o un PBT pueden estar enlazado a tal grupo. En donde el símbolo no es usado, el enlace puede ser a una o más de las posiciones de un grupo.

Grupos conectores comunes los cuales son usados en la presente invención incluyen los siguientes grupos químicos:

000040



En donde X^2 es O, S, NR^4 , $S(O)$, $S(O)_2$, $-S(O)_2O$, $-OS(O)_2$, o $OS(O)_2O$;

X^3 es O, S, NR^4 ; y

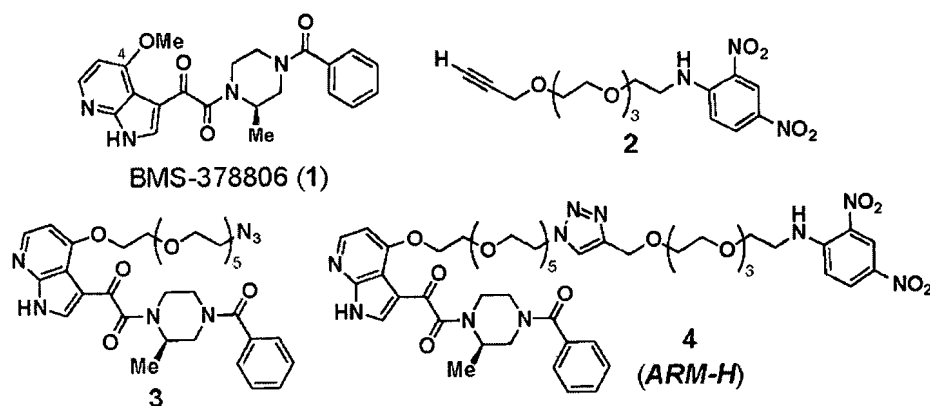
R^4 es H, un alquilo C_1 - C_3 o un grupo alcanol, o un grupo $-C(O)(C_1-C_3)$. El grupo triazol indicado arriba, es de preferencia un grupo conector.

Tal como se discutió anteriormente, cabe destacar que cada uno de los grupos anteriores pueden estar además enlazado a un grupo químico el cual se une a dos o más de los grupos conectores anteriores dentro de un conector multifuncional, proporcionando de este modo compuestos multifuncionales que comprenden más de un grupo ABT y/o PBT dentro del compuesto multifuncional.

El trabajo inicial realizador por inventores involucró la identificación de compuestos bifuncionales ARM-HI de acuerdo con la presente invención, comenzando con la pequeña molécula BMS-378806 (Formula 1, de abajo), (4-benzoil-1-(2-(4-metoxi-1H-pirrol(2,3-b) piridin-3-l)-1,2-dioxoetilo)-2-metil-, (2R)- piperazina, Número CAS 357263-13-9, MW 406), un inhibidor conocido de la interacción CD4-gp120. (Wang, et al. J. Med. Chem. 2003, 46, 4236 - 42396).

Se ha mostrado en la solicitud de patente internacional PCT/US2010/52344 (publicada como WO/2011/046946), la cual es incorporada a la presente mediante referencia, que fue posible derivatizar la Formula 1, en el átomo de carbono del grupo C4 metoxi, en el cual el átomo de carbono del grupo metoxi C4 puede ser reemplazado con varios sustituyentes voluminosos, (Wang, J, S.; Le, N.; Heredia, A. : Song, H. J.: Redfield, R.: Wang, L. X. Org. Biomol. Chem. 2005, 3, 1781-1786) de tal modo que se puede proporcionar un enlazador el cual puede atraer el DNP sin sacrificar la capacidad del compuesto de inhibir la entrada viral. Esta hipótesis estuvo sustentada mediante un análisis de un modelo de anclaje computacional publicado que sugiere que el grupo metoxi C4 en la

Formula 1 apunta a través del solvente en el complejo. Véase Kong. R.; Tan, J.; Ma, X.; Chen, W.; Wang. C.: Biochim. Biophys. Acta 2006, 1764. 766 - 7728.



De este modo, de acuerdo con la invención de PCT/US2010/52344 (publicada como WO/2011/046946), la Formula 1 fue rediseñada para incluir la capacidad de reclutar anticuerpos anti-DNP para partículas que expresan gp120-expressing (células infectadas o virus), incrementando la “visibilidad” de la combinación frente al sistema inmune humano. Consecuentemente, un ARM-HI de Fórmula 4 fue preparado a alto rendimiento (promedio de 38%) por medio de adición ácido-alcalina (Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. Angew. Chem., 1nt, Ed. 2002, 41, 2596-2599. Tornøe, C.; Christensen, C.; Meldal, M. J. Org. Chem. 2002, 67, 3057 - 3064) de los compuestos de la Formula 2 y Formula 3, los cuales fueron derivados a su vez a partir de intermediarios conocidos. Véase, Wang, T.; et al. J. Med. Chem. 2003, 46, 4236 - 4239.

Como se ha discutido anteriormente, los compuestos ARM-HI, incluyendo los compuestos de acuerdo con la presente invención, dirigidos al VIH mediante la inhibición de la entrada del virus mientras que apunta a las células que expresan Env para el reconocimiento inmune y la eliminación. (Véase La Fig. 1). Los compuestos establecidos en la solicitud PCT previa mostraron ser capaces de inhibir la unión de CD4 a la proteína gp120 de VIH-1 y dejando incapacitada la interacción CD4-gp120. Se confirmó que el ARM-HI tiene la capacidad de reclutar anticuerpos para gp120 tanto in vitro como en cultivo de tejidos. Los experimentos iniciales de ELISA demostraron un incremento dependiente de la concentración en la unión del anticuerpo anti-DNP al complejo ARM-

HI-gp120 pero no al gp120 sólo. De este modo, ARM-HI es capaz de conformar un complejo ternario que también incluye al gp120 y al anticuerpo anti-DNP.

También se confirmó el hecho de que la asociación ternaria puede formar un complejo celular medio, y que los compuestos bifuncionales ARM-H tienen la capacidad de reclutar anticuerpos anti-DNP para células de ovario de hámster chino que expresan VIH-Env- (células CHO-gp120). De este modo, los resultados presentados previamente en el PCT/US2010/52344 (publicado como WO/2011/046946) proporciona fuerte evidencia de que los agentes bifuncionales ARM-HI de la presente invención son capaces de reclutar anticuerpos anti-hapteno (por ejemplo, anti-DNP) para células que expresan la glicoproteína Env en una forma que depende de su unión simultánea tanto a gp120 y anticuerpos anti-DNP y que el complejo ternario formado a partir de anticuerpos anti-DNP, ARM-HI, y células vivas que expresan Env, lo cual activa las proteínas del complemento y media la muerte celular.

Notablemente, en ausencia de anticuerpos anti-DNP y complemento preservado en el suero (datos en verde), en células que carecen de la Glicoproteína Env (CHO-WT, datos en negro), o en presencia de un compuesto el cual carece de grupo DNP, no se observa muerte celular, lo que sugiere que la formación del complejo termolecular es necesario para la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) y que el ARM-HI no es por sí mismo tóxico a las células.

La presente invención toma un Nuevo enfoque y está dirigida al desarrollo de nuevas composiciones, las cuales reclutan anticuerpos anti-DNP y otros anticuerpos anti-hapteno, endógenos en la mayoría de pacientes, contra el VIH por medio de la unión a la proteína de envoltura gp120, lo cual adicionalmente previene que el VIH se enlace al CD4 y a las células T4, proporcionando nuevas composiciones y terapia para el tratamiento de la infección por VIH y los síntomas asociados con este. Los compuestos de la presente invención exhiben una actividad sustancialmente mejorada que los compuestos que son revelados en PCT/US2010/52344 (publicado como WO/2011/046946).

La siguiente descripción detallada establece el diseño y la síntesis de un número de pequeñas moléculas bifuncionales capaces de redireccionar anticuerpos endógenos anti-hapteno, de forma especial incluyendo anticuerpo anti-dinitrofenil (DNP) selectivamente contra el VIH, e induciendo citotoxicidad dirigida por anticuerpo y mediada por células, la cual se encuentra basada en los resultados obtenidos para los compuestos originalmente presentados en PCT/US2010/52344 (WO/2011/046946).

000043

La siguiente síntesis química la cual es presentada en el Esquema 1 (Figura 3) y Esquema 2 (Figura 4) pueden ser usada para sintetizar el compuesto marcado como C-5 Furano en la Figura 6, la cual muestra su excepcional actividad como agente anti-VIH. El Esquema 1 y Esquema 2 de síntesis química está generalizado en el Esquema 3, Figura 5, que proporciona métodos genéricos (ya sea directamente o por analogía) para producir virtualmente todos los compuestos que son descritos en el presente documento.

A modo de síntesis, la azida de ácido carboxílico del compuesto 2 (la azida forma fácilmente un molécula conectora de triazol con un grupo acetilénico el cual enlaza el grupo ABT con el grupo PBT) es preparada tal como se ha descrito en la presente descripción. Conforme al Esquema 1, Figura 3, el compuesto oligo(etilen óxido)azida 1 es modificado en hidruro de sodio y solvente (THF) con ácido bromoacético para proporcionar el compuesto 2, el cual contiene tanto un grupo electrofílico (el grupo carboxi puede ser condensado para formar una amida con un grupo amina) y una azida, la cual puede reaccionar con un grupo acetilénico para formar un triazol (grupo conector).

El grupo de extremo de unión a patógeno (PBT) en la presente solicitud está modificado para contener un grupo arilo (ARYL2) sobre el grupo carboxílico del anillo bicíclico indol. El Esquema 2 (Figura 4) proporciona un vía de síntesis más fácil de C-5 furano a partir de un compuesto indol sustituido con bromo 4, el cual condensa un compuesto furano sustituido (4) sobre el anillo indol tal como es indicado en el Esquema 2 para producir el compuesto sustituido por furano PTB 5. El compuesto 5 es tratado con ácido trifluoroacético en diclorometano para producir el intermediario 6 el cual es puesto a reaccionar con el compuesto carboxil azida 2 para producir el compuesto 7. El compuesto 7 es luego puesto a reaccionar con un compuesto que contiene un grupo acetilénico y un grupo ABT (en el Esquema 2, un grupo DNP) bajo condiciones favorables para producir el compuesto activo bifuncional C5-furano (que contiene un grupo PBT que contiene un grupo furanilo y un grupo ABT enlazado junto por medio de un grupo de unión, véase Figura 6).

La síntesis química proporcionada antes puede ser presentada en una forma más generalizada tal como se establece en el Esquema 3, Figura 5. En la síntesis genérica un compuesto indol sustituido por bromo es primero puesto a reaccionar con un oxalil cloruro seguido por una piperazina protegida en ácido trifluoroacético para producir un compuesto 10. Un grupo arilo sustituyente para el grupo bromo en el grupo indol puede ser introducido como un Areno 1 (Esquema 3, Figura 5) mediante la reacción de un compuesto

arilo hidroxiboro sustituido que contiene un grupo alquilo sustituido con un hidroxilo, una amina o un grupo sulfhidrilo, el cual proporciona el compuesto **11**, el cual pueden ser adicionalmente puesto a reaccionar con un compuesto de azida de ácido carboxílico **2** para formar un compuesto que contiene azida, el cual es luego adicionalmente puesto a reaccionar con un grupo que contiene acetileno (que contiene un grupo enlazador y un grupo ABT (DNP) para condensar el grupo acetilénico sobre la azida para formar un compuesto que contiene triazol **13**. El compuesto **13** puede ser adicionalmente puesto a reaccionar con un grupo arilo apropiadamente sustituido (un grupo de ácido carboxílico el cual puede ser condensado sobre un grupo amino libre del grupo piperazina) (areno **2**, Figura 5 para formar los compuestos finales bioactivos biofuncionales de acuerdo con la presente invención. Como se ha señalado, esta síntesis genérica pueden ser usada para proporcionar un gran número de compuestos, los cuales pueden acomodar varios grupos arilo y numerosos grupos ABT tal como se ha indicado. Varios análogos también son sintetizados, específicamente como ejemplo los compuestos de la invención los cuales incluyen sustituyentes alternativos ABT. Combinando un Grupo ABT (con o sin un grupo de enlace adicional) que contiene un grupo acetilénico con una azida es más fácil y la formación de un grupo azida y/o un grupo acetilénico puede ser usado para generalmente enlazar el Grupo ABT al grupo PBT a través de un conector/enlazador tal como se ha descrito en el presente descripción.

De este modo, en la presente invención una porción PBT de una molécula es derivatizada con un enlazador que contiene un grupo azida el cual puede formar una molécula conectora en una reacción subsecuente. Una vez que se ha formado la molécula derivatizada PBT, los compuestos bifuncionales de acuerdo con la presente invención pueden ser formados mediante condensación con moléculas apropiadas que contienen ABT para producir los compuestos bifuncionales finales de acuerdo con la presente invención.

Usando la síntesis anterior con las modificaciones apropiadas, los compuestos bifuncionales de acuerdo con la presente invención pueden ser fácilmente sintetizados. Estos compuestos contienen un solo grupo PBT el cual está enlazado a los compuestos que comprenden un grupo ABT.

Los esquemas anteriores proporcionan una síntesis a manera de ejemplo de los compuestos de acuerdo con la presente invención con varios cambios sobre el mismo que pueden ser aplicados mediante analogía usando métodos bien conocidos tal como se ha descrito en la presente y tal como puede ser entendido por aquellas personas normalmente versadas en la materia. Cabe destacar que la sección experimental

proporcionada un detalle significativo para permitir la fácil síntesis de una variedad de compuestos bifuncionales tales como los que se han descrito en el presente descripción. Los esquemas no deben ser considerados en un sentido limitativo, sino que exponen algunas de las enseñanzas para obtener los compuestos de acuerdo con la presente invención.

En cuanto a los datos biológicos de los compuestos bifuncionales de acuerdo con la presente invención, con referencia a la Fig. 6, esta Figura muestra varios compuestos los cuales fueron evaluados en un ensayo de inhibición viral. En este ensayo, los IC₅₀ de varios compuestos del estado del arte fueron determinados en relación con diferentes VIH-1 aislados tal como se establece en la Tabla 1 de abajo. En este ensayo, la inhibición viral del VIH fue determinada mediante la expresión del gen reportero de luciferasa (Luc) inducido por Tat luego de una sola ronda de infección viral en células TZM-bl de acuerdo al método de Platt, et al., *J. Virol.* **1998**, 72, 2855-64. Estos datos biológicos ponen en evidencia que los compuestos de la presente invención son inesperadamente más activos que los compuestos que tienen un enlazador y un grupo ABT en diferentes posiciones del grupo indol, lo cual es un resultado inesperado.

Compuesto Figura 6	JR-FL	ADA	HXBc2	SF162	BaL
BMS-378806	2595	344	31.9	359	dnc
ARM-HI1	290	1003	dnc	Dnc	dnc
BMS-furano	0.117	0.152	0.097	0.005	0.01
m-fenilo	52.8	375	208	20800	150257
C5-furano (Presente Invención)	0.720	6.35	10.3	309	34.8

* Nota- todos los valores en nM; dnc = no se encuentra cubierto

Si bien se han mostrado y descrito análogos específicos, la presente invención no está limitada a estos análogos específicos y otros compuestos reclutadores de anticuerpos que pueden tener la función de reclutamiento de anticuerpos en un extremo conectado mediante un enlazador a un extremo de enlace que enlazará a la glicoproteína gp120 del VIH (gp120 sobre la membrana viral así como también gp120 dispuesta sobre células infectadas), se encuentran dentro del ámbito de la presente invención. Todos estos compuestos pueden ser formulados en composiciones farmacéuticas tal como se ha descrito en la presente descripción y son usados en los métodos que son presentados.

000046

Un aspecto adicional de la presente invención se encuentra representado por las composiciones farmacéuticas que comprenden combinaciones de una cantidad efectiva de al menos un compuesto bifuncional de acuerdo con la presente invención, y uno o más de los compuestos descritos en la presente, todos en cantidades efectivas, en combinación con una cantidad farmacéuticamente efectiva de un transportador, aditivo o excipiente.

Las composiciones de la presente invención pueden ser formuladas de una forma convencional usando uno o más transportadores farmacéuticamente aceptables y pueden también ser co-administrados en formulaciones de liberación controlada. Los transportadores farmacéuticamente aceptables que pueden ser usado en estas composiciones farmacéuticas incluyen, pero no se encuentran limitadas a, intercambiadores de iones, alumina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como la albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfato, glicina, ácido sorbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos saturados vegetales, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de prolamina, fosfato disódico de hidrógeno, fosfato de potasio hidrogenado, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilen glicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietilen-polioxipropilen, polietilen glicol y grasa de lana.

Las composiciones de la presente invención pueden ser co-administradas oralmente, parenteralmente, mediante atomizadores de inhalación, tópicamente, rectalmente, nasalmente, bucalmente, vaginalmente o por medio de un reservorio implantado. El término "parenteral" tal como es usado aquí incluye la inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intra-sinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión. De modo preferido, las composiciones son co-administradas oralmente, intraperitonealmente o por vía intravenosa.

Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones pueden ser formuladas de acuerdo a técnicas conocidas en el arte usando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede también ser una solución o suspensión inyectable en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una solución en 1, 3-butanediol. Entre los vehículos y solventes que pueden ser empleados está el agua, la solución de Ringer y el cloruro de sodio isotónico. Adicionalmente, convencionalmente se pueden emplear aceites estériles inmovilizados como solventes o medios de suspensión. Para este propósito, cualquier aceite fijo blanco

000047

puede ser empleado incluyendo mono- o di-glicéridos sintéticos. Ácidos grasos, tales como el ácido oléico y sus derivados de glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, tales como los aceites farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, de forma especial en sus formas polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite pueden también contener un diluyente de alcohol de cadena larga o dispersante, tal como el Ph. Helv o un alcohol similar.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser coadministradas oralmente en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, pero no está limitado a, cápsulas, tabletas, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de las tabletas para uso oral, los transportadores comúnmente usados incluyen a la lactosa y almidón de maíz. Típicamente se segregan agentes lubricantes, tales como el estearato de magnesio. Para la administración oral en la forma de cápsulas, los diluyentes útiles incluyen a la lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requiere de suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo es combinado con agentes emulsificantes o de suspensión. Si es que se desea también se pueden agregar, ciertos agentes endulzantes, saborizantes, o colorantes.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser coadministradas en la forma de supositorios para la administración rectal. Estos pueden ser preparados mediante la mezcla del agente con un excipiente adecuado no irritante el cual es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura del recto y entonces se funde en el recto liberando el fármaco. Tales materiales incluyen la mantequilla de cacao, cera de abeja y los polietilen glicoles.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden también ser coadministradas tópicamente. En formulaciones adecuadas tópicas que son fácilmente preparadas para cada una de las áreas u órganos. La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede ser efectuada en una formulación de supositorio rectal (Véase arriba) o en una formulación adecuada de enema. Parches transdérmico tópicamente aceptables pueden también ser usados.

Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas en un ungüento adecuado que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más transportadores. Transportadores adecuados para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se encuentran limitados a, el aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, propilene glicol, polioxietileno, polioxipropileno compuesto, cera emulsificante y agua. En ciertos aspectos preferidos de la

000048

invención, la crema tópica o loción pueden ser usadas profilácticamente para prevenir la infección cuando se aplica tópicamente sobre áreas que están propensas a la infección por el virus. En aspectos adicionales, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden estar recubriendo la superficie interna de un condón y ser utilizados para reducir la probabilidad de infección durante la actividad sexual.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más transportadores farmacéuticamente aceptables. Los transportadores adecuados incluyen, pero no se encuentran limitadas a, aceite mineral, monoesterato de sorbitan, polisorbato 60, cera de cetil ésteres, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas como suspensiones micronizadas en solución salina isotónica, con pH ajustado, o, de modo preferido, como soluciones isotónicas de solución salina estéril con pH ajustado, ya sea con o sin un preservante tal como el cloruro de benzalconio. Alternativamente, para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas en un ungüento tal como el petrolato.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden también ser coadministrados mediante aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones son preparadas de acuerdo con técnicas bien conocidas en el arte de la formulación farmacéutica y pueden ser preparadas como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otro preservante, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/o otros agentes solubilizantes o de dispersión convencionales.

La cantidad de compuesto en una composición farmacéutica de la presente invención que pueden ser combinado con los materiales transportadores para producir una sola forma de dosificación variará dependiendo del hospedero y de la enfermedad a tratar y el modo particular de administración. De modo preferido, las composiciones deben ser formuladas para contener entre aproximadamente 0.05 miligramos a aproximadamente 750 miligramos o más, de modo aún más preferido desde aproximadamente 1 miligramos a aproximadamente 600 miligramos, y de modo aún más preferido desde aproximadamente 10 miligramos a aproximadamente 500 miligramos de ingrediente activo, sólo o en combinación con al menos otro compuesto bifuncional de acuerdo con la presente invención u otro agente anti-VIH, el cual puede ser usado para tratar la infección por VIH o

los efectos secundarios del mismo.

También debe entenderse que una dosis específica y un régimen de tratamiento para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, dieta, tiempo de administración, tasa de excreción, combinación farmacológica, y el juicio médico tratante y de la severidad de la enfermedad en particular o condición que está siendo tratada.

Un paciente o sujeto (por ejemplo, un humano varón) que sufre de una infección por VIH puede ser tratado mediante la administración a un paciente (sujeto) de una cantidad efectiva del compuesto ARM-HI de acuerdo con la presente invención, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o polimorfos, del mismo opcionalmente en un transportador farmacéuticamente aceptable o diluyente, ya sea solo, o en combinación con otro agente antiviral o farmacéutico conocido, de modo preferido los agentes que pueden ayudar en el tratamiento de la Infección por VIH, incluyendo el SIDA, o para aliviar los efectos secundarios y condiciones asociadas con la infección por VIH. Este tratamiento puede ser también coadministrado en conjunción con otras terapias convencionales para el VIH.

Estos compuestos pueden ser coadministrados mediante cualquier ruta apropiada, por ejemplo, oralmente, parenteralmente, por vía intravenosa, intradérmica, subcutánea, o tópicamente, en forma de líquido, crema, gel, o forma sólida, o en forma de aerosol.

El compuesto activo está incluido en el transportador farmacéuticamente aceptable o diluyente en una cantidad suficiente para aplicar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva para la indicación deseada, sin que cause efectos tóxicos serios en el paciente tratado. Una dosis preferida del compuesto activo para todas las condiciones que se mencionan aquí está en el rango desde aproximadamente 10 ng/kg a 300 mg/kg, de modo preferido de 0.1 a 100 mg/kg por día, de modo más general de 0.5 a aproximadamente 25 mg por kilogramo de peso corporal del receptor/paciente por día. Una dosis tópica típica estará en el rango de 0.01 - 5% peso/peso en un transportador adecuado.

Los compuestos son convenientemente co-administrados en cualquier forma unitaria de dosificación, que incluye pero no está limitada a una que contiene menos de 1mg, de 1 mg a 3000 mg, de modo preferido de 5 a 500 mg de ingrediente activo por forma unitaria de dosificación. Una forma de dosificación oral de aproximadamente 25 - 250 mg

000050

es a menudo conveniente.

El ingrediente activo es de modo preferido co-administrado para que alcance concentraciones plasmáticas pico del compuesto activo desde aproximadamente 0.00001 - 30 mM, de modo preferido de aproximadamente 0.1 - 30 μ M. Estas pueden ser alcanzadas, por ejemplo, mediante la inyección intravenosa de una solución o formulación del ingrediente activo, opcionalmente en solución salina, o u medio acuoso o coadministrados como un bolo del ingrediente activo. La administración oral también es apropiada para generare concentraciones plasmáticas efectivas del agente activo.

La concentración del compuesto active en la composición farmacológica dependerá de las tasas de absorción, distribución, inactivación, y excreción del fármaco así como también de otros factores conocidos por aquellas personas versadas en el arte. Cabe destacar que los valores de las dosis también variarán de acuerdo a la severidad de la condición a ser aliviada. Adicionalmente se debe entender que para cualquier sujeto en particular, se deben ajustar los regímenes de dosificación en particular a través del tiempo de acuerdo con las necesidades individuales y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los rangos de concentración que se establecen en la presente descripción ha sido citados sólo a manera de ejemplo y de ningún modo tienen la intención de limitar el ámbito o la puesta en práctica de la composición reivindicada. El ingrediente activo puede ser coadministrados en una sola oportunidad, o puede ser dividido en varias dosis pequeñas a ser co-administrados en varios intervalos de tiempo.

Las composiciones orales generalmente incluirán un diluyente inerte o un o un transportador comestible. Ellos pueden estar encapsulados en cápsulas de gelatina o comprimidos dentro de tabletas. Para los propósitos de la administración terapéutica oral, el compuesto activo o su profármaco derivado pueden ser incorporados con excipientes y usados en la forma de tabletas, grageas, o cápsulas. También se pueden incluir agentes de cohesión farmacéuticamente compatibles, y/o materiales adyuvantes como parte de la composición.

Las tabletas, píldoras, cápsulas, grageas y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como la celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como el almidón o lactosa, un agente dispersante tal como el ácido algínico, Primogel, o almidón de maíz; un lubricante tal como el estearato de magnesio; un deslizante tal como el dióxido de

silicio coloidal; un agente endulzante tal como la sucrosa o la sacarina; o un agente saborizante tal como la menta, metil salicilato, o saborizante de naranja. Cuando la forma unitaria de dosificación sea una cápsula, esta puede contener, adicionalmente al material de los tipos anteriormente señalados, un transportador líquido tal como el aceite graso. Adicionalmente, las formas unitarias de dosificación pueden contener varios de otros materiales los cuales pueden modificar la forma física de la dosis unitaria, por ejemplo, coberturas de azúcar, goma laca, o agentes entéricos.

El compuesto activo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden ser coadministrados como un componente de un elixir, suspensión, jarabe, wafer, goma de mascar o similar. Un jarabe puede contener, de forma adicional al compuesto activo, sucrosa tal como un agente endulzante y ciertos preservantes, marcas de tinta, colorantes y saborizantes.

El compuesto activo o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo pueden también ser mezclado con otros materiales activos que no dificultan la acción deseada, o con otros materiales que complementen la acción deseada, tales como otros agentes anti-VIH, antibióticos, antimicóticos, anti-inflamatorios, o antivirales. En ciertos aspectos preferidos de la invención, uno o más de los compuestos ARM-HI de acuerdo con la presente invención son co-administrados con otro agente anti-VIH y/u otro agente bioactivo, tal como se ha descrito en la presente descripción.

Las soluciones o suspensiones usadas para la aplicación parenteral, intradermal, subcutánea, o tópica pueden incluir los siguiente componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites inmovilizados, polietilen glicoles, glicerina, propilene glicol u otros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como el alcohol bencílico o metil parabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilenediaminotetracético; tampones tales como los acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como el cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parental puede estar contenida en ampollas, jeringas descartables o viales de múltiples hechos de vidrio o plástico.

Si se co-administra de forma intravenosa, los transportadores preferidos son la solución salina fisiológica o el tampón fosfato salino (PBS).

En una realización, los compuesto activos son preparados con transportadores que protegerán al compuesto contra la eliminación rápida del cuerpo, tal como un formulación

000052

de liberación controlada, que incluye implantes y sistemas microencapsulados de liberación. Se pueden usar polímeros biodegradables y biocompatibles, tales como el etilen vinil acetato, polianhidridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres, y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de tales formulaciones será evidente para aquellas personas versadas en la materia.

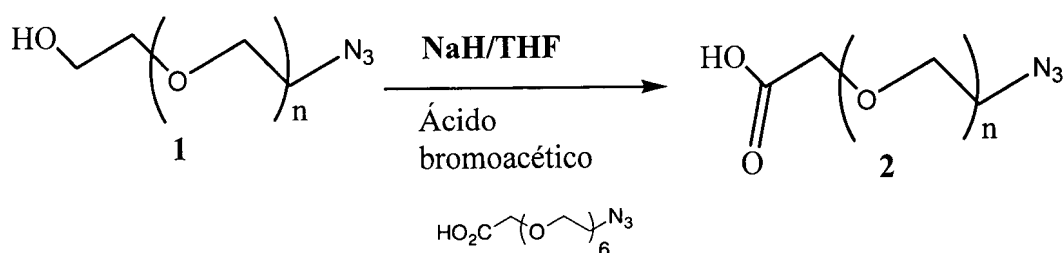
Las suspensiones liposomales pueden también ser transportadores farmacéuticamente aceptables. Estas pueden ser preparadas de acuerdo con los métodos conocidos por aquellas personas versadas en el arte, por ejemplo, tal como se describe en la patente de E.U.A. No. 4,522,811 (la cual es incorporada a la presente en toda su integridad mediante referencia). Por ejemplo, las formulaciones de liposomas pueden ser preparadas mediante la disolución de lípido(s) adecuados (tales como el estearoil fosfatidil etanolamina, estearoil fosfatidil colina, aracadoil fosfatidil colina, y colesterol) en un solvente inorgánico que luego es evaporado, dejando atrás una película delgada de un lípido seco sobre la superficie del contenedor. Una solución acuosa del compuesto activo es luego introducida dentro del contenedor. El contenedor es luego agitado a mano de tal manera que las paredes del contenedor se liberan del material lipídico y se dispersan los agregados lipídicos formando de este modo la suspensión liposomal.

Información Detallada de la Síntesis

Materiales e Información General: Los materiales de inicio adquiridos fueron usados tal como se recibieron a menos que se indique de modo diferente. Todas las reacciones sensibles a la humedad fueron llevadas a cabo en una atmósfera inerte y seca de nitrógeno en una campana de vidrio seca. Se usaron solventes de grado de reactivo para las extracciones y la cromatografía flash. La progresión de la reacción fue verificada mediante cromatografía analítica de capa delgada (TLC, Merck silica gel 60 placas F-254). Las placas fueron monitoreadas ya sea mediante iluminación UV, o mediante la aplicación de anisaldehído (2.5% *p*-anisaldehído, 1% AcOH, 3.5% H₂SO₄ (conc.) en EtOH al 95%) o ninhidrina (0.3% ninhidrina (peso/volumen), 97:3 EtOH-AcOH). La columna de cromatografía flash fue alistada usando sílica gel (malla de 230 - 400). La composición reportada de los solventes para todas las separaciones cromatográficas se encuentra sobre la base del volumen/volumen (v/v). Se llevaron a cabo experimentos de ELISA y CDC por triplicado, los cuales se repitieron tres veces a menos que se indique de otra manera.

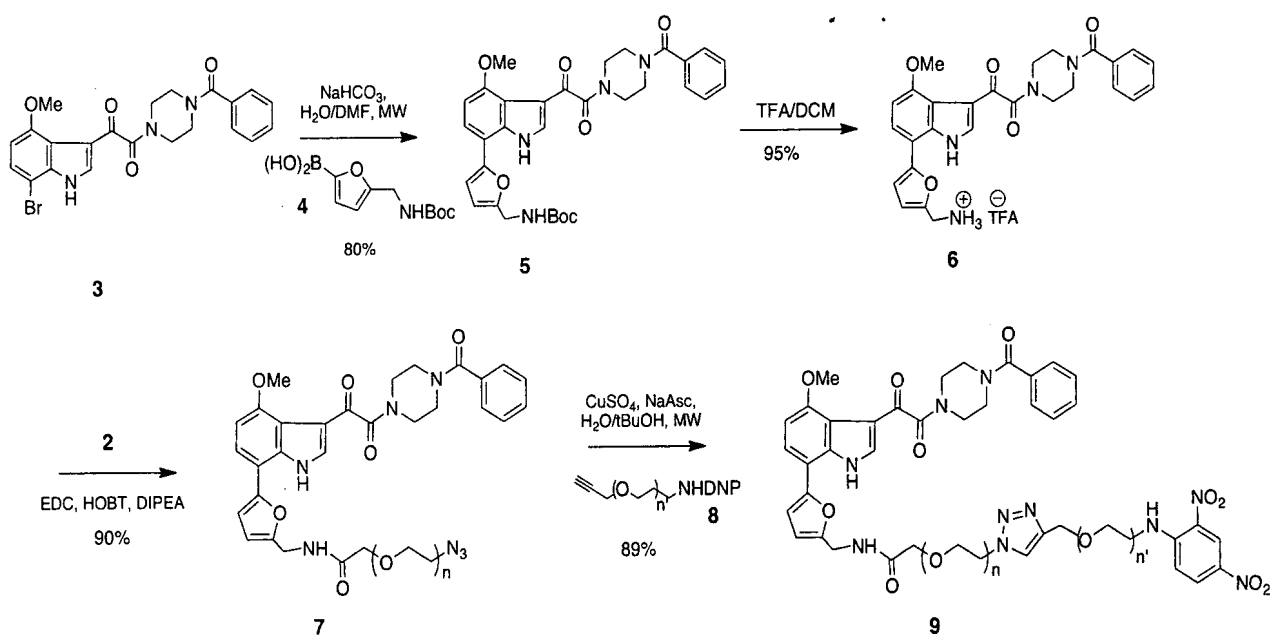
Instrumentación: Los espectros de ¹H-NMR fueron registrados ya sea a 400 o 500 MHz y son reportados en partes por millón (ppm) sobre la escala relativa δ para CDCl₃ (δ 7.26)

como un estándar interno a menos que otra cosa sea indicada. Los datos son reportados como sigue: cambio químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, br = amplio, m = multiplete), constantes de acoplamiento (Hz), e integración. Los espectros ^{13}C -NMR fueron registrados ya sea a 100 o 125 MHz y son reportados en partes por millón (ppm) sobre la escala relativa δ para CDCl_3 (δ 77.00). Los espectro de masas de alta resolución (HRMS) fueron registrados en un 9.4T Bruker Qe FT-ICR MS (Instalaciones de W.M. Keck, Yale University). La cromatografía de líquidos analítica de ultra alta performance - espectrometría de masas (UPLC/MS) fue llevada a cabo en un instrumento Waters UPLC/MS equipado con una columna de fase reversa C18 (tamaño de partícula de 1.7 μm , 2.1 $\times$ 50 mm), ionización química a presión atmosférica dual (API)/electrospray (ESI) detector de espectrometría de masas, y detector de fotiododo. Las muestras fueron eluidas con un gradiente lineal de 20% de acetonitrilo-agua $\rightarrow$ 100% acetonitrilo conteniendo 0.1% de ácido fórmico a los largo de 3 min a una tasa de flujo de 0.8 mL/min. Los datos analíticos de UPLC/MS son representados como sigue: m/z ; tiempo de retención (Rt) en minutos. Cromatografía Líquida de Alta Presión (HPLC) usando un Dynamax Rainin Solvent Delivery System equipado con un Detector Varian Prostar (Galaxie Chromatography Data System version 1.8.505.5), y las mediciones de absorbancia fueron hechas a 214 y 254 nm de forma simultánea. Una columna Waters Xterra Prep MS C18 7.8 $\times$ 150mm fue usada par alas purificaciones de preparación usando un gradiente de agua:acetonitrilo (A:B) que contiene TFA 0.1% a 5.0 mL/min, tal como se especifica a continuación para los compuestos individuales. El análisis del HPLC fue llevado a cabo usando una columna de corrida Varian C8 4.6 $\times$ 250mm Microsorb C8 a una tasa de flujo de 1.0 mL/min de un gradiente de agua:acetonitrilo (A:B) que contiene TFA 0.1%. A menos que se indique de otra manera, todos los ensayos basados en microplaca fueron cuantificados usando un lector de microplacas BioTek Synergy 3 Microplate y los datos fueron grabados y graficados usando GraphPad Prism version 5.00 para Windows (GraphPad Software, San Diego California USA, www.graphpad.com) o KaleidaGraph (Synergy Software).

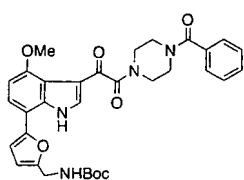


Esquema 1. Síntesis de 2.

Azido polietilen glicol **6** (0.60 g, 2 mmol, 1 equiv.) fue disuelto en THF seco (10 mL) y enfriado a 0°C, luego se agregó hidruro de sodio (0.15 g, 6.3 mmol, 3.1 equiv.) en porciones seguido por ácido bromoacético (0.35 g, 2.5 mmol, 1,25 equiv.). La suspensión fue agitada a temperatura ambiente en nitrógeno durante toda la noche. Se agregó agua (1 mL) de forma cuidadosa y luego se agitó por 5 min. La mezcla de reacción fue concentrada *en vacio*. Se agregó diclorometano y la capa orgánica fue lavada con HCl 2N y salmuera. La capa orgánica fue desecada sobre Na₂SO₄ y todos los solventes fueron evaporados. Se obtuvo **6** (0.72 g, 98%) puro como un aceite. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.16 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.72 – 3.58 (m, 20H), 3.39 (s, 2H). MS (ES+) 366 [M + H]⁺, 338 [M + H - N₂]

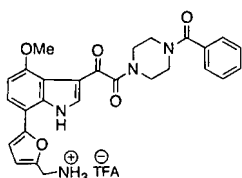


Esquema 2. Síntesis of **9** a partir del **3** conocido.

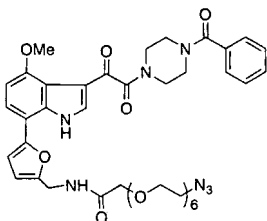


A un vial de microondas (2.0 -5.0 mL) que contiene **3** (52 mg, 0.11 mmol) en DMF/agua (3.0/1.8mL), se le agregó ácido 5-((BOC-Amino)metil)furan-2-borónico (Combi-Blocks LLC, San Diego CA; 37 mg, 0.154 mmol, 1.4 equiv) y NaHCO₃ (12.8 mg, 0.154 mmol, 1.4 equiv). El oxígeno fue retirado del solvente mediante el burbujeo de gas de nitrógeno en la solución por 10 min, luego de los cual se agregó Pd(PPh₃)₄ (6.3 mg, 0.0055 mmol, 5 mol %). La subsecuente solución heterogénea fue tapada y calentada en un reactor de microondas por 12 min a 150 °C cuando el LC/MS análisis mostró que la reacción se completó. Los solventes volátiles fueron eliminados mediante evaporación en rotación y el

material crudo fue purificado mediante cromatografía en flash (cromatografía en flash (Cromatógrafo Automático CombiFlash, columna 12g; se llevó a cabo rango del gradiente de elución desde 0% metanol:diclorometano a 15% metanol:diclorometano a lo largo de 30 volúmenes de columna) generando **5** puro como un sólido amarillo (52 mg, 0.088 mmol, 80%). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 11.26 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 2.6$, 1H), 7.40 (bs, 5H), 6.69 (d, $J = 8.4$, 1H), 6.52 (d, $J = 3.2$, 1H), 6.25 (d, $J = 3.2$, 1H), 5.20 (t, $J = 6.2$, 1H), 4.30 (d, $J = 6.4$, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.91 – 3.33 (m, 8H), 1.45 (s, 9H). UPLC/MS: (ES+) m/z (M+H) $^+$; Rt =

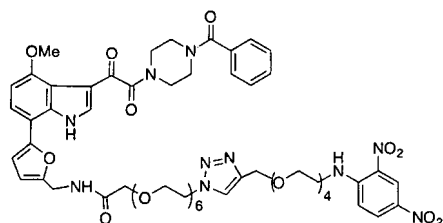


A **5** (51 mg, 0.86 mmol) en diclorometano (800 μL), se le agregó ácido trifluoroacético (250 μL), conllevando a un cambio de color desde amarillo a marrón oscuro. La solución fue agitada a temperatura ambiente, y al aire libre por 1 hr cuando el TLC (20:1 diclorometano/metanol) mostró que la reacción se completó. Los compuestos volátiles fueron eliminados mediante evaporación por rotación, se co-evaporo varias veces con cloroformo, lo cual resultó en **6** como un sólido amarillo el cual fue usado sin ninguna purificación adicional. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (s, 1H), 7.51 – 7.33 (m, 6H), 6.64 (d, $J = 8.3$, 1H), 6.54 (d, $J = 3.1$, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.46 (s, 8H).

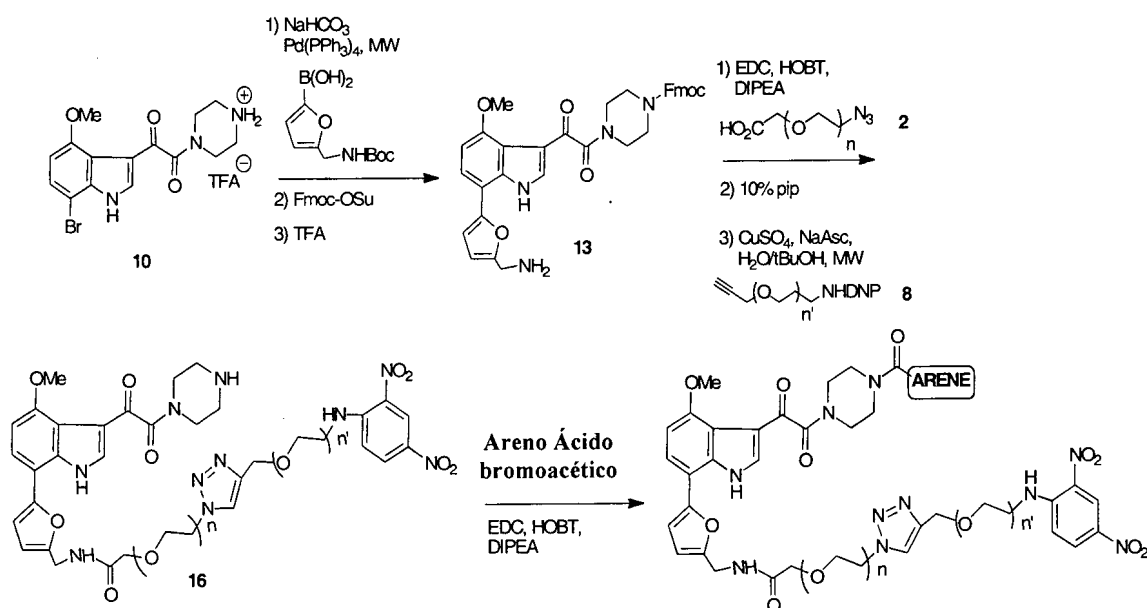


2 (350 mg, 0.959 mmol 1.3 equiv)) fue disuelto en diclorometano (20 mL), se agregó diisopropiletiloamina (250 μL), EDC HCl (300 mg, 1.56 mmol), HOBt (250 mg, 1.63 mmol) seguido por **6** (350 mg, 0.719 mmol). luego de 5 hrs, el TLC (20:1 diclorometano:metanol) mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción fue diluida con diclorometano (10 mL) y lavada con NaHCO_3 saturada (3 x 30 mL), 2 M HCl (1 x 30 mL) y salmuera (1 x 30 mL) y subsecuentemente se secó sobre MgSO_4 anhidro. La solución fue filtrada y los solventes volátiles fueron eliminados mediante evaporación por rotación. Un producto crudo amarillo-anaranjado fue purificado mediante cromatografía flash (cromatografía flash (Cromatógrafo Automático CombiFlash, columna 24g; se llevó a

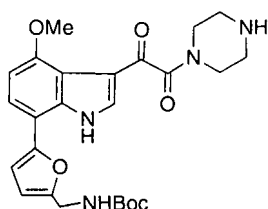
cabo un gradiente de elución en el rango desde 0% metanol:diclorometano a 10% metanol:diclorometano a través de 30 volúmenes de columna) se originó **7** como un sólido pegajoso amarillo claro (360 mg, 0.088 mmol, 60%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.32 (s, 1H), 8.12 (d, J = 3.3, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.1, 6H), 6.67 (d, J = 8.4, 1H), 6.51 (d, J = 3.2, 1H), 6.29 (d, J = 3.2, 1H), 4.52 (d, J = 6.2, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.80-3.42 (m, 28H), 3.32 – 3.25 (m, 2H).



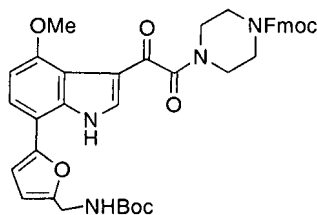
A un vial de microondas que contiene **7** (200 mg, 0.240 mmol) en tBuOH/agua (2 mL/2 mL), se le agregó alquino **8** (100 mg, 0.261 mmol, 1.1 equiv), seguido por 120 µL de 0.1M CuSO₄ y 240 µL de 0.1M ascorbato de sodio. La mezcla de reacción fue tapada y calentada a 130 °C por 30 minutos en un reactor de microondas cuando el LC/MS mostró que la reacción estuvo completa. Los solventes volátiles fueron eliminados mediante evaporación por rotación y el producto crudo fue purificado por HPLC (30 - 50% B, 36 min; Rt = 27.03 min). Las fracciones similares fueron combinadas y los solventes volátiles fueron eliminados mediante evaporación por rotación, resultando en **9** como un sólido pegajoso amarillo (281 mg, 0.228 mmol, 95%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.21 (s, 1H), 9.09 (d, J = 2.5, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.18 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.52 - 7.34 (m, 6H), 6.92 (d, J = 9.5, 1H), 6.69 (d, J = 8.4, 1H), 6.54 (d, J = 3.2, 1H), 6.32 (d, J = 3.1, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.58 (d, J = 6.0, 2H), 4.45 (t, J = 4.9, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.83 - 3.28 (m, 46H). HRMS (ES⁺) cálculo de d para C₅₈H₇₄N₁₀O₂₀ (M+H) *m/z* 1231.5154. Encontrado 12315178; para (M+Na)⁺, cálculo de d 1253.4973, encontrado 1253.5045. Anal. Tiempo de retención del HPLC = 27.89 min at 0 - 60% B, 36 min



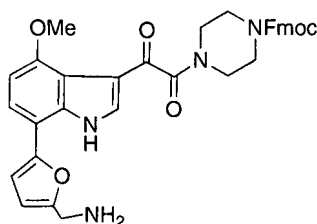
Esquema 3. Representación de la ruta general para análogos adicionales



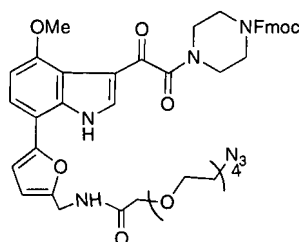
A un vial de microondas que contiene 10 (2.0 - 5.0 mL) (200 mg, 0.546 mmol, disponible a partir de la patente. WO 2011046946) en DMF/agua (3.0/2mL), se le agregó ácido 5-((BOC-Amino)metil)furan-2-borónico (Combi-Blocks LLC, San Diego CA; 241 mg, 0.622 mmol, 1.14 equiv) y NaHCO_3 (50 mg, 0.595 mmol, 1.1 equiv). El oxígeno fue eliminado del solvente mediante el burbujeo de gas nitrógeno en solución 10 min, al cual se le agregó $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (30 mg, 0.026 mmol, 5 mol %). La solución heterogénea subsecuente fue tapada y calentada en un reactor de microondas por 15 min a 150 °C cuando el análisis de LC/MS mostró que la reacción se completó. Los solventes volátiles fueron eliminados mediante evaporación por rotación y el material crudo fue purificado mediante cromatografía de flash (Cromatógrafo automático CombiFlash, columna 24g; se llevó a cabo un gradiente de elución en el rango desde 0% de metanol:diclorometano a 15% de metanol:diclorometano a través de 30 volúmenes de columna) se originó **11** puro como un sólido marrón (225 mg, 0.467 mmol, 85%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.23 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.2, 1H), 6.63 (d, J = 8.2, 1H), 6.48 (d, J = 3.2, 1H), 6.23 (d, J = 3.2, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.90 (brs, 5H), 3.64 (brs, 2H), 3.18 (brs, 2H), 3.09 (brs, 2H), 1.43 (s, 9H).



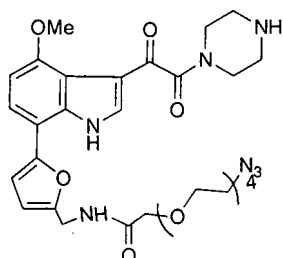
A **11** (400 mg, 0.83 mmol) disuelto en diclorometano (20 mL), se le agregó Fmoc-OSU (560 mg, 1.66 mmol, 2 equiv) seguido por diisopropiletiloamina (500 μ L). Resultando en una mezcla amarilla anaranjada que fue agitada a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno por 12 horas cuando el TLC (10:1 diclorometano-metanol) mostró que la reacción se completó. La mezcla orgánica fue lavada con una solución saturada de cloruro de amonio (3 x 20 mL) y salmuera (1 x 30 mL) y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Todos los compuestos volátiles fueron eliminados mediante evaporación por rotación y el material crudo fue purificado mediante cromatografía de flash (Cromatógrafo Automático CombiFlash, columna 24g; fluida con diclorometano por 5 volúmenes de columna luego se aplicó un gradiente de elusión desde 0% de metanol:diclorometano a 5% de metanol:diclorometano a través de 20 volúmenes de columna) se generó **12** puro como un sólido amarillo (400 mg, 0.567 mmol, 69%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.25 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 3.1$, 1H), 7.76 (brs, 2H), 7.55 (brs, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.31 (brs, 2H), 6.70 (d, $J = 8.3$, 1H), 6.54 (d, $J = 3.1$, 1H), 6.26 (d, $J = 3.1$, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.52 (d, $J = 6.2$, 2H), 4.32 (d, $J = 6.4$, 2H), 4.24 (brs, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.42 (m, 8H), 1.47 (s, 9H).



Al **12** disuelto (600 mg, 0.85 mmol) En diclorometano (15 mL), agregar cuidadosamente ácido trifluoroacético (6 mL) y luego agitar a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno cuando el TLC (10:1 diclorometano-metanol) indique que la reacción se ha completado (2 hr). Todos los compuestos volátiles fueron eliminados mediante evaporación por rotación y el residuo crudo verde fue azeotropado con cloroformo (3 x 10 mL) y usado sin purificación adicional, generando **13** como una sal de TFA sólida y de color marrón (570 mg, 96%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.25 (s, 1H), 9.85 (s, 3H), 8.28 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.34 (s, 2H), 7.16 (d, $J = 7.5$, 1H), 6.52 (d, $J = 8.1$, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.46 (d, $J = 4.4$, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.61 – 3.11 (m, 8H).



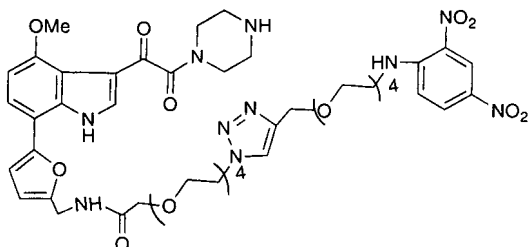
A la solución de **13** (300 mg, 0.510 mmol) en diclorometano (25 mL), agregar **2** (200 mg, 0.722 mmol, 1.4 equiv), agregar EDC-HCl (180 mg, 3 equiv), HOBT (150 mg, 3 equiv) y diisopropiletiloamina (180 μ L) y luego agitar bajo una atmosfera de nitrógeno hasta que el TLC (20:1 diclorometano-metanol) indique que la reacción se completó (5 hrs). La mezcla orgánica fue lavada con cloruro de amonio saturado (1 x 30 mL) y bicarbonato de sodio saturado (1 x 30 mL) y los componentes volátiles fueron eliminados *in vacuo*. Resultando un material crudo que fue purificado mediante cromatografía de flash (Cromatógrafo Automático CombiFlash, columna 24g; a la cual se le fluyo diclorometano por 5 volúmenes de columna luego se estableció un gradiente de elusión desde 0% de metanol:diclorometano a 5% de metanol:diclorometano por 20 volúmenes de columna) generando **14** puro como un residuo amarillo (380 mg, 0.44mmol, 86%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.27 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 3.2$, 1H), 7.91 (t, $J = 6.1$, 1H), 7.75 (brs, 2H), 7.55 (brs, 2H), 7.46 - 7.26 (m, 5H), 6.69 (d, $J = 8.3$, 1H), 6.52 (d, $J = 3.2$, 1H), 6.30 (d, $J = 3.2$, 1H), 4.51 (m, 4H), 4.23 (brs, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.75 - 3.26 (m, 24H).



A **14** (288mg, 0.33 mmol) en diclorometano (2 mL), agregar piperidina (350 μ L) y agitar en una atmosfera de nitrógeno a temperatura ambiente hasta que el TLC (20:1 diclorometano-metanol) muestre que la reacción se ha completado (2 hr). Todos los componentes volátiles fueron eliminados *in vacuo* y el material crudo fue purificado mediante cromatografía de flash (Cromatógrafo Automático CombiFlash, columna 12g; se estableció un gradiente de elusión en el rango desde 0% metanol:diclorometano a 20% metanol:diclorometano a través de 30 volúmenes columna) generando **15** puro como un residuo amarillo (170 mg, 0.265 mmol, 80%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.25 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.3$, 1H), 6.67 (d, $J = 8.4$, 1H), 6.50 (d, $J = 3.2$, 1H), 6.29 (d, $J = 3.2$, 1H), 4.50 (d, $J = 6.2$, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.83 - 3.72 (m,

000060

2H), 3.70 – 3.46 (m, 14H), 3.34 - 3.25 (m, 2H), 3.17 - 3.05 (m, 2H), 3.05 - 2.96 (m, 2H), 2.96 – 2.82 (m, 2H).



A un vial de microondas que contiene **15** (160 mg, 0.25 mmol) en agua/*t*BuOH (2.3 mL/2.3 mL), se le agrega alquino **8**, 0.1M CuSO₄ (117 µL) en agua y ascorbato de sodio 0.1 M (234 µL). La mezcla de reacción fue tapada y calentada a 130 °C por 30 minutos en un reactor de microondas LC/MS hasta que la reacción se completó. Los solventes volátiles fueron eliminados mediante evaporación por rotación y el producto crudo fue purificado cromatografía de flash (Cromatografo Automático CombiFlash, columna 12g; se estableció un gradiente de elusión en el rango desde 0% de metanol:diclorometano a 40% metanol:diclorometano a través de 140 volúmenes de columna) se generó **16** como un residuo amarillo (255 mg, 0.246 mmol, 98%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.25 (s, 1H), 9.06 (d, J = 2.5, 1H), 8.75 (brs, 1H), 8.19 (d, J = 9.5, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 (brs, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.3, 1H), 6.89 (d, J = 9.5, 1H), 6.67 (d, J = 8.3, 1H), 6.51 (d, J = 3.2, 1H), 6.28 (d, J = 3.1, 1H), 4.62 (brs, 2H), 4.49 (d, J = 6.1, 2H), 4.43 (t, J = 5.0, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.95 (brs, 4H), 3.91-3.41 (m, 34H), 3.13 (m, 3H).

Procedimiento sintético general para el acoplamiento de ácidos carboxílicos arílicos a (**16**) - Véase Tabla 1.

A **16** (10 mg, 0.01 mmol) en diclorometano (1 mL), se le agrega ácido carboxílico areno (0.018 mmol, 1.8 equiv), EDC-HCl (3.5 mg, 0.018 mmol, 1.8 equiv), HOBT (3.0 mg, 0.019 mmol, 1.9 equiv) y diisopropiletiloamina (10 µL). Resultando en una solución que se le agitó hasta que alcance la temperatura ambiente bajo una atmosfera de nitrógeno hasta que el LC/MS indique que la reacción se completó (5-14 hrs). La solución resultante fue diluida con diclorometano (5 mL) y luego se le lavo con una solución saturada de bicarbonato de sodio (5 mL) y cloruro de amonio (5 mL). La capa orgánica fue desecada sobre sulfato de magnesio, se le filtró y los compuestos volátiles fueron eliminados *en vacío*. El material crudo fue purificado mediante HPLC.

Producto de acoplamiento (18). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.28 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.4, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.67 (brs, 1H), 7.43 – 7.30 (m, 2H), 7.22 – 7.09 (m, 3H), 6.90 (d, J = 9.5, 1H), 6.76 – 6.63 (m, 1H), 6.52 (brs,

000001

1H), 6.29 (brs, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.47 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 3.96 – 3.33 (m, 40H), 2.32 (d, J = 11.8, 3H) (Nota: máximo efecto de ampliación de isomería configuracional sobre el enlace amida benzoil-piperazina).

Producto de Acoplamiento (19). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.20 (s, 1H), 9.06 (d, J = 2.6, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.20 (d, J = 6.9, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.3, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 6.89 (d, J = 9.5, 1H), 6.68 (d, J = 8.3, 1H), 6.52 (d, J = 3.2, 1H), 6.30 (d, J = 3.2, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.50 (m, 2H), 4.43 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.78 – 3.42 (m, 38H), 2.38 (s, 3H).

Producto de Acoplamiento (20). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.25 (s, 1H), 9.07 (d, J = 2.5, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 2.3, 9.4, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.3, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.90 (d, J = 9.5, 1H), 6.68 (d, J = 8.4, 1H), 6.52 (d, J = 3.1, 1H), 6.29 (d, J = 3.0, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.49 (d, J = 5.9, 2H), 4.44 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.89-3.49 (m, 38H), 2.38 (s, 3H).

Producto de Acoplamiento (21). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.21 (s, 1H), 9.05 (d, J = 2.5, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.19 (d, J = 9.5, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.36 (m, 4H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 6.88 (d, J = 9.5, 1H), 6.68 (d, J = 8.3, 1H), 6.52 (d, J = 3.1, 1H), 6.30 (d, J = 3.1, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.52 - 4.24 (m, 8H), 4.08 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.85 - 3.33 (m, 34H), 2.68 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.4, 3H).

Producto de Acoplamiento (22). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.14 (s, 1H), 9.05 (d, J = 2.5, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.24 - 8.09 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.29 (brs, 1H), 6.88 (d, J = 9.5, 1H), 6.69 (d, J = 8.4, 1H), 6.53 (d, J = 3.1, 1H), 6.31 (d, J = 3.1, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.50 (d, J = 5.8, 2H), 4.41 (d, J = 4.7, 2H), 4.10 (brs, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.77-3.42 (m, 38H), 3.04 - 2.79 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.5, 6H).

Producto de Acoplamiento (23). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.08 (s, 1H), 9.05 (d, J = 2.6, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 2.6, 9.5, 1H), 8.13 (brs, 2H), 7.92 (m, 4H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.49 (d, J = 8.1, 1H), 7.40 (d, J = 8.3, 1H), 6.88 (d, J = 9.5, 1H), 6.70 (d, J = 8.1, 1H), 6.54 (d, J = 3.1, 1H), 6.33 (d, J = 3.2, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.77 (d, J = 5.1, 4H), 3.74-3.45 (m, 34H).

Producto de Acoplamiento (24). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.27 (s, 1H), 9.07 (d, J = 2.7, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 2.6, 9.5, 1H), 8.12 (d, J = 3.2, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.3, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.24 (d, J = 1.4, 1H), 7.02 (d, J = 8.2,

1H), 6.88 (m, 2H), 6.69 (d, J = 8.4, 1H), 6.52 (d, J = 3.3, 1H), 6.29 (d, J = 3.2, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.49 (d, J = 6.1, 2H), 4.43 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.95-3.50 (m, 40H), 2.01 (s, 1H).

Producto de Acoplamiento (25). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.22 (s, 1H), 9.06 (d, J = 2.6, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.19 (d, J = 9.5, 1H), 8.08 (d, J = 3.3, 1H), 8.03 - 7.89 (brs, 1H), 7.70 - 7.49 (m, 1H), 7.39 (d, J = 8.3, 1H), 7.25-7.2 (m, 1H), 6.91-6.87 (m, 3H), 6.68 (d, J = 8.4, 1H), 6.53 (d, J = 3.3, 1H), 6.31 (d, J = 3.2, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.49 (d, J = 6.2, 2H), 4.45 - 4.25 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.83 - 3.39 (m, 38H), 2.01 (s, 1H).

Producto de Acoplamiento (26). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.17 (s, 1H), 9.03 (d, J = 2.4, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.17 (d, J = 9.5, 1H), 8.09 (brs, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.3, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 6.88-6.82 (m, 3H), 6.68 (d, J = 8.3, 1H), 6.52 (d, J = 2.9, 1H), 6.31 (d, J = 2.8, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.49 (d, J = 4.9, 2H), 4.44 - 4.22 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.83 - 3.43 (m, 38H).

Producto de Acoplamiento (27). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.18 (s, 1H), 8.97 (d, J = 2.3, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9.5, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.64 (brs, 1H), 7.33 (d, J = 7.6, 1H), 6.83 (d, J = 9.6, 1H), 6.62 (d, J = 8.0, 1H), 6.50 (brs, 1H), 6.47 - 6.31 (m, 3H), 6.28 (brs, 1H), 4.57 (brs, 2H), 4.48 (brs, 2H), 4.43 - 4.31 (m, 2H), 4.04 (brs, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.79 - 3.35 (m, 38H).

Producto de Acoplamiento (28). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.23 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.19 (d, J = 9.5, 1H), 8.11 (brs, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.40 (m, 5H), 6.89 (d, J = 9.5, 1H), 6.68 (d, J = 8.4, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.86 - 3.30 (m, 38H), 1.25 (s, 1H).

Producto de Acoplamiento (29). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.23 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.70 - 8.49 (m, 1H), 8.20 (d, J = 9.2, 1H), 8.13 (brs, 1H), 8.03 (brs, 1H), 7.88 (brs, 1H), 7.71 (brs, 1H), 7.63 (brs, 1H), 7.38 (m, 2H), 6.89 (d, J = 9.5, 1H), 6.68 (brs, 1H), 6.52 (brs, 1H), 6.30 (brs, 1H), 4.59 (brs, 2H), 4.48 (brs, 2H), 4.41 (brs, 2H), 4.08 (brs, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.92 - 3.12 (m, 38H), 2.00 (s, 3H).

Producto de Acoplamiento (30). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.28 (s, 1H), 9.03 (d, J = 2.6, 1H), 8.73 (m, 3H), 8.16 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.60 (brs, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.3, 1H), 6.86 (d, J = 9.5, 1H), 6.67 (d, J = 8.4, 1H), 6.50 (d, J = 3.3, 1H), 6.28 (d, J = 3.3, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 4H), 4.35 (brs, 2H), 4.09 (brs, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.79 - 3.39 (m, 38H).

Producto de Acoplamiento (31). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.20 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.86 (brs, 1H), 6.69 (brs, 1H), 6.52 (brs, 1H), 6.30 (brs, 1H), 4.50 (m, 4H), 4.38 (brs, 2H), 4.11 (brs, 2H), 3.99 - 3.46 (m, 41H).

	9	18	19	20	21	22	23
CD4	0.29	5.14	1.36	0.447	0.469	0.953	5.24
MT-2	0.01	~25	~0.6	0.025	~0.6	N/A	~5.0

	24	25	26	27	28	29	30	31
CD4	0.49	0.20	0.239	0.745	0.422	0.62	3.7	4.7
MT-2	0.2	0.09	0.09	0.23	~1.0	0.048	1.3	9.3

Tabla 1. Varios compuestos sintetizados a través del método general tal como se ha descrito provenientes de los ácidos carboxílicos areno comercialmente disponibles. Todas las actividades están en μM.

Resumen

La presente invención cobre la necesidad estratégica de un Nuevo tratamiento para la infección por VIH mediante la provisión de pequeñas moléculas bifuncionales generalmente referidas como ARM-HI's, las cuales funcionan a través de vías ortogonales – tanto mediante la inhibición de la interacción gp120–CD4, y mediante el reclutamiento de anticuerpos anti-DNP contra células que expresan gp120 s – y para la prevención de la infección celular y diseminación del VIH. La invención ha mostrado que: el ARM-HI's de acuerdo con la presente invención exhibe una actividad sustancialmente mayor que los compuestos ARM-H previamente publicados.

El presente enfoque antiviral tiene distintas ventajas sobre otras moléculas pequeñas, proteínas, y estrategias basadas en vacunas anti-VIH.

Aunque la respuesta inmune humana ha mostrado ser capaz de generar anticuerpos neutralizantes anti-gp120 alrededor de los cuales los virus no pueden mutar de forma efectiva, los enfoques basados en vacunas a través de la inducción de tales anticuerpos en hospederos humanos aún no ha probado ser exitosa. En teoría, aunque el virus del VIH mute de forma extremadamente rápida, en hospederos humanos, este debe mantener su actividad de unión a CD4 con el fin de mantenerse infeccioso, por lo que moléculas pequeñas que reclutan anticuerpos y que imitan a la región de reconocimiento de CD4, tales como el ARM-HI's de la invención tienen la esperanza de servir con un rol funcional como anticuerpos neutralizantes anti-gp120. Además, como pequeñas moléculas, estos materiales presentan sustanciales ventajas sobre las terapias basadas en proteínas que incluye una baja propensión a la inmunogenicidad, alta estabilidad metabólica, producción a gran escala, y costo relativamente bajo.

La evidencia sugiere que la respuesta inmune celular es necesaria para la inactivación viral in vivo, y que las pequeñas moléculas bifuncionales de la invención han mostrado tener un objetivo directo a las partículas que expresan gp120 en por ejemplo macrófagos y neutrófilos.

Este enfoque a una terapia antiviral es también ideal como un tratamiento profiláctico, asimismo no se espera que los compuestos bifuncionales tengan algún efecto adverso significativo activándose solo cuando el virus está presente.

Todas las indicaciones de todas las patentes, solicitudes de patente, y publicaciones, y material disponible de forma electrónica (incluyendo, por ejemplo, la remisión de secuencias nucleotídicas en, por ejemplo, GenBank y RefSeq, y la remisión de secuencias de aminoácidos en, por ejemplo, SwissProt, PIR, PRF, PDB, y las traducciones provenientes de otras zonas de codificación en GenBank y RefSeq) que se citan en el presente documento son incorporados a la presente mediante referencia. Cualquier inconsistencia entre el material incorporado por referencia y el material establecido en la especificación tal como originalmente fue presentado será resuelto en favor de la especificación tal como se presentó originalmente. La descripción detallada anterior y los ejemplos han sido dados con motive de darle más claridad a la invención. No se deben entender limitaciones innecesarias a partir del conocimiento de ellos. La invención no está limitada a los detalles exactos mostrados y descritos, las variaciones que son obvias para

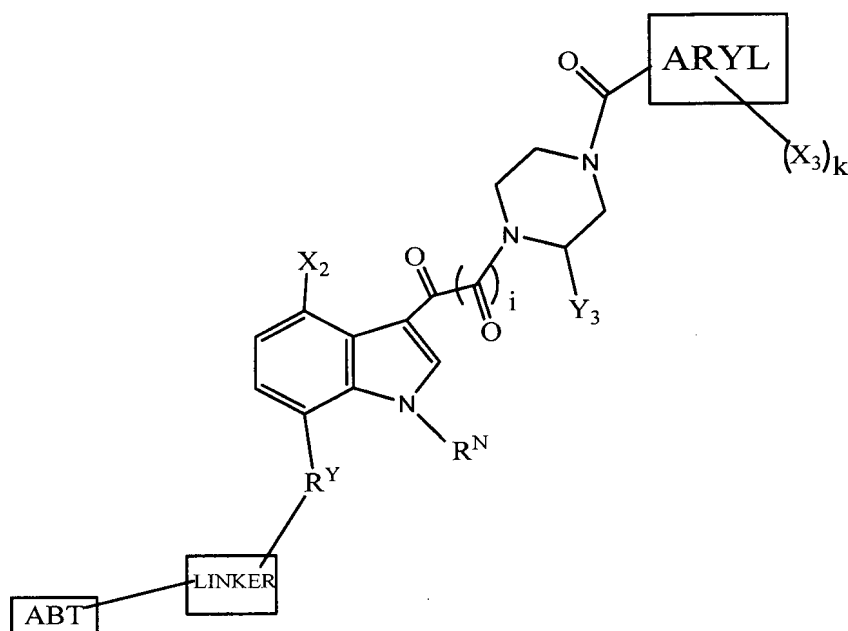
000085

una persona normalmente versada en el arte, serán incluidos dentro del ámbito reivindicado de la solicitud de patente.

Todos los títulos han sido colocados para la comodidad del lector y no deben ser usados como una limitación en el significado del texto que sigue al título, a menos que esto sea especificado.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de acuerdo con la estructura química:



Donde **ABT** es un extremo de unión del anticuerpo (grupo que comprende un hapteno el cual es capaz de unirse a un anticuerpo presente en un paciente;

LINKER es una molécula enlazadora la cual enlaza químicamente ABT a R^Y o directamente al grupo indol con el átomo de carbono al cual R^Y está unido y el cual opcionalmente incluye a conector CT, el cual puede ser un enlace o una molécula conectora;

ARYL es un grupo aromático o heteroaromático, de modo preferido un grupo monocíclico o bicíclico aromático o heteroaromático;

R^Y está ausente o es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido o O, $(CH_2)_j$, NR^1 , -S-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, S(O), S(O)₂, -S(O)₂O, -OS(O)₂, o OS(O)₂O;

X_2 es H, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nCOOH$, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_nO$ - (alquilo C₁-C₆), $-(CH_2)_nC(O)$ - (alquilo C₁-C₆), $-(CH_2)_nNHC(O)-R_1$, $-(CH_2)_nNR_1R_2$, $-(CH_2)_nC(O)-NR_1R_2$, $-(CH_2O)_nH$, $-(CH_2O)_nCOOH$, $-(OCH_2)_nO$ - (alquilo C₁-C₆), $-(CH_2O)_nC(O)$ - alquilo C₁-C₆, $-(OCH_2)_nNHC(O)-R_1$, $-(CH_2O)_nC(O)-NR_1R_2$, NO₂, CN o halógeno;

X_3 es H, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nCOOH$, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_nO$ - (alquilo C₁-C₆), $-(CH_2)_nC(O)$ - (alquilo C₁-C₆), $-(CH_2)_nNR_1R_2$, $-(CH_2)_nNHC(O)-R_1$, -

000067

$(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})-\text{NR}_1\text{R}_2$, $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$, $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{COOH}$, $-(\text{OCH}_2)_n\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_6)$, $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{C}(\text{O})-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_6)$, $-(\text{OCH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})-\text{R}_1$, $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{C}(\text{O})-\text{NR}_1\text{R}_2$, NO_2 , CN , halógeno o un grupo arilo o heteroarilo monocíclico el cual a su vez está opcionalmente sustituido;

R^1 es H un grupo alquilo C_1-C_3 ;

R_1 y R_2 son cada uno de forma independiente H o un grupo alquilo C_1-C_6 ;

i es 0 o 1;

j es 1, 2 o 3;

k es 0, 1, 2 o 3;

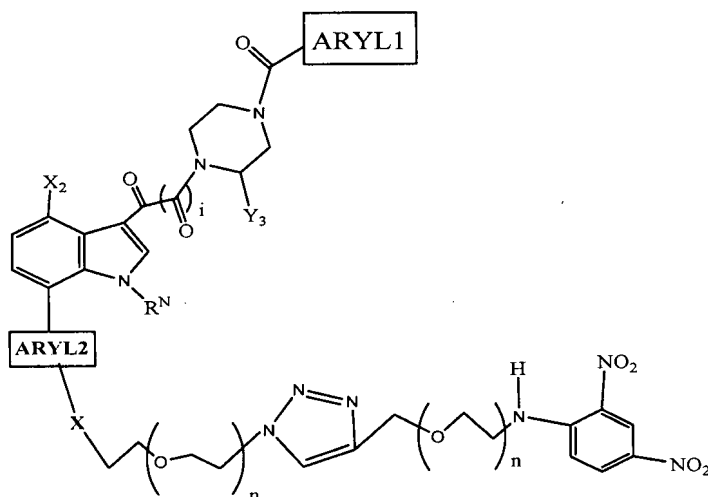
n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

Y_3 es H un grupo alquilo C_1-C_3 ; y

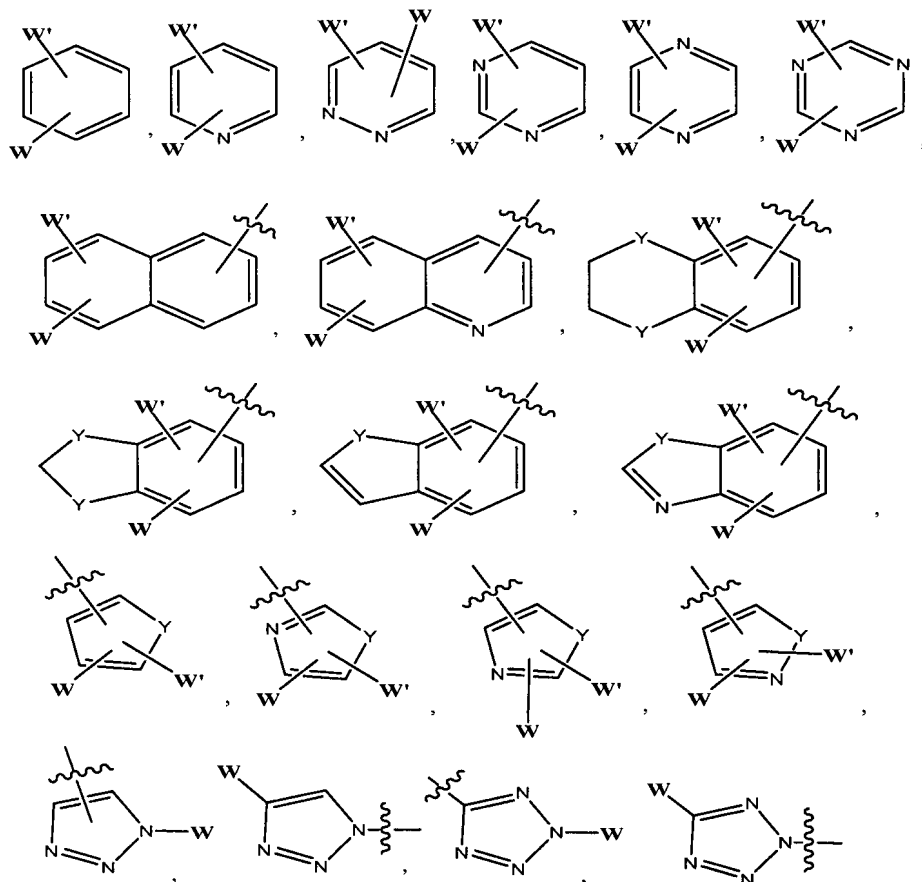
R^N es H un grupo alquilo C_1-C_3 el cual está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, solvato o polimorfo del mismo.

2. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 de acuerdo a la fórmula:



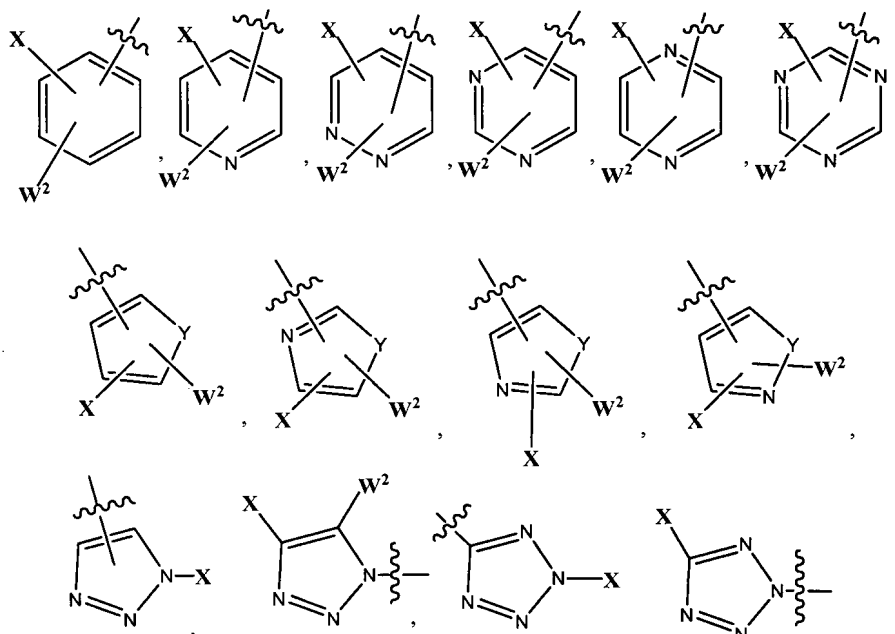
En donde ARYL1 es un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico de acuerdo con la estructura química:



En donde W es H, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nCOOH$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_nO$ -(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_nC(O)$ -(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_nNR_1R_2$, $-(CH_2)_nNHC(O)-R_1$, $-(CH_2)_nC(O)-NR_1R_2$, $-(CH_2O)_nH$, $-(CH_2O)_nCOOH$, $-(OCH_2)_nO$ -(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2O)_nC(O)$ -(alquilo C_1-C_6), $-(OCH_2)_nNHC(O)-R_1$, $-(CH_2O)_nC(O)-NR_1R_2$, NO_2 , CN , halógeno (F, Cl, Br, I, de modo preferido F o Cl) o un grupo arilo o heteroarilo monocíclico el cual a su vez está opcionalmente sustituido;

W' es H, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nCOOH$, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_nO$ -(alquilo C_1-C_6) o halógeno;

ARYL2— $X-\zeta$ — es un grupo de acuerdo con la estructura química:



En donde W^2 es H, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nCOOH$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_nO$ -(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_nC(O)$ -(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_nNR_1R_2$, $-(CH_2)_nNHC(O)-R_1$, $-(CH_2)_nC(O)-NR_1R_2$, $-(CH_2O)_nH$, $-(CH_2O)_nCOOH$, $-(OCH_2O)_n$ -(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2O)_nC(O)$ -(alquilo C_1-C_6), $-(OCH_2O)_nNHC(O)-R_1$, $-(CH_2O)_nC(O)-NR_1R_2$, NO_2 , CN o halógeno (de modo preferido F o Cl);

X es un enlace o un grupo $-(CH_2)_nNH-$, $-(CH_2)_nNHC(O)-$, $-(CH_2)_nO-$, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_nS-$,

$-(CH_2)_nS(O)-$, $-(CH_2)_nSO_2-$ o $-(CH_2)_nNH-C(O)-NH-$ el cual enlaza ARYL2 al enlazador;

Y es O, S o N-R en donde R es H un grupo alquilo C_1-C_3 ;

X_2 es H, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nCOOH$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_nO$ -(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_nC(O)$ -(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_nNR_1R_2$, $-(CH_2)_nNHC(O)-R_1$, $-(CH_2)_nC(O)-NR_1R_2$, $-(CH_2O)_nH$, $-(CH_2O)_nCOOH$, alquilo C_1-C_6 , $-(OCH_2O)_nO$ -(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2O)_nC(O)$ -(alquilo C_1-C_6), $-(OCH_2O)_nNHC(O)-R_1$ o $-(CH_2O)_nC(O)-NR_1R_2$, NO_2 CN o a halógeno;

R_1 y R_2 son cada uno de forma independiente H o un grupo alquilo C_1-C_6 ;

Y_3 es H un grupo alquilo C_1-C_3 ; y

R^N es H un grupo alquilo C_1-C_3 el cual está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógeno;

i es 0 o 1;

m es 1, 2, 3, 4 o 5; y

Cada n es de modo independiente 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6, o

una sal farmacéuticamente aceptable, enantiomero, solvato o polimorfo del mismo.

000070

000070

3. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 en donde R^Y es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

4. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 3 en donde R^Y es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, naftilo, piridilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, furanilo o tiofenilo.

5. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 4 en donde dicho grupo furanilo es un grupo 2- o 3- furanilo.

6. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, 3 o 4 en donde dicho grupo R^Y está sustituido con un grupo $-NH-$, $-NHCO-$, $-O-$, $-CH_2-$, $-S-$ o $-NHC(O)NH-$ el cual enlaza al grupo R^Y con el grupo enlazador.

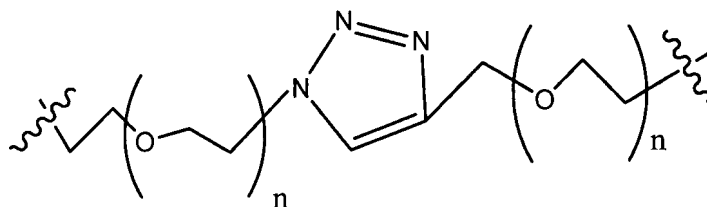
7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6 en donde R^N es H, X_2 es H o OCH_3 ; X_3 es H, OCH_3 o CH_3 ; Y_3 es H o CH_3 (racémico o enantiomérico); e i es 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiomero, solvato o polimorfo del mismo.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7 en donde Y_3 es un grupo CH_3 y dicho grupo CH_3 está dispuesto fuera del plano.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 - 8 en donde R^Y es un grupo 2- o 3-furanilo.

10. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 2 en donde aryl2 es un grupo 2- o 3-furanilo y X está enlazado a la posición 5 del grupo furanilo.

11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 en donde dicho enlazador es un

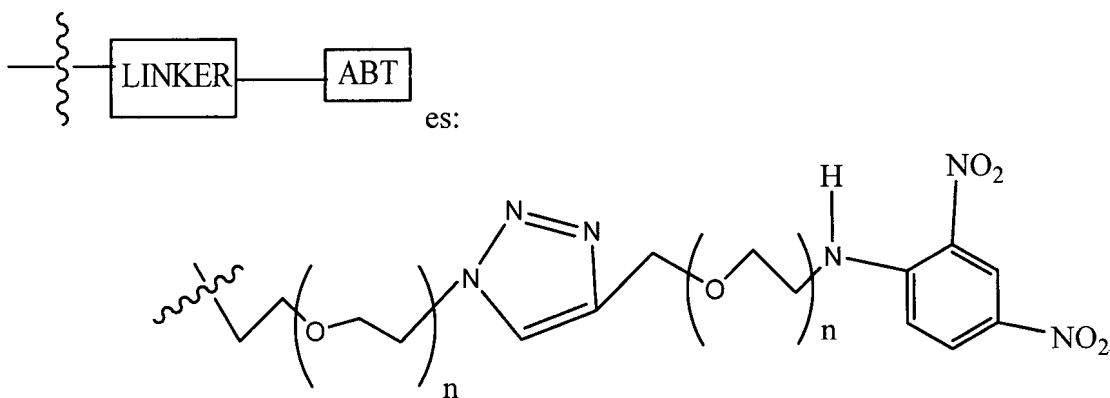


En donde cada n es de modo independiente 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

12. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 10 en donde cada n es independientemente 2, 3, 4, o 5.

000071

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde dicho grupo



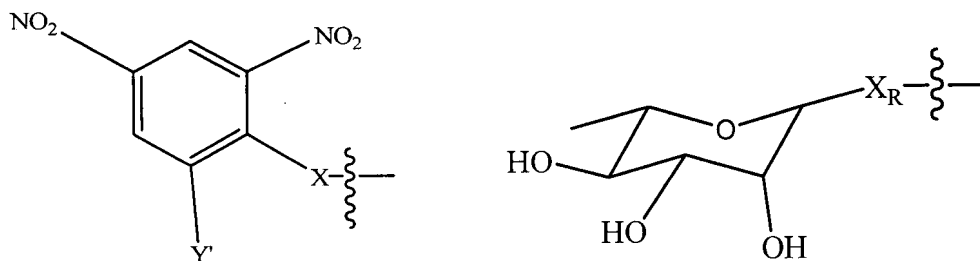
En donde cada n es de modo independiente 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

14. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 2 en donde dicho grupo Aryl1 es seleccionado a partir del grupo que consiste de los grupos fenilo, o-, m-, o p-toluido, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, naftilo (de modo preferido 1- o 2-), o-,m- o p-fenol, 3,5-dihidroxiifenilo, o-, m- o p-hidroximetilfenilo o a 2-, 3-, o 4-piridilo.

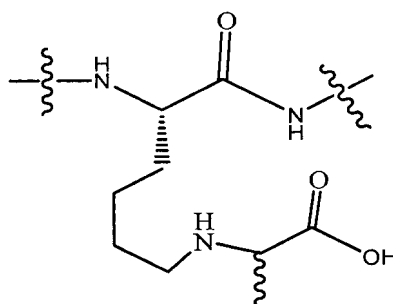
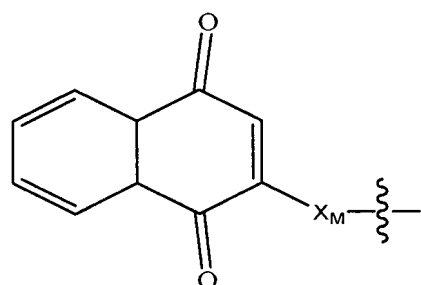
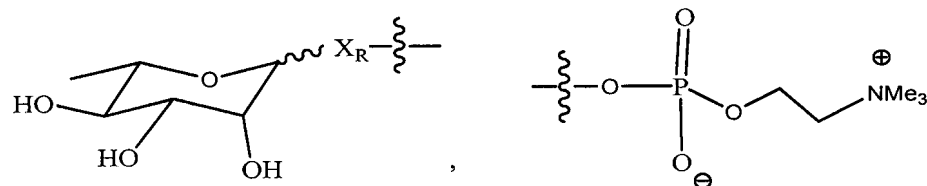
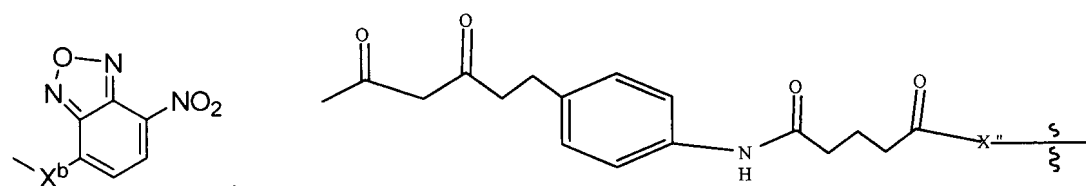
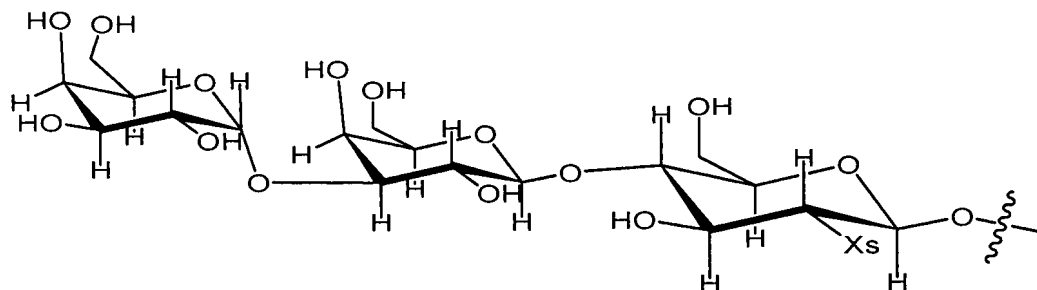
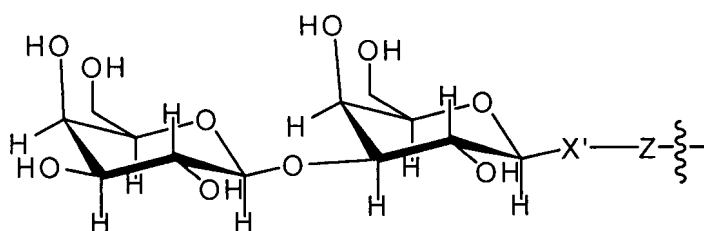
15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, o 3 - 9 en donde dicho grupo arilo es seleccionado a partir del grupo que consiste de los grupos fenilo, o-, m-, o p-toluido, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, naftilo (de modo preferido 1- o 2-), o-, m- o p-fenol, 3,5-dihidroxiifenilo, o-, m- o p-hidroximetilfenilo o a 2-, 3-, o 4-piridilo.

16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 - 9 en donde R^Y es un grupo fenilo sustituido con un alquilo C_1-C_6 , hidroxilo o metilalcohol.

17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 - 9 y 11 - 12 en donde el ABT comprende un grupo de acuerdo con la formula química:



000072



En donde Y' es H o NO₂;

X es O, CH₂, NR¹, S(O), S'(O)₂, -S(O)₂O, -OS(O)₂, o OS(O)₂O;

R¹ es H, un grupo alquilo C₁-C₃, o un grupo -C(O)(C₁-C₃);

Xs es OH o NHAc;

XR es O o S;

XM es O o S;

X' es CH₂, O, N-R¹, o S;

R¹ es H o alquilo C₁-C₃;

Z es un enlace, para un monosacárido, disacárido, oligosacárido, glicoproteína o glicolípido;

000973

Xs es OH o NHAc;

X^b es un enlace, O, CH_2 , NR^1 o S;

X'' es O, CH_2 , NR^1 ; y

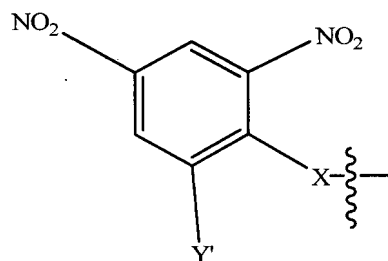
R^1 es H, un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ o un grupo $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_3)$.

18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 - 9, 11 - 12 y 15 - 16 en donde dicho grupo ABT comprende un grupo dinitrofenilo.

19. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 17 en donde X' es O o $\text{N-R}^{1'}$, y $R^{1'}$ es H.

20. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 17 o 19 en donde X' es O.

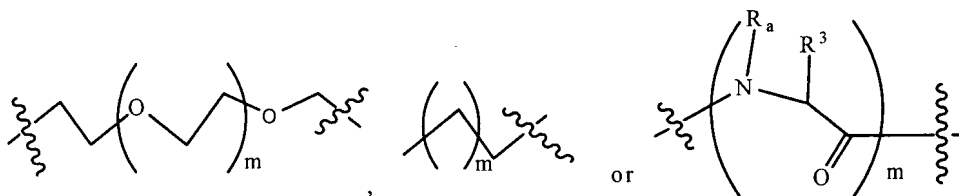
21. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 - 9, 11 - 12 y 15 en donde dicho grupo ABT comprende un grupo de acuerdo con la formula química:



En donde Y' es H o NO_2 ; y

X es O, CH_2 , NR^1 , $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}$, $-\text{OS}(\text{O})_2$, o $\text{OS}(\text{O})_2\text{O}$.

22. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 - 9, 11 - 12 en donde dicho enlazador es

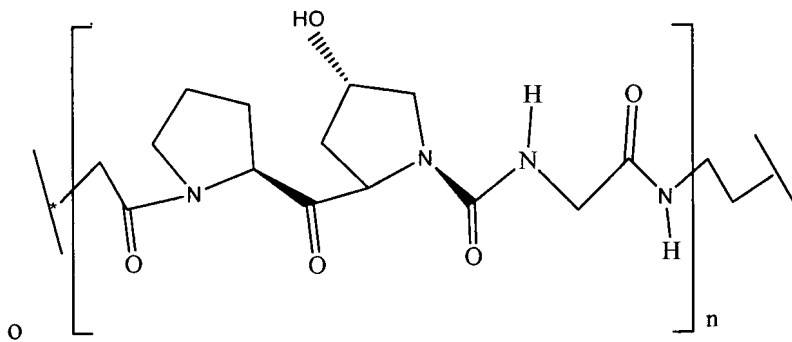
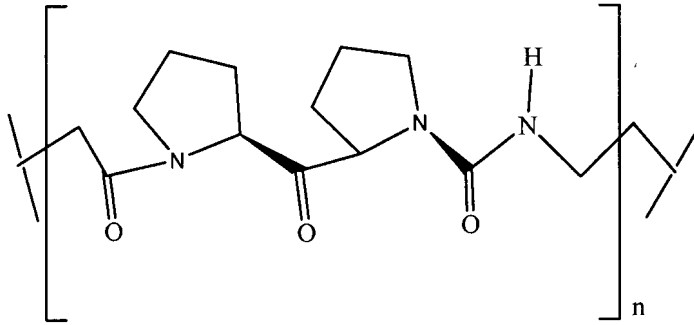


En donde R_a es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ o alcohol o forma un anillo cíclico con R^3 y R^3 es una cadena lateral derivada a partir de un amino ácido; y

m es un entero desde 1 a 45.

000074

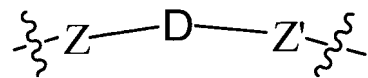
23. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 - 9, 11 - 12 en donde dicho enlazador es



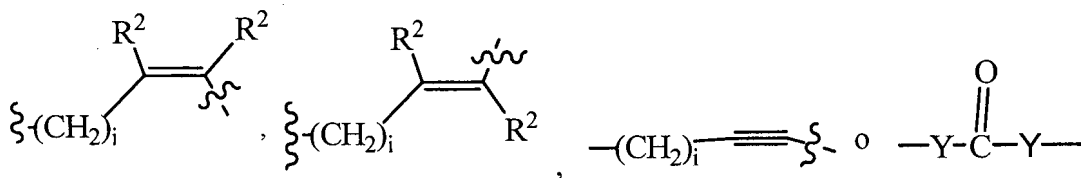
enlazador de colágeno.

24. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 - 9 y 11 - 12 en donde dicho enlazador es un amino ácido enlazador o un polipropilen glicol o un enlazador polipropilen-co-polietilen glicol que tiene entre 1 y 100 unidades de glicol.

25. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 - 9 y 11 - 12 en donde dicho enlazador es un compuesto de acuerdo con la formula química:



En donde Z y Z' son cada uno de forma independiente un enlace, $-(CH_2)_i-O$, $-(CH_2)_i-S$, $-(CH_2)_i-N-R$,



en donde dicho grupo $-(CH_2)_i$, si es que está presente en Z o Z', está enlazado al conector, ABT o CBT;

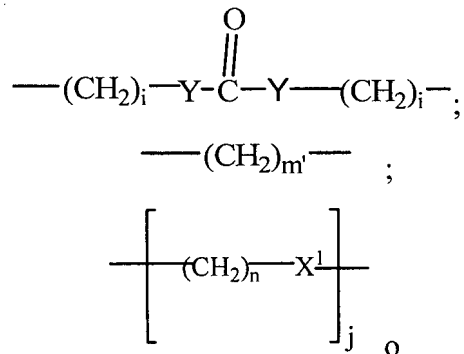
Cada R es H, o un grupo C_1 - C_3 alquilo o alcanol;

Cada R^2 es de modo independiente H un grupo alquilo C_1 - C_3 ;

Cada Y es de modo independiente un enlace, O, S o N-R;

Cada i es de modo independiente 1 a 50;

D es



Un enlace, con la condición de que Z, Z' y D no son cada uno de forma simultánea enlaces;

j es 1 a 100;

m' es 1 a 100;

n es 1 a 100;

X^1 es O, S o N-R; y

R es tal como se ha descrito arriba, o una sal farmacéutica del mismo.

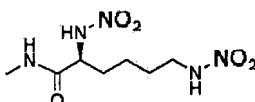
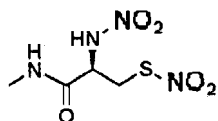
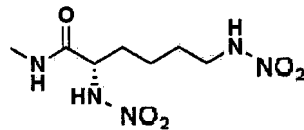
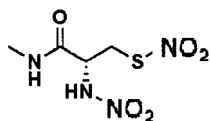
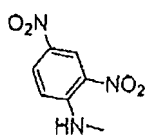
δ alquilo), O, CH_2 , NR^1 , S(O), S(O)₂, -S(O)₂O, -OS(O)₂, o OS(O)₂O;

R^1 es H un grupo alquilo C_1 - C_3 ; y

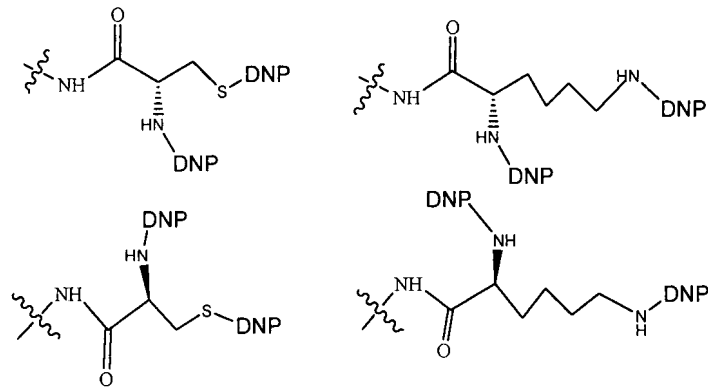
i es 0 o 1,

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o polimorfo del mismo.

26. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 - 9, 11 - 12 en donde dicho grupo ABT es seleccionado a partir del grupo que consiste de los grupos que tienen las siguientes estructuras:



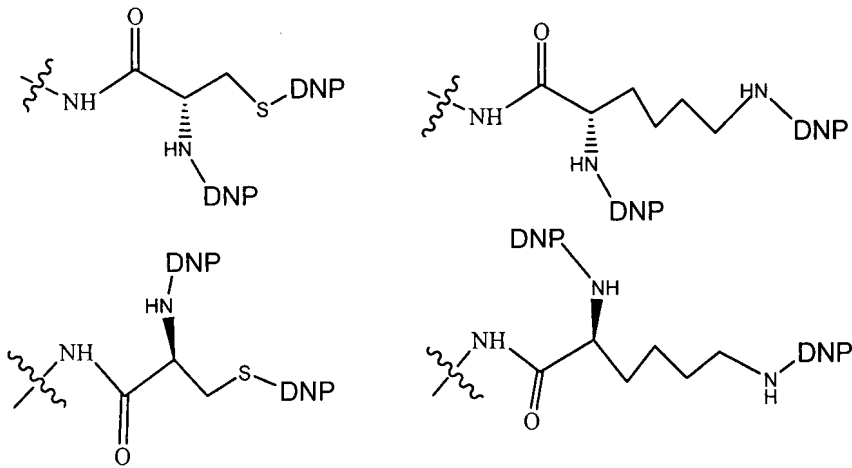
006076



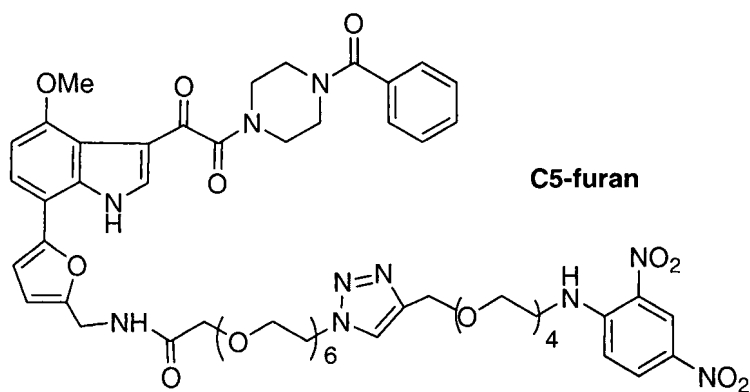
En donde dicho grupo DNP está opcionalmente enlazado a través de un grupo X ha dicho grupo amino ácido,

En donde X es CH_2 , S(O) , S(O)_2 , $-\text{S(O)}_2\text{O}$, $-\text{OS(O)}_2$, o $\text{OS(O)}_2\text{O}$.

27. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 26 en donde dicho grupo ABT es

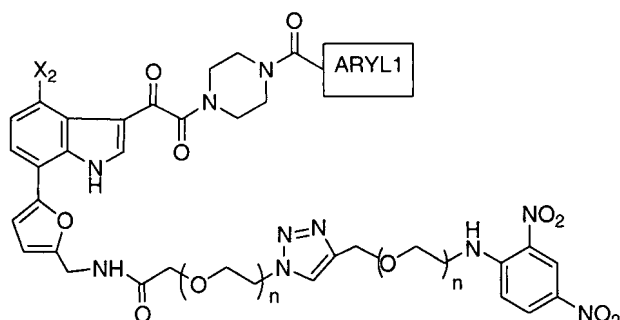


28. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 o 2 el cual es:



29. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 2, de acuerdo con la estructura química:

000077



En donde X_2 es H, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nCOOH$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_nO$ -(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_nC(O)$ -(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_nNR_1R_2$, $-(CH_2)_nNHC(O)-R_1$, $-(CH_2)_nC(O)-NR_1R_2$, $-(CH_2O)_nH$, $-(CH_2O)_nCOOH$, $-(OCH_2)_nO$ -(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2O)_nC(O)$ -(alquilo C_1-C_6), $-(OCH_2)_nNHC(O)-R_1$ o $-(CH_2O)_nC(O)-NR_1R_2$, NO_2 , CN o un halógeno;

ARYL1 es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado a partir del grupo que consiste de los grupos fenilo, o-, m-, o p-toluilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, o-,m- o p-fenol, 3,5-dihidroxiifenilo, o-, m- o p-hidroximetilfenilo y a 2-, 3-, o 4-piridilo; y

Cada n es de forma independiente 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

30. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 29 en combinación con un transportador farmacéuticamente aceptable, aditivo o excipiente.

31. La composición de acuerdo a la reivindicación 30 en donde dicha composición además comprende una cantidad efectiva de un agente adicional anti-VIH.

32. La composición de acuerdo a la reivindicación 31 en donde dicho agente adicional anti-VIH es seleccionado a partir del grupo que consiste de nucleosidos inhibidores de la transcriptasa reversa (NRTI), inhibidores de la transcriptasa reversa que no son nucleósidos, inhibidores de proteasa e inhibidores de fusión.

33. La composición de acuerdo a la reivindicación 31 en donde dicho agente adicional anti-VIH es seleccionado a partir del grupo que consiste de Amprenivir, Abacavir, Acemannan, Aciclovir, AD-439, AD-519, Adefovir dipivoxil, Interferon Alfa, Ansamicina, 097, AR 177, Beta-fluoro-ddA, BMS-232623 (CGP-73547), BMS-234475 (CGP-61755), CI-1012, Cidofovir, Sulfato de Curdlan, Globina inmune al Citomegalovirus, Ganciclovir, Dideoxiinosina, DMP-450, Efavirenz (DMP-266), EL10, Famciclovir, FTC,

000078

GS 840, HBY097, Hipericina, Interferon Beta Recombinante Humano, Interferon alfa-n3, Indinavir, ISIS-2922, KNI-272, Lamivudina (3TC), Lobucavir, Nelfinavir, Nevirapina, Novapren, Secuencia Octapeptídica del Peptide T, Fosfonoformato de trisodio, PNU-140690, Probucol, RBC-CD4, Ritonavir, Saquinavir, Valaciclovir, Virazol Ribavirin, VX-478, Zalcitabine, Zidovudina (AZT), Tenofovir sal de diisopropil fumarato, Combivir, Succinato de abacavir, T-20), AS-101, Bropirimina, CL246, EL10, FP-21399, Interferon Gama, Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos Macrófagos (GM-CSF), Partícula Nuclear Inmunoestimulante del VIH, Interleuquina-2 (IL-2), Inmunoglobulina Intravenosa, IMREG-1, IMREG-2, Inmunotiol Dietilo Ditio Carbamato, Interferon alfa-2, Metionina-Encefalina, MTP-PE (Muramyl-Tripeptido), Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (GCSF), Remune, rCD4 (CD4-IgG Soluble Recombinante Humana), rCD4-IgG Híbridos, CD4 Recombinante Humana Soluble, Interferon Alfa 2a, SK&F1-6528, T4 Soluble, Timopentina, Factor de Necrosis Tumoral (TNF), AK602, Alovudina, Amdoxovir, AMD070, Atazanavir (Reyataz), AVX754 (apricitabin), Bevirimat, BI-201, BMS-378806, BMS-488043, BMS-707035, C31G, Carbopol 974P, Calanolida A, Carragenano, Sulfato de celulosa, Cianovirin-N, Darunavir, Delavirdina, Didanosina (Videx), Efavirenz, Elvucitabin, Emtricitabin, Fosamprenavir (Lexiva), Fozivudin tidoxil, GS 9137, GSK-873,140 (aplaviroc), GSK- 364735, GW640385 (brecanavir), HG0004, HGTV43, INCB9471, KP-1461, Lopinavir, Mifepriston (VGX410), MK-0518, PPL-100, PRO 140, PRO 542, PRO 2000, Racivir, SCH-D (vicriviroc), SP01A, SPL7013, TAK-652, Tipranavir (Aptivus), TNX-355, TMC125 (etravirin), UC-781, UK-427,857 (Maraviroc), Ácido valproico, VRX496, Zalcitabin, Valganciclovir, Clindamicina con Primaquina, Pastilla de Fluconazol, Pastilla de Nistatina, Eflornitina, Pentamidina, Isetionate, Trimetoprim, Trimetoprim/sulfa, Piritrexim, Pentamidina isetionate, Spiramicina, Intraconazol-R51211, Trimetrexato, Daunorubicina, Eritropoyetina Recombinante Humana, Hormona de Crecimiento Recombinante Humana, Acetato de Megestrol, Testosterona, Aldesleuquina (Proleuquina), Anfotericina B, Azitromicina (Zithromax), Hidroxiapatita de calcio, Doxorubicina, Dronabinol, Entecavir, Epoyetina alfa, Etoposido, Fluconazol, Isoniazida, Itraconazol (Sporanox), Megestrol, Paclitaxel (Taxol), Peginterferon alfa-2, Poli ácido-L-láctico (Sculptra), Rifabutina (Mycobutin), Rifampina, Somatropina y Sulfametoxazol/Trimetoprima.

34. La composición de acuerdo a la reivindicación 31 en donde dicho agente adicional anti-VIH es seleccionado a partir del grupo que consiste de 3TC (Lamivudina), AZT (Zidovudina), (-)-FTC, ddI (Didanosina), ddC (zalcitabina), abacavir (ABC), tenofovir (PMPA), D-D4FC (Reverset), D4T (Stavudina), Racivir, L-FddC, L-FD4C, NVP (Nevirapina), DLV (Delavirdina), EFV (Efavirenz), SQVM (mesilato de saquinavir), RTV

(Ritonavir), IDV (Indinavir), SQV (Saquinavir), NFV (Nelfinavir), APV (Amprenavir), LPV (Lopinavir), T20, fuseon y mezclas de los mismo.

35. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 30 - 34 en una forma de dosificación oral.

36. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 30 - 34 en una forma de dosificación parenteral.

37. La composición de acuerdo a la reivindicación 30 - 34 en una forma de dosificación tópica.

38. La composición de acuerdo a la reivindicación 36 en donde dicha forma de dosificación parenteral es una forma de dosificación intravenosa.

39. Un método de tratamiento de una infección por VIH en un paciente en necesidad del mismo que comprende la administración ha dicho paciente de una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 30 - 38.

40. El método de acuerdo a la reivindicación 39 en donde el compuesto activo de dicha composición inhibe la entrada del VIH dentro de una célula diana mediante el enlace a la proteína de envoltura gp120 del mismo, y recluta anticuerpos para formar un complejo terciario para atacar al VIH enlazado, conllevando a la muerte del VIH y/o célula.

41. Un método para la reducción de la probabilidad de una infección por VIH en un paciente en necesidad del mismo que comprende la administración al paciente en riesgo de una infección por VIH una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 30 - 38.

42. El método de acuerdo a la reivindicación 41 en donde dicha composición es coadministrada tópicamente a dicho paciente en un área de riesgo de infección por VIH.

43. Un método para la reducción de la probabilidad de SIDA o ARC en un paciente infectado con VIH que comprende la administración a dicho paciente en riesgo de SIDA o ARC de una cantidad efectiva de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 30 - 38.

44. Un método para reducir o eliminar células CD infectadas con VIH en un paciente, el cual comprende la administración a un paciente infectado con VIH de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 29.

45. Un método para inhibir o eliminar el VIH en un paciente, el cual comprende la administración ha dicho paciente de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 29.

46. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 29 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por VIH en un paciente.

47. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 29 en la fabricación de un medicamento para la reducción de la probabilidad que un en riesgo de una infección por VIH contraiga una infección por VIH.

48. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 29 en la fabricación de un medicamento para la reducción de la probabilidad of SIDA o ARC en un paciente infectado con VIH.

49. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-29 en la fabricación de un medicamento para reducir o eliminar las células CD infectadas con VIH en un paciente infectado con VIH.

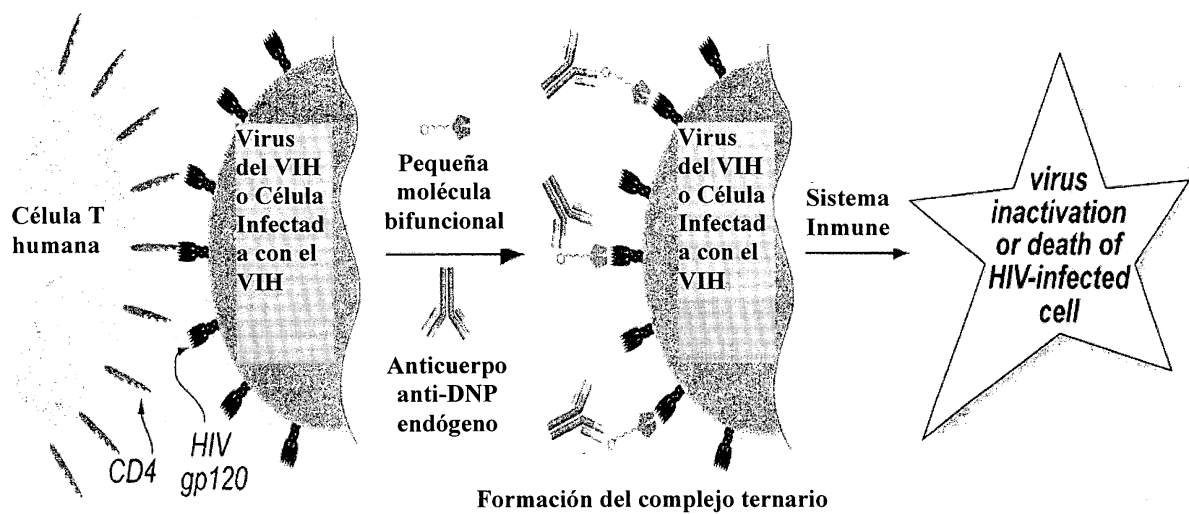
50. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 29 en la fabricación de un medicamento para para inhibir o eliminar el VIH en un paciente en necesidad del mismo.

RESUMEN

La presente invención está dirigida a nuevos compuestos bifuncionales y métodos para tratar la infección por VIHs. Las pequeñas moléculas bifuncionales, generalmente están referidas como ARM-HI's, estas funcionan a través de vías ortogonales, mediante la inhibición de la interacción gp120-CD4, y mediante el reclutamiento de anticuerpos anti-DNP para células que expresan gp120, previniendo de esta manera la infección celular y la propagación del VIH. Se ha demostrado que ARM-HI's se enlaza a gp120 y células que expresan gp-120 de forma competitiva con CD4, disminuyendo de este modo la infectividad viral tal como se muestra mediante un ensayo con células MT-2, la unión conlleva a la formación de un complejo ternario mediante el reclutamiento de anticuerpos anti-DNP para unirse al mismo, los anticuerpos presentes en el complejo ternario promueven la destrucción dependiente del complemento de las células que expresan gp120. En la presente especificación se describen compuestos y métodos.

006082

Figura 1

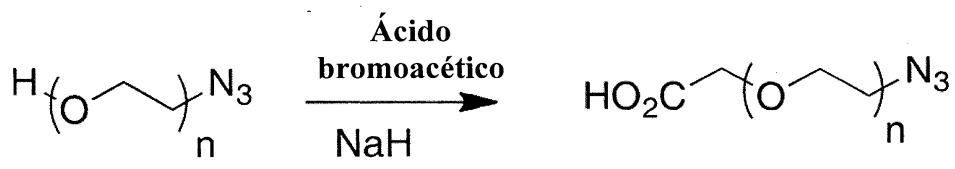


000093

—

Esquema 1

Síntesis del compuesto 2

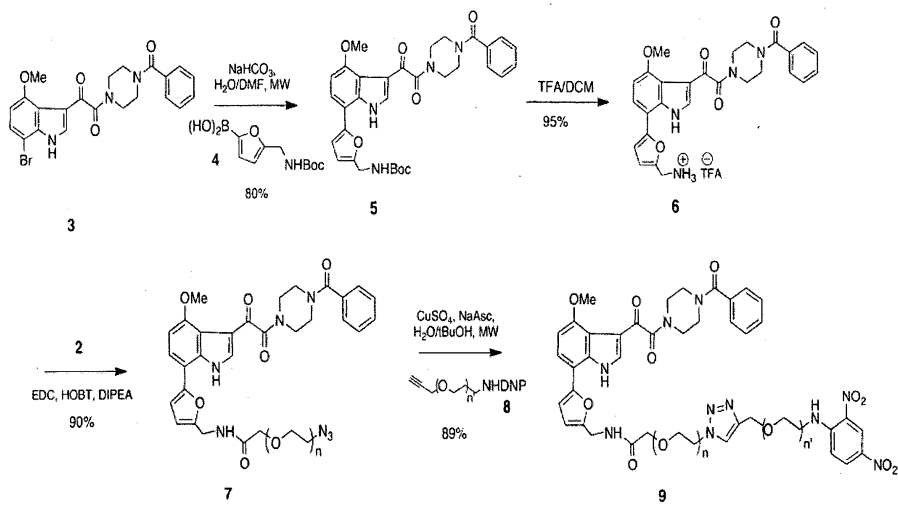


003092

Figura 3

Esquema 2

Síntesis del compuesto 9

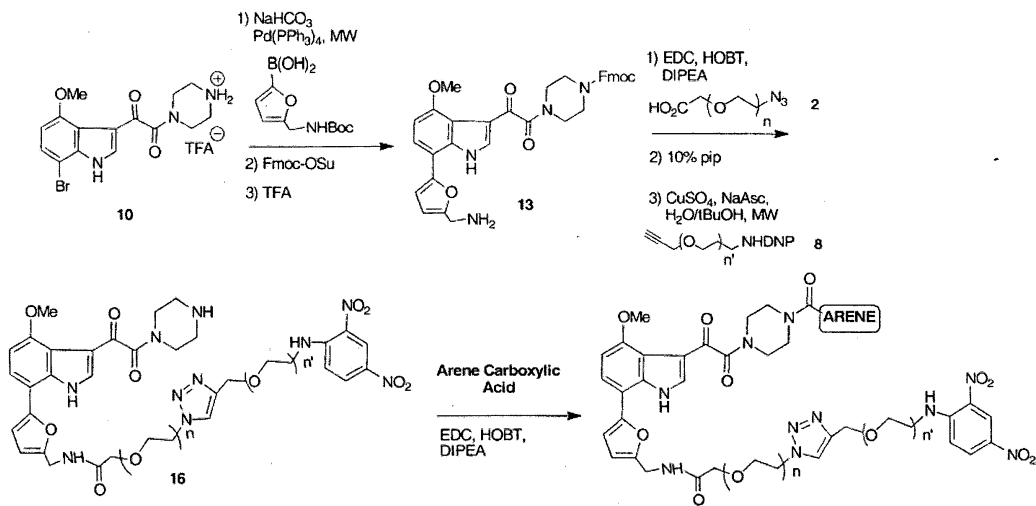


000005

Figura 4

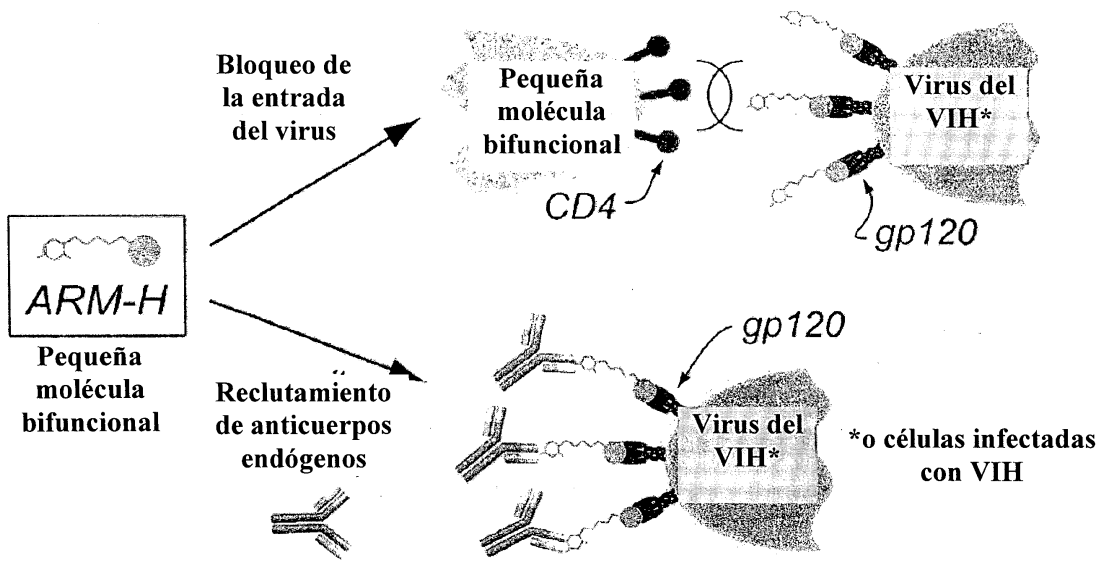
Esquema 1

Ruta de síntesis química general de los análogos adicionales



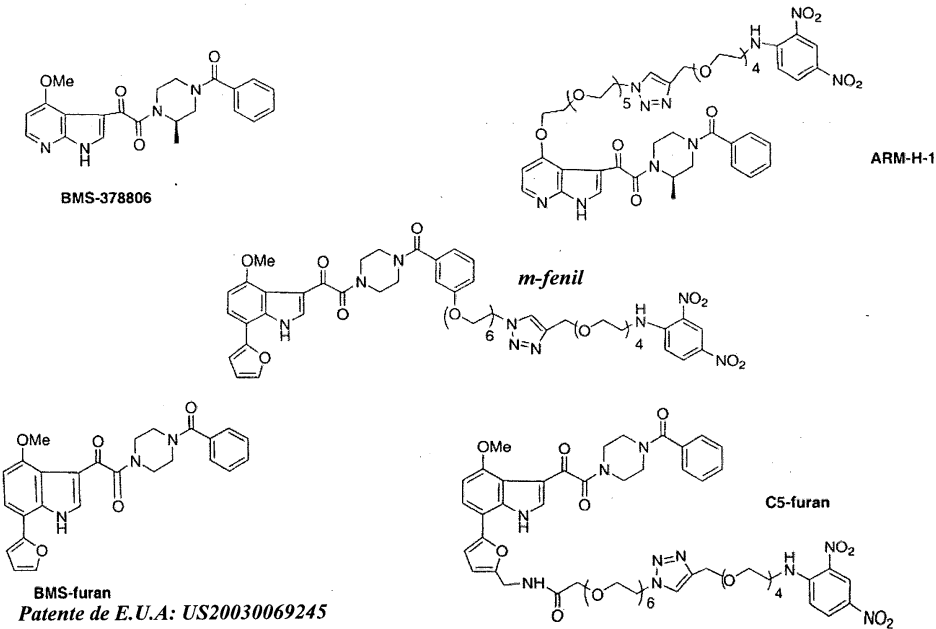
980000

Figura 5



000007

Figura 6



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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 May 2012 (24.05.2012)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/068366 A2

- (51) International Patent Classification:
C07D 405/14 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2011/061174
- (22) International Filing Date:
17 November 2011 (17.11.2011)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/414,977 18 November 2010 (18.11.2010) US
61/522,518 11 August 2011 (11.08.2011) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): YALE UNIVERSITY [US/US]; 2 Whitney Avenue, New Haven, CT 06511 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): SPIEGEL, David [US/US]; 33 North Water Street, Unit 407, Norwalk, CT 06854 (US). PARKER, Christopher [US/US]; 545 Whitney Avenue, Apt. No. 3, New Haven, CT 06515 (US).
- (74) Agent: COLEMAN, Henry, D.; 714 Colorado Avenue, Bridgeport, CT 06605-1601 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: BIFUNCTIONAL MOLECULES WITH ANTIBODY-RECRUITING AND ENTRY INHIBITORY ACTIVITY AGAINST THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS

(57) Abstract: The present invention is directed to new bifunctional compounds and methods for treating HIV infections. The bifunctional small molecules, generally referred to as ARM-HI's, function through orthogonal pathways, by inhibiting the gp120-CD4 interaction, and by recruiting anti-DNP antibodies to gp120-expressing cells, thereby preventing cell infection and spread of HIV. It has been shown that ARM-HI's bind to gp120 and gp-120 expressing cells competitively with CD4, thereby decreasing viral infectivity as shown by an MT-2 cell assay, the binding leading to formation of a ternary complex by recruiting anti-DNP antibodies to bind thereto, the antibodies present in the ternary complex promoting the complement-dependent destruction of the gp120-expressing cells. Compounds and methods are described herein.

000089

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0051540

Bogotá D.C., Mayo 28 de 2013 - 16:24:57

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	559952175	28/05/2013	20.975.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-138546- -00000-0000

Fecha: 2013-06-07 15:23:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 91

000090

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 28 de 2013 - 16:25:00

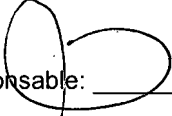
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0051559
		Bogotá D.C., Mayo 28 de 2013 - 16:24:57

RECIBIDO DE : CLARKE MODET					NI 830.008.643	
*** Soporte del Pago ***						
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO	
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	559952175	28/05/2013	20.975.000.00	

*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO	
40	50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	1.200.000.00
					\$1.200.000.00
				=====	

SON: **UN MILL&OACUTE;N DOSCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-138546- -00000-0000

Fecha: 2013-06-07 15:23:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 91

23772
000091



No. 13-138546-00000-0000

Fecha: 2013-06-07 15:23:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 91

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DI

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐