



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 015**

51 Int. Cl.:
C07D 239/47 (2006.01) **A61K 31/505** (2006.01)
C07D 239/48 (2006.01) **C07D 413/12** (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04737251 .1**
96 Fecha de presentación : **20.02.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1603887**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.12.2005**

54 Título: **Pirimidinas sustituidas con indano que inhiben la replicación del VIH.**

30 Prioridad: **20.02.2003 EP 03100411**
02.06.2003 US 475012 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.09.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.09.2011

73 Titular/es: **TIBOTEC PHARMACEUTICALS**
Eastgate Village Eastgate Little Island
Co Cork, IE

72 Inventor/es: **Guillemont, Jérôme, Emile, Georges;**
Pasquier, Elisabeth, Thérèse, Jeanne;
Heeres, Jan;
Hertogs, Kurt;
Bettens, Eva;
Lewi, Paulus, Joannes;
De Jonge, Marc, René;
Koymans, Lucien, Maria, Henricus;
Daeyaert, Frederik, Frans, Desiré;
Vinkers, Hendrik, Maarten y
Janssen, Paul, Adriaan, Jan

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 365 015 T3

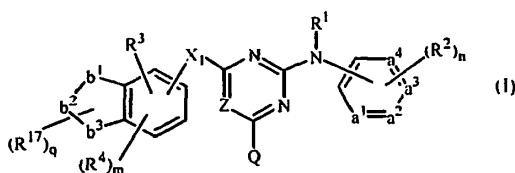
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Pirimidinas sustituidas con indano que inhiben la replicación del VIH

- 5 La presente invención se refiere a derivados de pirimidina que poseen propiedades inhibitorias de la replicación del VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana). La invención también se refiere a métodos para prepararlos y a composiciones farmacéuticas que los comprenden. La invención también se refiere al uso de dichos derivados para la producción de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una infección por VIH.
- 10 La presente invención tiene como objetivo proporcionar una serie particular novedosa de derivados de pirimidina que poseen propiedades de replicación del VIH. Los documentos WO 99/50250, WO 00/27825 y WO 01/85700 describen ciertas aminopirimidinas sustituidas y los documentos WO 99/50256 y EP-834 507 describen aminotriazinas que poseen propiedades inhibitorias de la replicación del VIH.
- 15 Los compuestos de la invención difieren de los compuestos de la técnica anterior en su estructura, actividad farmacológica y/o potencia farmacológica. Se ha descubierto que los compuestos de la invención no solamente actúan de manera favorable en cuanto a su capacidad para inhibir la replicación del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), sino también por su mayor habilidad para inhibir la replicación de cepas mutantes, en particular cepas que se han vuelto resistentes a los fármacos disponibles en el mercado (denominadas cepas de VIH resistentes o
- 20 multirresistentes a fármacos).

Por lo tanto, en un aspecto la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula



- 25 un *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isomérica de este, donde

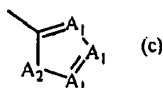
30 $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ representa un radical bivalente de fórmula

- CH=CH-CH=CH- (a-1);
- N=CH-CH=CH- (a-2);
- N=CH-N=CH- (a-3);
- N=CH-CH=N- (a-4);
- N=N-CH=CH- (a-5);

$-b^1-b^2-b^3-$ representa un radical bivalente de fórmula

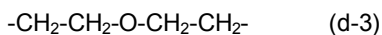
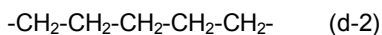
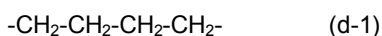
- CH₂-CH₂-CH₂- (b-1);

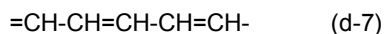
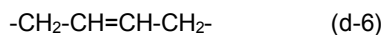
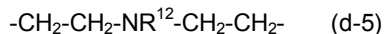
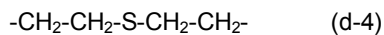
- n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y en el caso de que $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ sea (a-1), entonces n también podrá ser 5;
- 35 m es 0, 1, 2, 3;
- q es 0, 1 ó 2;
- p es 1 ó 2;
- R¹ es hidrógeno; arilo; formilo; (alquil C₁₋₆)carbonilo; alquilo C₁₋₆; (alquiloxi C₁₋₆)carbonilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con formilo, (alquil C₁₋₆)carbonilo, (alquiloxi C₁₋₆)carbonilo, (alquil C₁₋₆)carboniloxi; (alquiloxi C₁₋₆)(alquil C₁₋₆)carbonilo sustituido con (alquiloxi C₁₋₆)carbonilo;
- 40 cada R² es independientemente hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o con -C(=O)R⁶, cicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, (alquiloxi C₁₋₆)carbonilo, carboxilo, ciano, nitro, NR¹³R¹⁴, polihalometilo, polihalometiltio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶ o un radical de fórmula
- 45



donde cada A₁ es independientemente N, CH o CR⁶; y A₂ es NH, O, S o NR⁶;

- 5 X₁ es -NR⁵-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, alcanodiilo C₁₋₄, -CHOH-, -S-, -S(=O)_p-, -NR¹³-C(=O)-, -C(=O)-NR¹³, -X₂-(alcanodiilo C₁₋₄) o -(alcanodiilo C₁₋₄)-X₂;
- X₂
R³ es -NR⁵-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -CHOH-, -S-, -S(=O)_p-;
- 10 es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, NR¹³R¹⁴, -C(=O)-NR¹³R¹⁴, -C(=O)-R¹⁵, -CH=N-NH-C(=O)-R¹⁶, -C(=N-O-R⁸)-(alquilo C₁₋₄), R⁷ o -X₃-R⁷; o alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-(alquilo C₁₋₆) o R', y además de la lista mencionada de sustituyentes, dos átomos de hidrógeno geminales de dicho alquilo C₁₋₆ también se pueden reemplazar por un alcanodiilo C₂₋₅ formando de esta manera un anillo espiránico; (alquilo C₁₋₆)alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre hidroxilo, ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-(alquilo C₁₋₆) o R⁷; alqueno C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-(alquilo C₁₋₆) o R⁷; alquino C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-(alquilo C₁₋₆) o R⁷;
- 15 X₃ es -NR⁵-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)_p-, -X₂-(alcanodiilo C₁₋₄)-, -(alcanodiilo C₁₋₄)-X_{2a}-, -(alcanodiilo C₁₋₄)-X_{2b}-(alcanodiilo C₁₋₄), -C(=N-OR⁸)-(alcanodiilo C₁₋₄)-;
- 20 donde X₂ es -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)_p-; y donde X_{2b} es -NH-NH-, -N=N-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)_p-;
- R⁴ es halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-NR¹³R¹⁴, (alquilo C₁₋₆)carbonilo, (alquilo C₁₋₆)carbonilo, formilo, -NR¹³R¹⁴ o R⁷;
- 25 R⁵ es hidrógeno; arilo; formilo; (alquilo C₁₋₆)carbonilo; alquilo C₁₋₆; (alquilo C₁₋₆)carbonilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con formilo, (alquilo C₁₋₆)carbonilo, (alquilo C₁₋₆)carbonilo o (alquilo C₁₋₆)carbonilo; (alquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆)carbonilo sustituido con (alquilo C₁₋₆)carbonilo;
- R⁶
R⁷ es alquilo C₁₋₄, NR¹³R¹⁴ o polihaloalquilo C₁₋₄;
- 30 es un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático, o un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático, donde cada uno de dichos sistemas anulares carbocíclicos o heterocíclicos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, mono o di(alquilo C₁₋₆)amino(alquilo C₁₋₆), formilo, (alquilo C₁₋₆)carbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₆, (alquilo C₁₋₆)carbonilo, alquilo C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, aminocarbonilo, -CH(=N-O-R⁸), R^{7a}, -X₃-R^{7a} o R^{7a}-alquilo C₁₄;
- 35 R^{7a} es un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático, o un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático, donde cada uno de dichos sistemas anulares carbocíclicos o heterocíclicos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, mono o di(alquilo C₁₋₆)amino(alquilo C₁₋₆), formilo, (alquilo C₁₋₆)carbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₆, (alquilo C₁₋₆)carbonilo, alquilo C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-NR¹³R¹⁴, -CH(=N-O-R⁸);
- 45 R⁸
R⁹ y R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo o aril(alquilo C₁₋₄); son cada uno independientemente hidrógeno; hidroxilo; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆; (alquilo C₁₋₆)carbonilo; (alquilo C₁₋₆)carbonilo; NR¹³R¹⁴, -C(=O)-NR¹³R¹⁴, -CH(=NR¹¹) o R⁷, donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆ mencionados anteriormente puede estar opcionalmente y cada uno de forma individual sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, carboxilo, (alquilo C₁₋₆)carbonilo, ciano, imino, NR¹³R¹⁴, polihaloalquilo, polihaloalquilo, polihaloalquilo, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(-O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶, R⁷; o
- 50 R⁹ y R¹⁰ se pueden considerar conjuntamente para formar un radical bivalente o trivalente de fórmula
- 55





5	R ¹¹ R ¹² R ¹³ y R ¹⁴	es ciano, (alquil C ₁₋₄)carbonilo; (alquiloxi C ₁₋₄)carbonilo; -C(=O)-NR ¹³ R ¹⁴ ; o alquilo C ₁₋₄ opcionalmente sustituido con alquiloxi C ₁₋₄ , ciano, NR ¹³ R ¹⁴ o -C(=O)-NR ¹³ R ¹⁴ ; es hidrógeno o alquilo C ₁₋₄ ; son cada uno independientemente hidrógeno, Het, alquilo C ₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo, alquenilo C ₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo, alquinilo C ₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo;
10	R ¹⁵ R ¹⁶ R ¹⁷ ,	es alquilo C ₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o -C(=O)-NR ¹³ R ¹⁴ ; es R ⁷ o alquilo C ₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o -C(=O)-NR ¹³ R ¹⁴ ; si está presente, es cada uno independientemente ciano, halo, hidroxilo, -C(=O)-NR ¹³ R ¹⁴ , alquilo C ₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, -C(=O)-NR ¹³ R ¹⁴ o halo; alquenilo C ₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, -C(=O)-NR ¹³ R ¹⁴ o halo; alquinilo C ₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, -C(=O)-NR ¹³ R ¹⁴ o halo; y, donde sea posible, R ¹⁷ también podrá estar unido al resto -b ¹ -b ² -b ³ - mediante un doble enlace donde R ¹⁷ será entonces =O, =S, =NH, =N-R ¹⁵ , =N-R ⁷ , -N-O-R ¹⁵ , =N-O-R ⁷ , =CH ₂ , =CH-C(=O)-NR ¹³ R ¹⁴ , =CH-R ⁷ o =CH-R ¹⁵ ; donde =CH ₂ podrá estar opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, halo, nitro;
20	Q Z Y	representa hidrógeno, alquilo C ₁₋₆ , halo, polihaloalquilo C ₁₋₆ , -C(=O)-NR ¹³ R ¹⁴ o -NR ⁹ R ¹⁰ ; es C-Y, donde representa hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C ₁₋₆ , cicloalquilo C ₃₋₇ , alquiloxi C ₁₋₆ , (alquiloxi C ₁₋₆)carbonilo, carbonilo, ciano, nitro, NR ¹³ R ¹⁴ , polihalometilo, polihalometiloxi, polihalometilitio, -S(=O) _p R ⁸ , -NH-S(=O)R ⁸ , -NH-SO ₂ -R ⁸ , -NH-SO ₂ -(alcanodiilo C ₁₋₄)-CO-N(R ⁸) ₂ , -C(=O)R ⁸ , -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH ₂ , -NHC(=O)R ⁸ , -C(=O)-NH-R ⁸ , -C(=NH)R ⁸ , arilo o alquenilo C ₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alquinilo C ₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alquilo C ₁₋₆ sustituido con ciano o con -C(=O)R ⁸ ,
25	arilo	es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C ₁₋₆ , hidroxialquilo C ₁₋₆ , (alquil C ₁₋₆)NR ¹³ R ¹⁴ , (alquil C ₁₋₆)carbonilo, cicloalquilo C ₃₋₇ , alquiloxi C ₁₋₆ , (alquiloxi C ₁₋₆)carbonilo, alquiltio C ₁₋₆ , ciano, nitro, polihaloalquilo C ₁₋₆ , polihaloalquiloxi C ₁₋₆ , -C(=O)-NR ¹³ R ¹⁴ , R ⁷ o -X ₃ -R ⁷ ;
30	Het	es un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático, donde cada uno de dichos sistemas anulares carbocíclicos o heterocíclicos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C ₁₋₆ , hidroxialquilo C ₁₋₆ , aminoalquilo C ₁₋₆ , mono o di(alquil C ₁₋₆)amino(alquilo C ₁₋₆), formilo, (alquil C ₁₋₆)carbonilo, cicloalquilo C ₃₋₇ , alquiloxi C ₁₋₆ , (alquiloxi C ₁₋₆)carbonilo, alquiltio C ₁₋₆ , ciano, nitro, polihaloalquilo C ₁₋₆ , polihaloalquiloxi C ₁₋₆ , -C(=O)-NR ¹³ R ¹⁴ , -CH(=N-O-R ⁸).

Según se utiliza anteriormente y en lo sucesivo en la presente, alquilo C₁₋₄, como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo; alquilo C₁₋₆, como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como el grupo definido para alquilo C₁₋₄ y pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y análogos; alquilo C₂₋₆, como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que contienen de 2 a 6 átomos de carbono, tales como etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y análogos; alcanodiilo C₁₋₄ define radicales hidrocarbonados bivalentes saturados de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metileno, 1,2-etanodiilo o 1,2-etilideno, 1,3-propanodiilo o 1,3-propilideno, 1,4-butanodiilo o 1,4-butilideno y análogos; cicloalquilo C₃₋₇ es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo; alquenilo C₂₋₆ define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que contienen de 2 a 6 átomos de carbono y que contienen un doble enlace, tales como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo y análogos; alquinilo C₂₋₆ define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que contienen de 2 a 6 átomos de carbono y que contienen un triple enlace, tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y análogos.

En varios casos, los radicales alquinilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ se pueden sustituir con uno o más sustituyentes. En tal caso, puede haber 1, 2, 3, 4, 5, 6 y más sustituyentes, estando el número limitado en algunos casos por el número de átomos de carbono y el grado de insaturación del radical hidrocarbonado. Preferentemente,

los radicales alquilino C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o alquino C_{2-6} están sustituidos con hasta 3 sustituyentes.

Un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado representa un sistema anular que consiste en 1, 2 ó 3 anillos, estando dicho sistema anular compuesto solamente por átomos de carbono y conteniendo dicho sistema anular solamente enlaces sencillos; un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico parcialmente saturado representa un sistema anular que consiste en 1, 2 ó 3 anillos, estando dicho sistema anular compuesto solamente por átomos de carbono y comprendiendo al menos un doble enlace, siempre que el sistema anular no sea un sistema anular aromático; un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático representa un sistema anular aromático que consiste en 1, 2 ó 3 anillos, estando dicho sistema anular compuesto solamente por átomos de carbono; un experto en la materia conoce bien el término "aromático" y designa sistemas cíclicamente conjugados de $4n + 2$ electrones, es decir, con 6, 10, 14, etc. electrones π (regla de Hückel); un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado representa un sistema anular que consiste en 1, 2 ó 3 anillos y que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, conteniendo dicho sistema anular solamente enlaces sencillos; un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico parcialmente saturado representa un sistema anular que consiste en 1, 2 ó 3 anillos y que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, y al menos un doble enlace, siempre que el sistema anular no sea un sistema anular aromático; un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático representa un sistema anular aromático que consiste en 1, 2 ó 3 anillos y que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S.

Algunos ejemplos particulares de carbociclos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos saturados son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[4.2.0]octanilo, ciclónonano, ciclodecanilo, decahidronaftalenilo, tetradecahidroantraceno y análogos. Los preferidos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo; los más preferidos son ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Algunos ejemplos particulares de carbociclos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos parcialmente saturados son ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, biciclo[4.2.0]octeno, ciclónoneno, ciclodeceno, octahidronaftalenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, 1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidroantraceno y análogos. Los preferidos son ciclopenteno, ciclohexeno y ciclohepteno.

Algunos ejemplos particulares de carbociclos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos aromáticos son fenilo, naftalenilo, antraceno. El preferido es fenilo.

Algunos ejemplos particulares de heterociclos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos saturados son tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, dioxolanilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrotienilo, dihidrooxazolilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, oxadiazolidinilo, triazolidinilo, tiadiazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, hexahidropirimidinilo, hexahidropirazinilo, dioxanilo, morfolinilo, ditanilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tritiano, decahidroquinolinilo, octahidroindolilo y análogos. Los preferidos son tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, dioxolanilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, dihidrooxazolilo, triazolidinilo, piperidinilo, dioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y piperazinilo. Los particularmente preferidos son tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, dioxolanilo, piperidinilo, dioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y piperazinilo.

Algunos ejemplos particulares de heterociclos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos parcialmente saturados son pirrolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, indolinilo y análogos. Los preferidos son pirrolinilo, imidazolinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo e indolinilo.

Algunos ejemplos particulares de heterociclos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos aromáticos son azetilo, oxetilideno, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piranilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, isobenzotienilo, indolizino, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzopirazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, quinolizino, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, pteridinilo, benzopirano, pirrolopiridilo, tienopiridilo, furopiridilo, isotiazolopiridilo, tiazolopiridilo, isoxazolopiridilo, oxazolopiridilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo, pirrolopirazinilo, tienopirazinilo, furopirazinilo, isotiazolopirazinilo, tiazolopirazinilo, isoxazolopirazinilo, oxazolopirazinilo, pirazolopirazinilo, imidazopirazinilo, pirrolopirimidinilo, tienopirimidinilo, furopirimidinilo, isotiazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, isoxazolopirimidinilo, oxazolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopirimidinilo, pirrolopiridazinilo, tienopiridazinilo, furopiridazinilo, isotiazolopiridazinilo, tiazolopiridazinilo, isoxazolopiridazinilo, oxazolopiridazinilo, pirazolopiridazinilo, imidazopiridazinilo, oxadiazolopiridilo, triazolopiridilo, oxadiazolopirazinilo, tiadiazolopirazinilo, tiazolopirazinilo, oxadiazolopirimidinilo, tiadiazolopirimidinilo, triazolopirimidinilo, oxadiazolopiridazinilo, tiadiazolopiridazinilo, tiazolopiridazinilo, imidazoaxazolilo, imidazotiazolilo, imidazoimidazolilo, isoxazolotriazinilo, isotiazolotriazinilo, pirazolotriazinilo, oxazolotriazinilo, tiazolotriazinilo, imidazolotriazinilo, oxadiazolotriazinilo, tiadiazolotriazinilo, tiazolotriazinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazino, fenotiazino, fenoxazinilo y análogos.

Los heterociclos aromáticos preferidos son los heterociclos aromáticos monocíclicos o bicíclicos. Algunos

heterociclos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos aromáticos interesantes son pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piranilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzopirazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzopirranilo, pirrolopiridilo, tienopiridilo, furopiridilo, isotiazolopiridilo, tiazolopiridilo, isoxazolopiridilo, oxazolopiridilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo, pirrolopirazinilo, tienopirazinilo, furopirazinilo, isotiazolopirazinilo, tiazolopirazinilo, isoxazolopirazinilo, oxazolopirazinilo, pirazolopirazinilo, imidazopirazinilo, pirrolopirimidinilo, tienopirimidinilo, furopirimidinilo, isotiazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, isoxazolopirimidinilo, oxazolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopirimidinilo, oxadiazolopiridilo, tiadiazolopiridilo, triazolopiridilo, oxadiazolopirazinilo, tiadiazolopirazinilo, triazolopirazinilo, oxadiazolopirimidinilo, tiadiazolopirimidinilo, triazolopirimidinilo, carbazolilo, acridinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y análogos.

Algunos heterociclos aromáticos particularmente interesantes son pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piranilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzopirazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo y análogos.

Según se ha utilizado anteriormente en la presente, el término (=O) forma un resto carbonilo cuando se une a un átomo de carbono, un resto sulfóxido cuando se une a un átomo de azufre y un resto sulfonilo cuando dos de los términos mencionados se unen a un átomo de azufre.

El término "halo" es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo. Según se utiliza anteriormente y en lo sucesivo en la presente, polihalometilo, como un grupo o parte de un grupo, se define como metilo mono o polihalosustituido, en particular metilo con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, difluorometilo o trifluorometilo; polihaloalquilo C_{1-4} o polihaloalquilo C_{1-6} , como un grupo o parte de un grupo, se define como alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6} mono o polihalosustituido, por ejemplo, los grupos definidos en halometilo, 1,1-difluoroetilo y análogos. En el caso de que se unan más de un átomo de halógeno a un grupo alquilo dentro de la definición de polihalometilo, polihaloalquilo C_{1-4} o polihaloalquilo C_{1-6} , pueden ser el mismo o pueden ser distintos.

El término "heterociclo" en la definición de R^7 o R^{7a} pretende incluir todas las formas isoméricas posibles de los heterociclos, por ejemplo, pirrolilo comprende 1*H*-pirrolilo y 2*H*-pirrolilo.

El carbociclo o heterociclo en la definición de R^7 o R^{7a} puede estar unido al resto de la molécula de fórmula (I) a través de cualquier heteroátomo o carbono del anillo, según sea adecuado, si no se especifica lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, cuando el heterociclo sea imidazolilo, podrá ser 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo y análogos, o cuando el carbociclo sea naftalenilo, podrá ser 1-naftalenilo, 2-naftalenilo y análogos. Cuando cualquiera de las variables (por ejemplo, R^7 , heteroátomo, X_2) aparezca en más de una ocasión en cualquiera de los constituyentes, cada definición será independiente.

Las líneas trazadas desde los sustituyentes hacia los sistemas anulares indican que el enlace se puede unir a cualquiera de los átomos del anillo adecuados.

Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden ser útiles, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no, quedan incluidas en el ámbito de la presente invención.

Las sales de adición farmacéuticamente aceptables, según se han mencionado anteriormente en la presente, pretenden comprender las formas salinas de adición de ácido no tóxicas y terapéuticamente activas, que los compuestos de fórmula (I) sean capaces de formar. Estas últimas se pueden obtener convenientemente tratando la forma de base con ácidos adecuados, tales como ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos halhídricos, como clorhídrico, bromhídrico y análogos; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico y análogos; o ácidos orgánicos, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxiopropanoico, 2-oxopropanoico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico y ácidos análogos. A la inversa, la forma salina se puede convertir en la forma de base libre por tratamiento con base.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen protones ácidos se pueden convertir en sus formas salinas de adición de amina o metal no tóxicas y terapéuticamente activas, por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas adecuadas. Las formas salinas de base adecuadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, como las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y análogos, sales con bases

orgánicas, como las aminas aromáticas y alifáticas primarias, secundarias y terciarias, tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-*n*-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, benzatina, *N*-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, sales de hidrabamina y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y análogos. A la inversa, la forma salina se puede convertir en la forma de ácido libre por tratamiento con ácido.

La expresión "sal de adición" también comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente (solvatos) que los compuestos de fórmula (I) sean capaces de formar. Algunos ejemplos de dichas formas son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y análogos.

La expresión "amina cuaternaria", según se ha utilizado anteriormente en la presente, define las sales de amonio cuaternario que los compuestos de fórmula (I) sean capaces de formar por reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I) y un agente cuaternizante adecuado tal como, por ejemplo, un alquilhaluro, arilhaluro o arilalquilhaluro opcionalmente sustituido, por ejemplo, yoduro de metilo o yoduro de bencilo. También se pueden utilizar otros reactivos con grupos salientes buenos, tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo y *p*-toluenosulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente. Los contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El contraión elegido se puede introducir utilizando resinas de intercambio iónico.

Las formas de *N*-óxido de los compuestos de la presente pretenden comprender los compuestos de fórmula (I) en los que uno o varios átomos de nitrógeno terciarios se han oxidado hasta su denominado *N*-óxido.

Cabe destacar que algunos de los compuestos de fórmula (I) y sus *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isoméricas pueden contener uno o más centros de quiralidad y existir como formas estereoquímicamente isoméricas.

La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas", según se ha utilizado anteriormente en la presente, define todas las formas estereoisoméricas posibles que los compuestos de fórmula (I) y sus *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias o derivados fisiológicamente funcionales puedan poseer. A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica, así como cada una de las formas isoméricas individuales de fórmula (I) y sus *N*-óxidos, sales, solvatos o aminas cuaternarias sustancialmente exentas, es decir, asociadas con menos del 10%, preferentemente menos del 5%, en particular menos del 2% y aún más preferentemente menos del 1% de los otros isómeros. Por lo tanto, cuando se especifica que un compuesto de fórmula (I) es, por ejemplo, (*E*), esto significa que el compuesto está sustancialmente exento del isómero (*Z*).

En particular, los centros estereogénicos pueden tener una configuración *R* o *S*; los sustituyentes de los radicales bivalentes cíclicos (parcialmente) saturados pueden tener una configuración tanto *cis* como *trans*. Los compuestos que contienen dobles enlaces pueden tener una estereoquímica *E* (*entgegen*) o *Z* (*zusammen*) en dicho doble enlace. Los expertos en la materia conocen bien los términos *cis*, *trans*, *R*, *S*, *E* y *Z*.

Obviamente, se pretende que las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) queden englobadas en el alcance de esta invención.

Para algunos de los compuestos de fórmula (I), sus profármacos, *N*-óxidos, sales, solvatos, aminas cuaternarias o complejos metálicos y los intermedios utilizados en la preparación de estos, no se determinó experimentalmente la configuración estereoquímica absoluta. En estos casos, la forma estereoisomérica que se aisló en primer lugar se denominó "A" y la que se aisló en segundo lugar se denominó "B", sin hacer más referencia a la configuración estereoquímica real. Sin embargo, dichas formas estereoisoméricas "A" y "B" se pueden caracterizar de modo inequívoco mediante, por ejemplo, su rotación óptica en el caso de que "A" y "B" tengan una relación enantiomérica. Un experto en la materia será capaz de determinar la configuración absoluta de dichos compuestos utilizando métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, la difracción de rayos X. En el caso de que "A" y "B" sean mezclas estereoisoméricas, se pueden separar de manera adicional, donde las primeras fracciones aisladas respectivas se denominarán "A1" y "B1" y las segundas se denominarán "A2" y "B2", sin hacer más referencia a la configuración estereoquímica real.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Se pretende que dichas formas, aunque no estén indicadas implícitamente en la fórmula anterior, también queden incluidas en el alcance de la presente invención.

Siempre que se utilice en lo sucesivo en la presente, la expresión "compuestos de fórmula (I)" pretende incluir

también sus formas de *N*-óxido, sus sales, sus aminas cuaternarias y sus formas estereoquímicamente isoméricas. Los compuestos de fórmula (I) que son estereoquímicamente puros son de especial interés.

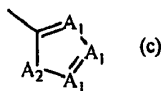
- 5 Siempre que se utilice anteriormente o en lo sucesivo en la presente el hecho de que los sustituyentes se puedan seleccionar cada uno independientemente de una lista de varias definiciones, tales como por ejemplo R^9 y R^{10} , se pretenden incluir todas las combinaciones posibles que sean químicamente posibles y que conduzcan a la obtención de moléculas químicamente estables.

10 Los subgrupos de los compuestos de fórmula (I) que son de interés son aquellos en los que se aplica una o más de las siguientes limitaciones (a) - (v).

- (a) $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ representa un radical bivalente de fórmula



- 15 (b) n es 0, 1, 2, 3;
 (c) m es 0, 1 ó 2;
 (d) R^1 es hidrógeno, formilo, (alquil C_{1-6})carbonilo, alquilo C_{1-6} , (alquiloxi C_{1-6})carbonilo, (alquil C_{1-6})carbonilo, (alquiloxi C_{1-6})carbonilo;
 (e) cada R^2 es independientemente hidroxilo, halo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano o con $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, cicloalquilo C_{3-7} , alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, (alquiloxi C_{1-6})carbonilo, carboxilo, ciano, nitro, amino, mono(alquil C_{1-6})amino, di(alquil C_{1-6})amino, polihalometilo, polihalometilitio, $-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$, $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{R}^6$ o un radical de fórmula



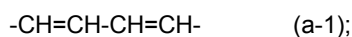
- 25 donde cada A_1 es independientemente N, CH o CR^6 ; y A_2 es NH, O, S o NR^6 ;
 (f) X_1 es $-\text{NR}^5-$, $-\text{NH}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{N}-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, alcanodiilo C_{1-4} , $-\text{CHOH}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})_p-$, $-\text{NR}^{13}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}$, $-\text{X}_2$ -(alcanodiilo C_{1-4}) o $-(\text{alcanodiilo } C_{1-4})-\text{X}_2-$;
 30 (g) X_2 es $-\text{NR}^5-$, $-\text{O}-$;
 (h) R^3 es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{15}$, $-\text{X}_3-\text{R}^7$; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre ciano, R^7 o $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$; alqueno C_{2-6} sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, ciano, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ o R^7 ; o alquilo C_{2-6} sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, ciano, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ o R^7 ;
 35 (i) X_3 es $-\text{NR}^5-$, $-\text{NH}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{N}-$, $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$;
 (j) R^4 es halo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquilo C_{2-6} , alquiloxi C_{1-6} , ciano, nitro, polihaloalquilo C_{1-6} , polihaloalquiloxi C_{1-6} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, (alquiloxi C_{1-6})carbonilo, (alquil C_{1-6})carbonilo, formilo, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ o R^7 ;
 (k) R^5 es hidrógeno; formilo; (alquil C_{1-6})carbonilo; alquilo C_{1-6} o (alquiloxi C_{1-6})carbonilo;
 40 (l) R^6 es alquilo C_{1-4} , $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ o polihaloalquilo C_{1-4} ;
 (m) R^7 es un carbociclo monocíclico o bicíclico parcialmente saturado o aromático, o un heterociclo monocíclico o bicíclico parcialmente saturado o aromático, donde cada uno de dichos sistemas anulares carbocíclicos o heterocíclicos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})carbonilo, alquiloxi C_{1-6} , (alquiloxi C_{1-6})carbonilo, alquilitio C_{1-6} , ciano, nitro, polihaloalquilo C_{1-6} , polihaloalquiloxi C_{1-6} o aminocarbonilo;
 45 (n) R^8 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o aril(alquilo C_{1-4});
 (o) R^9 y R^{10} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} , (alquil C_{1-6})carbonilo o (alquiloxi C_{1-6})carbonilo;
 50 (p) R^{13} y R^{14} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
 (q) R^{15} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano o $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$;
 (r) R^{17} es ciano, halo, hidroxilo, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ o halo; alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido con ciano o $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$; alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con ciano o $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$; y, donde sea posible, R^{17} también podrá estar unido al resto $-b^1-b^2-b^3-$ mediante un doble enlace donde R^{17} será entonces $=\text{O}$, $=\text{S}$, NH , $\text{N}-\text{R}^{15}$, $=\text{N}-\text{R}^7$, $=\text{N}-\text{O}-\text{R}^{15}$, $=\text{N}-\text{O}-\text{R}^7$, $=\text{CH}_2$, $=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $=\text{CH}-\text{R}^7$ o $=\text{CH}-\text{R}^{15}$; donde $=\text{CH}_2$ podrá estar opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, halo, nitro;
 55 (s) Q representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} o $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$;
 (t) Y representa hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} , ciano, nitro, $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, polihalometiloxi, $-\text{NH}-$

- (u) $\text{SO}_2\text{-R}^8$, $\text{-NH-SO}_2\text{-(alcanodiilo C}_{1-4}\text{)-CO-N(R}^8\text{)}_2$; o Y es alquilo C_{1-6} sustituido con ciano o con -C(=O)R^8 ;
- 5 (v) arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6}) $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, (alquil C_{1-6})carbonilo, alquilo C_{1-6} , (alquilo C_{1-6})carbonilo, alquiltio C_{1-6} , ciano, nitro, polihaloalquilo C_{1-6} , polihaloalquilo C_{1-6} , $\text{-C(=O)-NR}^{13}\text{R}^{14}$, R^7 o $\text{-X}_3\text{-R}^7$;
- 10 (v) Het es un heterociclo monocíclico o bicíclico parcialmente saturado o aromático, donde cada uno de dichos sistemas anulares carbocíclicos o heterocíclicos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})carbonilo, alquilo C_{1-6} , (alquilo C_{1-6})carbonilo, alquiltio C_{1-6} , ciano, nitro, polihaloalquilo C_{1-6} , polihaloalquilo C_{1-6} .

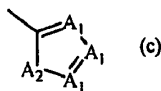
Un subgrupo de compuestos de fórmula (I) particularmente interesante es aquel en el que se aplican todas las limitaciones (a) - (v) anteriores.

- 15 Todavía son de mayor interés los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los que opcionalmente se aplica una o más de las limitaciones (a) - (v) anteriores y se aplica una o más de las siguientes limitaciones (a') - (v'):

(a') $\text{-a}^1\text{=a}^2\text{-a}^3\text{=a}^4\text{-}$ representa un radical bivalente de fórmula



- 20 (b') n es 1 ó 2;
- (c') m es 1 ó 2;
- (d') R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} ;
- (e') cada R^2 es independientemente hidroxilo, halo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano o con -C(=O)R^6 , alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido con ciano, alquino C_{2-6} opcionalmente sustituido con ciano, (alquilo C_{1-6})carbonilo, carboxilo, ciano, nitro, amino, mono(alquil C_{1-6})amino, di(alquil C_{1-6})amino, $\text{-S(=O)}_p\text{R}^6$, $\text{-NH-S(=O)}_p\text{R}^6$, -C(=O)R^6 , -NHC(=O)H , -C(=O)NHNH_2 , -NHC(=O)R^6 , -C(=NH)R^6 o un radical de fórmula
- 25



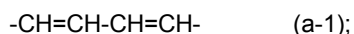
- 30 donde cada A_1 es independientemente N, CH o CR^6 ; y no más de dos A_1 son N; A_2 es NH, O, S o NR^6 ;
- (f) X_1 es -NR^5 , -NH-NH- , -N=N- , -O- , -C(=O)- , alcanodiilo C_{1-4} , -CHOH- , $\text{-NR}^{13}\text{-C(=O)-}$, -C(=O)-NR^{13} , $\text{-X}_2\text{-(alcanodiilo C}_{1-4}\text{)}$ o $\text{-(alcanodiilo C}_{1-4}\text{)-X}_2$;
- (g') X_2 es -NR^5 , -O- ;
- 35 (h') R^3 es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{-C(=O)-NR}^{13}\text{R}^{14}$, -C(=O)-R^{15} , $\text{-X}_3\text{-R}^7$; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre ciano, R^7 o $\text{-C(=O)-NR}^9\text{R}^{10}$; alqueno C_{2-6} sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, ciano o $\text{-C(=O)-NR}^9\text{R}^{10}$; o alquino C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, ciano, $\text{-C(=O)-NR}^9\text{R}^{10}$;
- 40 (i') X_3 es -NR^5 u -O- ;
- (j') R^4 es halo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alquilo C_{1-6} , ciano, nitro, $\text{-C(=O)-NR}^{13}\text{R}^{14}$, (alquilo C_{1-6})carbonilo, (alquil C_{1-6})carbonilo, formilo, $\text{-NR}^{13}\text{R}^{14}$;
- (k') R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} ;
- (l') R^6 es alquilo C_{1-4} ;
- 45 (m') R^7 es cualquiera de los carbociclos monocíclicos o bicíclicos parcialmente saturados o aromáticos específicos, o heterociclos monocíclicos o bicíclicos parcialmente saturados o aromáticos específicamente mencionados en esta descripción, donde cada uno de dichos sistemas anulares carbocíclicos o heterocíclicos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})carbonilo, alquilo C_{1-6} , (alquilo C_{1-6})carbonilo, alquiltio C_{1-6} , ciano, nitro, polihaloalquilo C_{1-6} , polihaloalquilo C_{1-6} o aminocarbonilo;
- 50 (n') R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- (o') R^9 y R^{10} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- (p') R^{13} y R^{14} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- (q') R^{15} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano o $\text{-C(=O)-NR}^{13}\text{R}^{14}$;
- 55 (r') R^{17} es ciano, halo, hidroxilo, $\text{-C(=O)-NR}^{13}\text{R}^{14}$, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano o $\text{-C(=O)-NR}^{13}\text{R}^{14}$; alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido con ciano o $\text{-C(=O)-NR}^{13}\text{R}^{14}$; alquino C_{2-6} opcionalmente sustituido con ciano o $\text{-C(=O)-NR}^{13}\text{R}^{14}$; y, donde sea posible, R^{17} también podrá estar unido al resto $\text{-b}^1\text{-b}^2\text{-b}^3\text{-}$ mediante un doble enlace donde R^{17} será entonces =O, =NH, =N- R^{15} , =N- R^7 , =N-O- R^{15} , =N-O- R^7 , = CH_2 , = $\text{CH-C(=O)-NR}^{13}\text{R}^{14}$, = CH-R^7 o = CH-R^{15} ; donde = CH_2 podrá estar opcionalmente sustituido con ciano;

- (s') Q representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o -NR⁹R¹⁰;
- (t') Y representa hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, ciano, nitro, NR¹³R¹⁴, polihalometiloxi, -NH-SO₂-R⁸, -NH-SO₂-(alcanodiilo C₁₋₄)-CO-N(R⁸)₂;
- 5 (u') arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)carbonilo, alquiloxi C₁₋₆, (alquiloxi C₁₋₆)carbonilo, alquiltio C₁₋₆, ciano, nitro, -C(=O)-NR¹³R¹⁴;
- (v') Het es un heterociclo monocíclico o bicíclico parcialmente saturado o aromático, específicamente mencionado en esta descripción, donde cada uno de dichos sistemas anulares heterocíclicos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)carbonilo, alquiloxi C₁₋₆, (alquiloxi C₁₋₆)carbonilo, alquiltio C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquiloxi C₁₋₆.

Un subgrupo específico de compuestos de fórmula (I) es aquel en el que se aplican todas las limitaciones (a') - (v') del párrafo anterior.

15 Son de particular interés todos los subgrupos de compuestos de fórmula (I) en los que opcionalmente se aplica una o más de las limitaciones (a) - (v) o de las limitaciones (a') - (v') mencionadas anteriormente, así como una o más de las siguientes limitaciones (a'') - (v''):

20 (a'') -a¹=a²-a³=a⁴- representa un radical bivalente de fórmula



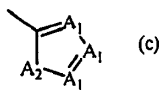
- (b'') n es 1;
- (c'') m es 1;
- (d'') R¹ es hidrógeno o metilo;
- 25 (e'') R² es halo, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano, alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano, (alquiloxi C₁₋₆)carbonilo, carboxilo, ciano, amino, mono(alquil C₁₋₆)amino, di(alquil C₁₋₆)amino;
- (f'') X₁ es -NR⁵-, -O-, -NR¹³-C(=O)- o -C(=O)-NR¹³;
- 30 (h'') R³ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, NR¹³R¹⁴, -C(=O)-NR¹³R¹⁴, -C(=O)-R¹⁵; alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano; alqueno C₂₋₆ sustituido con ciano; o alquino C₂₋₆ sustituido con ciano;
- (j'') R⁴ es halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alquiloxi C₁₋₆, ciano, nitro, -C(=O)-NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴;
- (k'') R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆;
- 35 (m'') R⁷ es cualquiera de los carbociclos monocíclicos o bicíclicos parcialmente saturados o aromáticos específicos, o heterociclos monocíclicos o bicíclicos parcialmente saturados o aromáticos específicamente mencionados en esta descripción, donde cada uno de dichos sistemas anulares carbocíclicos o heterocíclicos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)carbonilo, alquiloxi C₁₋₆, (alquiloxi C₁₋₆)carbonilo, alquiltio C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquiloxi C₁₋₆ o aminocarbonilo;
- 40 (n'') R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- (o'') R⁹ y R¹⁰ son hidrógeno;
- (p'') R¹³ y R¹⁴ son hidrógeno;
- (q'') R¹⁵ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano;
- 45 (r'') R¹⁷ es ciano, -C(=O)-NR¹³R¹⁴, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o -C(=O)-NR¹³R¹⁴; alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o -C(=O)-NR¹³R¹⁴; y, donde sea posible, R¹⁷ también podrá estar unido al resto -b¹-b²-b³- mediante un doble enlace donde R¹⁷ será entonces =O, =NH, =N-R¹⁵, =N-R⁷, =N-O-R¹⁵, =N-O-R⁷, =CH₂, =CH-C(=O)-NR¹³R¹⁴, =CH-R⁷ o =CH-R¹⁵; donde =CH₂ podrá estar opcionalmente sustituido con ciano;
- (s'') Q representa hidrógeno o -NR⁹R¹⁰;
- 50 (t'') Y representa hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, ciano, NR¹³R¹⁴, -NH-SO₂-R⁸, -NH-SO₂-(alcanodiilo C₁₋₄)-CO-N(R⁸)₂;
- (u'') arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, ciano, nitro;
- 55 (v'') Het es un heterociclo monocíclico o bicíclico parcialmente saturado o aromático, específicamente mencionado en esta descripción, donde cada uno de dichos sistemas anulares heterocíclicos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)carbonilo, alquiloxi C₁₋₆, (alquiloxi C₁₋₆)carbonilo, alquiltio C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquiloxi C₁₋₆.

60 Un subgrupo específico de compuestos de fórmula (I) es aquel en el que se aplican todas las limitaciones (a'') - (v'') del párrafo anterior.

Otros grupos particulares más de compuestos son los compuestos de fórmula (I) en los que se aplica una o, cuando sea posible, más de las siguientes condiciones:

- 5 (a-1) m es 0, 1 ó 2, concretamente 1 ó 2, más concretamente 2; y donde los sustituyentes R^4 se sitúan en la posición orto con relación al resto X ;
- (a-2) X_1 está unido a uno de los átomos de carbono en la posición meta de los átomos de carbono comunes a ambos anillos del sistema anular bicíclico al cual está conectado X_1 ;
- 10 (a-3) cuando corresponda, n será 0; o, cuando corresponda, n será 1 y el sustituyente R^2 se situará en la posición 4 (posición para) con relación al conector NR^1 ;
- (a-4) R^2 es hidroxilo, halo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano o con $-C(=O)R^6$, cicloalquilo C_{3-7} , alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alquino C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, (alquilo)oxi C_{1-6} carbonilo, carboxilo, ciano, nitro, amino, mono o di(alquilo)amino, polihalometilo, polihalometilitio, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ o un radical de fórmula

15



donde cada A_1 es independientemente N, CH o CR^6 ; y

A_2 es NH, O, S o NR^6 ;

- 20 (a-5) R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano.

Un subgrupo preferido es aquel en el que R^2 es ciano y R^1 es hidrógeno.

25 Un grupo interesante de compuestos también son los compuestos de fórmula (I) en los que se aplica una o más de, preferentemente todas, las siguientes restricciones:

- (b-1) n es al menos 1, en particular 1; o n es 0;
- (b-2) R^2 es ciano;
- (b-3) m es 1, 2 ó 3;
- 30 (b-4) R^4 es alquilo C_{1-6} , especialmente metilo; halo;
- (b-5) X_1 es NH u O;
- (b-6) R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

35 Son de interés específico los compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos especificados en la presente en los que R^4 es halógeno.

También son de interés específico los compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos especificados en la presente en los que R^1 es halo o ciano.

40 Otro grupo interesante de compuestos son los compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos especificados en la presente en los que R^{17} es oxo, alquilo C_{1-6} sustituido con ciano, $=N-O$ -(alquilo C_{1-6})-arilo, hidrógeno, oxo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano o Het.

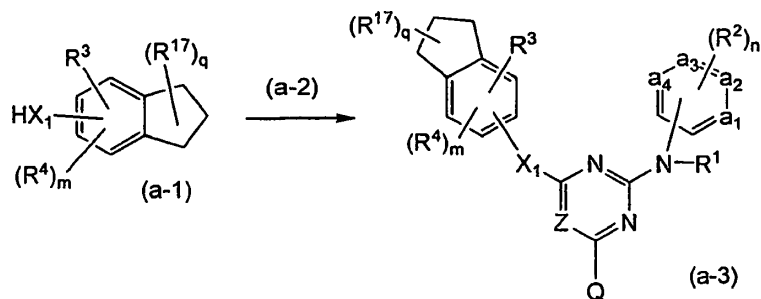
45 Otros subgrupos de compuestos de acuerdo con la presente invención son los compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) especificados en la presente, en los que uno o más de los alquilo C_{1-6} se limitan a alquilo C_{1-4} , uno o más de los alquilo C_{1-4} se limitan a alquilo C_{1-2} ; en los que uno o más de los alqueno C_{2-6} se limitan a alqueno C_{2-4} ; en los que uno o más de los alquino C_{2-6} se limitan a alquino C_{2-4} .

50 Otros subgrupos de compuestos de acuerdo con la presente invención son los compuestos de fórmula (I) o cualquiera de los subgrupos de compuestos de fórmula (I) especificados en la presente, en los que uno o más de los radicales que son (o uno o más de los radicales que contienen) heterociclos o carbociclos son los heterociclos o carbociclos como se han mostrado específicamente en la presente.

Síntesis

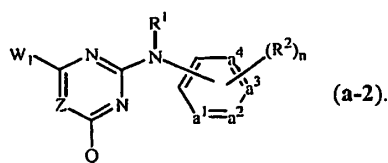
55 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante varias rutas, algunas de las cuales se explican a continuación en la presente con más detalle.

60 Generalmente, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar un indano (a-1) con un derivado de pirimidina (a-2). Los grupos HX y W_1 se seleccionan de manera que se forme un resto conector X_1 .



El reactivo (a-2) tiene la fórmula general

5



En particular, W_1 es un grupo saliente adecuado y X_1 es un heteroátomo. Algunos ejemplos de grupos salientes adecuados en (a-2) son halógeno, en particular cloro y bromo, tosilato, mesilato, triflato y grupos análogos. Para la preparación de compuestos de fórmula (I) en los que X_1 sea distinto de un heteroátomo, $-W_1$ y $-X_1H$ podrán tener otros significados, según se detalla más adelante en la presente.

10

La conversión de (a-1) con (a-2) para obtener (a-3) en el esquema anterior es particularmente útil cuando W_1 es un grupo saliente y X_1 es un heteroátomo tal como $-NR^5$ -, $-NH-NH$ -, $-N=N$ -, $-O$ -, $-S$ -, $-X_2$ -(alcanodiilo C_{1-4})-. Esta conversión es particularmente adecuada en el caso de que X_1 sea $-O$ -. En el caso de que sea S , este último se puede transferir convenientemente al correspondiente sulfóxido o sulfona utilizando procedimientos de oxidación conocidos en la materia.

15

La reacción anterior se suele llevar a cabo en presencia de un disolvente adecuado. Algunos disolventes adecuados son, por ejemplo, acetonitrilo, alcoholes, tales como por ejemplo etanol, 2-propanol, etilenglicol, propilenglicol; disolventes polares apróticos, tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, 1-metil-2-pirrolidinona, [bmim]PF₆; éteres, tales como 1,4-dioxano, éter monometil propilenglicólico.

20

Cuando X_1 es $-C(=O)-$, se hace reaccionar un material de partida (a-1), donde el grupo $-X_1H$ es un grupo de tipo Grignard ($-Mg$ -halo) o litio, con un material de partida (a-2), donde W_1 es un éster ($-COO$ alquilo). Este último éster también se puede reducir a un alcohol con, por ejemplo, $LiAlH_4$ y posteriormente se puede oxidar con un oxidante suave tal como MnO_2 al correspondiente aldehído, el cual se hace reaccionar posteriormente con el material de partida (a-1), donde el grupo $-X_1H$ es un grupo de tipo Grignard ($-Mg$ -halo) o litio. Los compuestos donde $-X_1-$ es $-C(=O)-$ se pueden convertir en los análogos $-CHOH-$ mediante una reacción de reducción adecuada, por ejemplo, con $LiAlH_4$.

25

Cuando X_1 es alcanodiilo C_{1-4} , se puede introducir el conector mediante una reacción de Grignard, por ejemplo, haciendo reaccionar un material de partida (a-1), donde el grupo $-X_1H$ es $-(alcanodiilo C_{1-4})-Mg$ -halo, con un reactivo (a-2), donde W_1 es un grupo halo, o a la inversa. Cuando X_1 es metileno, el grupo metileno se puede oxidar a un grupo $-C(=O)-$ (X_1 es $-C(=O)-$), por ejemplo, con dióxido de selenio. El grupo $-C(=O)-$ se puede reducir a su vez con un hidruro adecuado, tal como $LiAlH_4$, a un grupo $-CHOH-$.

35

Cuando X_1 es $-NR^{13}-C(O)-$ o $-C(=O)-NR^{13}$ -, el conector X_1 se puede formar mediante una reacción adecuada de formación de un enlace amida a partir de un intermedio (a-1), donde $-X_1H$ es $-NHR^{13}$, y un intermedio (a-2), donde W_1 es un grupo carboxilo o un derivado activado de este, o a la inversa, a partir de un intermedio (a-1), donde $-X_1H$ es un grupo carboxilo o un derivado activado de este, y un intermedio (a-2), donde W_1 es un grupo $-NHR^{13}$. El enlace amida se puede formar siguiendo las metodologías conocidas generalmente en la materia, por ejemplo, mediante la activación del grupo carboxilo a cloruro o bromuro de carbonilo o utilizando un agente de acoplamiento adecuado.

40

Cuando X_1 es $-X_2$ -(alcanodiilo C_{1-4})-, se hace reaccionar un intermedio (a-1), donde el grupo $-X_1H$ es un radical $-X_2H$, con un intermedio (a-2), donde el grupo W_1 es $-(alcanodiilo C_{1-4})-W_2$, donde W_2 a su vez es un grupo saliente

45

adecuado. O cuando X_1 es $-(\text{alcanodiilo } C_{1-4})-X_2-$, se hace reaccionar un intermedio (a-1), donde el grupo $-X_1H$ es $-(\text{alcanodiilo } C_{1-4})-W_2$, donde W_2 a su vez es un grupo saliente adecuado, con un intermedio (a-2), donde W_1 es $-X_2H$.

5 Los conectores de X_2 que sean distintos de heteroátomo (es decir, X_2 es $-C(=O)-$, $-CHOH-$) se podrán preparar mediante procedimientos análogos a los utilizados para introducir el conector X_1 .

10 En el caso de que X_1 sea NR^5- , la reacción de (a-1) con el reactivo (a-2) se llevará a cabo habitualmente en condiciones neutras o, preferentemente, en condiciones ácidas, normalmente a temperaturas elevadas y con agitación. Las condiciones ácidas se pueden obtener añadiendo una cantidad de un ácido adecuado o utilizando disolventes ácidos, por ejemplo, ácido clorhídrico disuelto en un alcohol, tal como 1- o 2-propanol, o en acetonitrilo.

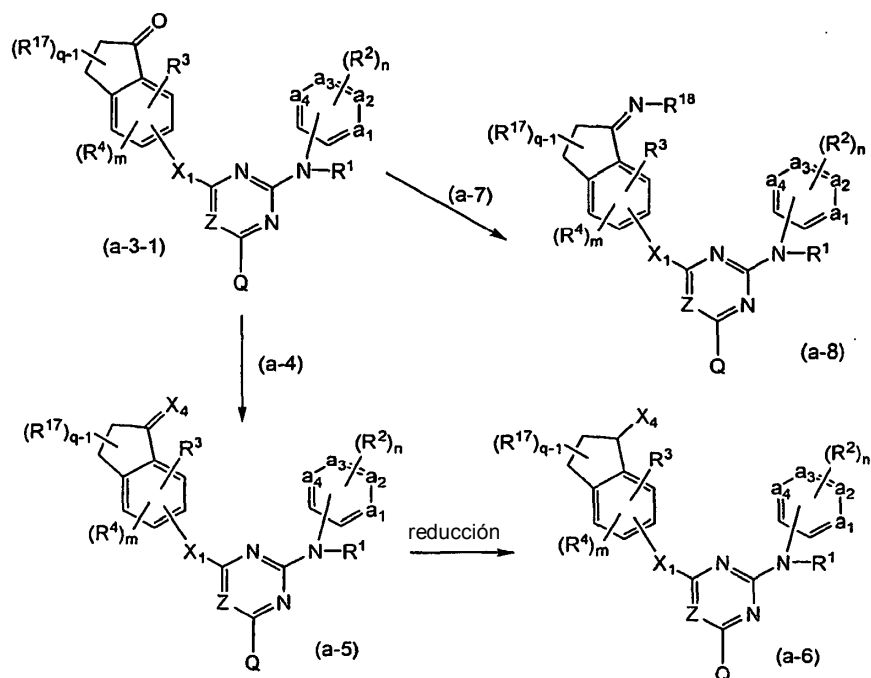
15 La reacción anterior se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente adecuado. Algunos disolventes adecuados son, por ejemplo, acetonitrilo, un alcohol tal como, por ejemplo, etanol, 2-propanol, 2-propanol-HCl; *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidinona; 1,4-dioxano, éter monometil propilenglicólico. Preferentemente, el disolvente es 2-propanol, HCl 6 N en 2-propanol o acetonitrilo, especialmente acetonitrilo. Opcionalmente, puede estar presente hidruro de sodio.

20 En el caso de que X_1 sea $-O-$, la reacción se llevará a cabo habitualmente como sigue. En primer lugar, el intermedio (a-1) se hace reaccionar con agitación a temperatura ambiente con hidruros en un disolvente orgánico. Posteriormente, se añade un disolvente tal como *N*-metilpirrolidinona, dimetilacetamida o dimetilformamida, a la mezcla y a continuación se añade el reactivo (a-2). La reacción se suele agitar durante toda la noche a temperaturas elevadas para obtener el compuesto (a-3).

25 Los compuestos de fórmula (a-3) con un sustituyente R^{17} que sea un grupo oxo ($=O$) (representado por una estructura (a-3-1)) se pueden utilizar como material de partida para obtener compuestos de fórmula (I) con un sustituyente R'' que sea un sustituyente $=N-R^{18}$, donde $=N-R^{18}$ es NH , $=N-R^{15}$, $-N-R^7$, $=N-O-R^{15}$, $=N-O-R^7$, según se ha definido anteriormente. En esta ruta de reacción, el intermedio (a-3-1) se hace reaccionar con un reactivo (a-7) (el reactivo (a-7) tiene la fórmula general NH_3 , NH_2-R^{15} , NH_2-R^7 , NH_2-O-R^{15} , NH_2-O-R^7 , en particular aril-(alquil C_{1-6})- $O-NH_2$) a temperaturas elevadas en un disolvente alcohólico en presencia de una base para generar un compuesto de fórmula (a-8).

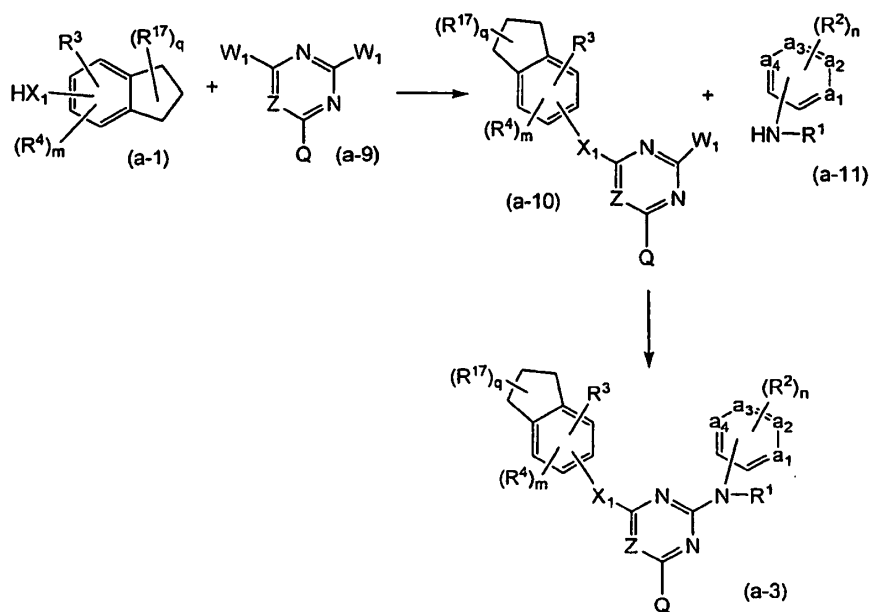
35 De forma similar, los compuestos de fórmula (a-3-1) se pueden utilizar como material de partida para obtener compuestos de fórmula (I) con un sustituyente R^{17} que sea un sustituyente $=X$, donde $=X$ es $=CH_2$, $=CH-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, $=CH-R^7$ o $=CH-R^{15}$, según se ha definido anteriormente. El intermedio (a-3) se hace reaccionar además con el reactivo (a-4) en una reacción de Wittig o una reacción de Wittig-Horner. En el primer caso, el reactivo (a-4) es un reactivo de tipo Wittig tal como iluro de trifenilfosfonio y en el último caso es un reactivo de tipo Wittig-Horner, en particular un fosfonato tal como, por ejemplo, un reactivo de fórmula di(alquiloxi C_{1-6})- $P(=O)-X_4$, donde X_4 es un sustituyente R^{17} que se puede unir al anillo a través de un doble enlace (doble enlace exo). La conversión de tipo Wittig-Horner se suele llevar a cabo en presencia de una base, preferentemente una base fuerte, en un disolvente orgánico aprótico a temperatura ambiente. Se permite que la reacción evolucione durante un tiempo suficiente para que finalice, se suele permitir que evolucione durante toda la noche para proporcionar el compuesto (a-5). Este último compuesto se puede hacer reaccionar además en un disolvente alcohólico en condiciones de reducción para generar un compuesto de fórmula (a-6).

45 Ambas reacciones de conversión se muestran en el siguiente esquema de reacción.



5 El grupo oxo de los compuestos (a-3-1) también puede estar en otras posiciones del anillo que contiene el (los) sustituyente(s) R^{17} , se puede llevar a cabo el mismo tipo de derivatización para obtener los isómeros ópticos de (a-8), (a-5) y (a-6).

10 Los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar como se muestra en el esquema de reacción a continuación.



15

Se hace reaccionar un indano de fórmula (a-1) con una pirimidina (a-9), donde los sustituyentes tienen los

significados especificados en la presente y W_1 es un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, halo, triflato, tosilato, metilsulfonilo y análogos, para proporcionar un intermedio (a-10). Esta reacción se puede llevar a cabo de manera similar a la descrita anteriormente para la reacción de (a-1) con (a-2), en particular para las diferentes posibilidades del conector $-X_1-$. Cuando sea necesario, el grupo W_1 que no interviene en esta reacción se puede reemplazar por un grupo saliente precursor, tal como una funcionalidad OH, que se convierte en un grupo saliente en un estadio particular del procedimiento de reacción, por ejemplo, convirtiendo el grupo OH en un grupo halógeno o haciéndolo reaccionar con un reactivo adecuado tal como $POCl_3$, cloruro de tosilo, cloruro de mesilo y análogos.

Los productos finales (I) se pueden preparar a partir del material de partida (a-10) por reacción con el compuesto aromático aminosustituido (a-11) en una reacción de tipo arilación.

Algunos disolventes adecuados para la reacción de (a-1) con (a-9) y de (a-10) con (a-11) son éteres, por ejemplo, 1,4-dioxano, THF, alcoholes, etanol, propanol, butanol, etilenglicol, propilenglicol, éter monometil propilenglicólico, disolventes apróticos tales como acetonitrilo, DMF, DMA, 1-metil-2-pirrolidinona y análogos. Si es necesario, se puede añadir una base. Algunas bases adecuadas para esta reacción son, por ejemplo, acetato de sodio, acetato de potasio, *N,N*-dietiletanamina, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de sodio y análogos.

En esta preparación y en las siguientes, los productos de reacción se pueden aislar del medio de reacción y, si es necesario, se pueden purificar de manera adicional de acuerdo con metodologías generalmente conocidas en la materia tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, destilación, lavado y cromatografía.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar además convirtiendo los compuestos de fórmula (I) unos en otros de acuerdo con reacciones de transformación de grupos conocidas en la materia.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en las correspondientes formas de *N*-óxido siguiendo procedimientos conocidos en la materia para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación se puede llevar a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico adecuado. Los peróxidos inorgánicos adecuados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo, peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos adecuados pueden comprender peroxiácidos, tales como por ejemplo ácido bencenocarboxoico o ácido bencenocarboxoico halosustituido, por ejemplo, ácido 3-clorobencenocarboxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, por ejemplo hidroperóxido de *tert*-butilo. Algunos disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo etanol y análogos, hidrocarburos, por ejemplo tolueno, cetonas, por ejemplo 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, y mezclas de dichos disolventes.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), donde R^3 comprende ciano, se puede convertir en un compuesto de fórmula (I), donde R^3 comprende aminocarbonilo, por reacción con $HCOOH$ en presencia de un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico. Un compuesto de fórmula (I), donde R^3 comprende ciano, también se puede convertir además en un compuesto de fórmula (I), donde R^3 comprende tetrazolilo, por reacción con azida de sodio en presencia de cloruro de amonio y *N,N*-dimetilacetamida.

Los compuestos de fórmula (I), donde R^3 comprende aminocarbonilo, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I), donde R^3 comprende ciano, en presencia de un agente deshidratante adecuado. La deshidratación se puede llevar a cabo de acuerdo con metodologías bien conocidas por los expertos en la materia, tales como las descritas en *Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations* de Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Inc, 1999, páginas 1983-1985, que se incorpora en la presente a modo de referencia. En dicha referencia se enumeran diferentes reactivos adecuados tales como, por ejemplo, $SOCl_2$, $HOSO_2NH_2$, $CISO_2NCO$, $MeO_2CNSO_2NEt_3$, $PhSO_2Cl$, $TsCl$, P_2O_5 , $(Ph_3PO_3SCF_3)_3O_3SCF_3$, éster polifosfato, $(EtO)_2POP(OEt)_2$, $(EtO)_3PI_2$, 2-cloro-1,3,2-dioxafosfolano, 2,2,2-tricloro-2,2-dihidro-1,3,2-dioxafosfolano, $POCl_3$, PPh_3 , $P(NCl_2)_3$, $P(NEt_2)_3$, $COCl$, $NaCl.AICl_3$, $ClCOCOCl$, $ClCO_2Me$, Cl_3CCOCl , $(CF_3CO)_2O$, $Cl_3CN=CCL_2$, 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina, $NaCl.AICl_3$, $HN(SiMe_2)_3$, $N(SiMe_2)_4$, $LiAlH_4$ y análogos. Todos los reactivos enumerados en dicha publicación se incorporan en la presente a modo de referencia.

Los compuestos de fórmula (I), donde R^3 comprende alqueno C_{2-6} , se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I), donde R^3 comprende alquilo C_{1-6} , por reducción en presencia de un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, H_2 , en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón, y en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol.

Los compuestos de fórmula (I), donde R^3 representa $CH(OH)-R^{16}$, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I), donde R^3 representa $C(=O)-R^{16}$, por reacción con el reactivo de Jones en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, 2-propanona.

Un compuesto de fórmula (I), donde R^3 representa $C(=O)-CH_2-R^{16a}$, donde R^{16a} representa ciano o aminocarbonilo,

se puede convertir en un compuesto de fórmula (I), donde R^3 representa $C(Cl)=CH-R^{16a}$, por reacción con $POCl_3$.

Los compuestos de fórmula (I), donde R^3 representa un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático, o un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático sustituido con formilo, se pueden convertir en compuestos de fórmula (I), donde R^3 representa un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático, o un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático sustituido con $CH(=N-O-R^8)$, por reacción con NH_2OR^8 en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol y análogos. Los compuestos de fórmula (I), donde R^3 representa un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático, o un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático sustituido con $CH(=N-O-R^8)$, se pueden convertir en compuestos de fórmula (I), donde R^3 representa un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático, o un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático sustituido con CN, por reacción con una carbodiimida en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (I), donde R^4 representa nitro, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I), donde R^4 es amino, en presencia de un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, H_2 , en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, níquel Raney, y en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol.

Los compuestos de fórmula (I), donde R^1 es hidrógeno, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I), donde R^1 es alquilo C_{1-6} , por reacción con un agente alquilante adecuado tal como, por ejemplo, iodo-(alquil C_{1-6}), en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, hidruro de sodio, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen un doble enlace carbono-carbono se pueden reducir a los correspondientes compuestos con un enlace sencillo utilizando procedimientos de hidrogenación catalítica. En estos procedimientos se utiliza un catalizador de metal noble. Uno de estos catalizadores que resulta atractivo es el Pd. El catalizador de paladio (Pd) puede ser un catalizador de Pd homogéneo tal como, por ejemplo, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, bis(dibencilidenoacetona)paladio, metalacido de tiometilfenilglutaramida de paladio y análogos, o un catalizador de Pd heterogéneo tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón, paladio sobre óxidos metálicos, paladio sobre zeolitas.

Preferentemente, el catalizador de paladio es un catalizador de Pd heterogéneo, más preferentemente paladio sobre carbón (Pd/C). El Pd/C es un catalizador que se puede recuperar, es estable y relativamente barato. Se puede separar fácilmente (filtración) de la mezcla de reacción y de esta manera se reduce el riesgo de que el producto final contenga trazas de Pd. El uso de Pd/C también hace posible que no sea necesario el uso de ligandos, tales como por ejemplo los ligandos de tipo fosfina, los cuales son caros, tóxicos y contaminantes de los productos sintetizados.

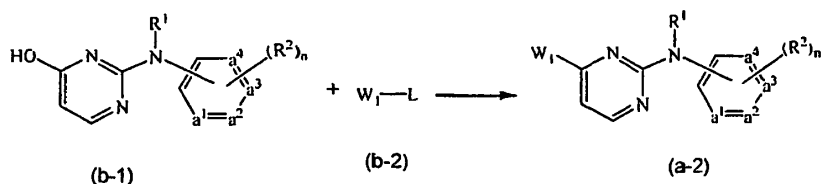
Algunos de los compuestos de fórmula (I) y algunos de los intermedios de la presente invención pueden contener un átomo de carbono asimétrico. Se pueden obtener las formas isoméricas estereoquímicamente puras de dichos compuestos y dichos intermedios aplicando procedimientos conocidos en la materia. Por ejemplo, los diastereoisómeros se pueden separar utilizando métodos físicos, tales como cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo, distribución a contracorriente, cromatografía líquida y métodos análogos. Los enantiómeros se pueden obtener a partir de las mezclas racémicas convirtiendo en primer lugar dichas mezclas racémicas en mezclas de sales o compuestos diastereoméricos, utilizando agentes de resolución adecuados, tales como por ejemplo ácidos quirales; a continuación, separando físicamente dichas mezclas de sales o compuestos diastereoméricos mediante, por ejemplo, cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo, cromatografía líquida y métodos análogos; y finalmente convirtiendo dichas sales o compuestos diastereoméricos en los enantiómeros correspondientes. Las formas isoméricas estereoquímicamente puras también se pueden obtener a partir de las formas isoméricas estereoquímicamente puras de los intermedios y materiales de partida adecuados, siempre que las reacciones que intervengan ocurran de forma estereoespecífica.

Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) y los intermedios implica cromatografía líquida, en particular cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral.

Algunos de los intermedios y materiales de partida son compuestos conocidos y se pueden adquirir de proveedores comerciales o bien se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la materia, o algunos de los compuestos de fórmula (I) o los intermedios descritos se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en WO 99/50250 y WO 00/27825.

Los intermedios de fórmula (a-2), donde W_1 representa un grupo saliente, se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (b-1) con un agente halogenante adecuado, por ejemplo, *N*-bromosuccinimida, *N*-

clorosuccinimida, PCl_3 , PCl_5 o con un agente que introduzca un grupo saliente adecuado de fórmula (b-2), donde W_1 representa el grupo saliente y L representa parte del agente que introduce el grupo saliente, tal como, por ejemplo, POCl_3 , cloruro de trifilo, cloruro de tosilo, cloruro de mesilo y análogos.



5

10 Esta reacción se suele llevar a cabo en un disolvente adecuado, si se desea, en presencia de una base adecuada, por ejemplo, acetato de sodio, acetato de potasio, *N,N*-dietiletanamina, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de sodio y análogos.

15 Algunos disolventes adecuados para la reacción anterior son, por ejemplo, acetonitrilo, *N,N*-dimetilacetamida, un líquido iónico, como por ejemplo [bmim]PF₆, *N,N*-dimetilformamida, agua, tetrahidrofurano, sulfóxido de dimetilo, 1-metil-2-pirrolidinona y análogos.

20 Los compuestos de fórmula (I), preparados según los procesos descritos anteriormente en la presente, se pueden sintetizar como una mezcla de formas estereoisoméricas, en particular en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar el uno del otro siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la materia. Los compuestos racémicos de fórmula (I) se pueden convertir en las formas salinas diastereoméricas correspondientes por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas salinas diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo mediante cristalización fraccionada o selectiva, y los enantiómeros se liberan de estas con base. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas isoméricas estereoquímicamente puras también pueden derivar de las correspondientes formas isoméricas estereoquímicamente puras de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción ocurra de forma estereoespecífica. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará utilizando métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán de manera conveniente materiales de partida enantioméricamente puros.

30 Los expertos en la materia apreciarán que, en los procesos descritos anteriormente, puede resultar necesario bloquear los grupos funcionales de los compuestos intermedios con grupos protectores.

35 Los grupos funcionales que resultaría deseable proteger incluyen hidroxilo, amino y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen grupos trialkilsililo (por ejemplo, *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilsililo o trimetilsililo), bencilo y tetrahidropirano. Los grupos protectores adecuados para amino incluyen *tert*-butiloxycarbonilo o benciloxycarbonilo. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo C₁₋₆ o bencilo.

40 La protección y desprotección de grupos funcionales pueden tener lugar antes o después de un paso de reacción.

El uso de grupos protectores está ampliamente descrito en *Protective Groups in Organic Chemistry*, editado por J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973) y en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2.^a edición, de T. W. Greene & P. G. M. Wutz, Wiley Interscience (1991).

45 Los compuestos de fórmula (I) poseen propiedades antirretrovirales (propiedades inhibitorias de la transcriptasa inversa), en particular contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), que es el agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en humanos. El virus VIH infecta preferentemente células T-4 humanas y las destruye o cambia su función normal, particularmente la coordinación del sistema inmunológico. Como resultado, un paciente infectado tiene un número cada vez menor de células T-4, que además se comportan de manera anormal. Por lo tanto, el sistema inmunológico de defensa no es capaz de combatir infecciones ni neoplasmas y el sujeto infectado por VIH normalmente fallece debido a infecciones oportunistas, tales como neumonía, o debido al cáncer. Otras afecciones asociadas con la infección por VIH incluyen trombocitopenia, sarcoma de Kaposi e infección del sistema nervioso central caracterizada por desmielinización progresiva, que provoca demencia y síntomas tales como disartria progresiva, ataxia y desorientación. Además, la infección por VIH también se ha asociado con neuropatía periférica, linfadenopatía generalizada persistente (LGP) y complejo relacionado con el SIDA (CRS).

Los compuestos de la presente también poseen actividad contra cepas de VIH (multi)resistentes a fármacos, concretamente cepas de VIH-1 (multi)resistentes a fármacos, más concretamente los compuestos de la presente

poseen actividad contra cepas de VIH, especialmente cepas de VIH-1, que han adquirido resistencia a uno o más inhibidores de la transcriptasa inversa de tipo no nucleósido conocidos en la materia. Los inhibidores de la transcriptasa inversa de tipo no nucleósido conocidos en la materia son los inhibidores de la transcriptasa inversa de tipo no nucleósido que no sean los compuestos de la presente y, en particular, inhibidores de la transcriptasa inversa de tipo no nucleósido comerciales. Los compuestos de la presente presentan poca o ninguna afinidad por la glicoproteína ácida α -1 humana; la glicoproteína ácida α -1 humana afecta solo débilmente o bien no afecta en absoluto a la actividad anti-VIH de los compuestos de la presente.

Debido a sus propiedades antirretrovirales, particularmente sus propiedades anti-VIH, especialmente su actividad anti-VIH-1, los compuestos de fórmula (I), sus N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isoméricas, son útiles en el tratamiento de individuos infectados por el VIH y para la profilaxis de estas infecciones. En general, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de animales de sangre caliente infectados con virus cuya existencia esté mediada por la enzima transcriptasa inversa o dependa de esta enzima. Las afecciones que se pueden prevenir o tratar con los compuestos de la presente invención, especialmente las afecciones asociadas con el VIH y otros retrovirus patogénicos, incluyen el SIDA, complejo relacionado con el SIDA (CRS), linfadenopatía generalizada persistente (LGP), así como enfermedades del sistema nervioso central causadas por retrovirus, tales como por ejemplo demencia y esclerosis múltiple mediadas por el VIH.

Por lo tanto, en otro aspecto, los compuestos de la presente invención, incluido cualquier subgrupo definido en la presente, se pueden utilizar como medicinas, en particular, contra las afecciones mencionadas anteriormente. Dicho uso como medicinas o métodos de tratamiento comprende la administración a los sujetos infectados por VIH de una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas con el VIH y otros retrovirus patogénicos, especialmente el VIH-1. En particular, los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar en la producción de un medicamento para el tratamiento o la prevención de infecciones por VIH.

En vista de las propiedades farmacológicas de los compuestos de fórmula (I), se proporciona un método para tratar animales de sangre caliente, incluidos los humanos, que padezcan, o un método para prevenir a los animales de sangre caliente, incluidos los humanos, de que padezcan infecciones virales, especialmente infecciones por VIH. Dicho método comprende la administración, preferentemente administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una posible forma estereoisomérica de este, a animales de sangre caliente, incluidos los humanos.

En otro aspecto, la presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto más, se proporciona un método para preparar una composición farmacéutica, como se ha especificado en la presente, que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención, o cualquier subgrupo de estos, se pueden formular en varias formas farmacéuticas con fines de administración. Se pueden citar como composiciones adecuadas todas las composiciones que se emplean habitualmente para la administración sistémica de fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en la forma salina de adición, como el principio activo en una mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, dicho portador puede presentar una gran variedad de formas dependiendo de la forma del preparado deseada para la administración. Resulta deseable disponer de estas composiciones farmacéuticas en formas farmacéuticas unitarias que sean adecuadas, particularmente, para la administración por vía oral, rectal, percutánea o para la inyección parenteral. Por ejemplo, al preparar las composiciones en formas farmacéuticas orales, se puede emplear cualquier medio farmacéutico habitual tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y análogos, en el caso de preparados líquidos orales tales como suspensiones, jarabes, elixires emulsiones y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y análogos, en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a la facilidad de su administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más ventajosas, en cuyo caso obviamente se emplean los portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador habitualmente comprenderá agua esterilizada, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para facilitar la solubilidad. Las soluciones inyectables se pueden preparar, por ejemplo, de manera que el portador comprenda solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. Las suspensiones inyectables también se pueden preparar de manera que se utilicen portadores líquidos adecuados, agentes de suspensión y análogos. También se incluyen preparados en forma sólida que están diseñados para ser convertidos en preparados en forma líquida poco antes de ser utilizados. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente promotor de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, dichos aditivos no introducen ningún efecto perjudicial para la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración en la piel y/o pueden resultar útiles para preparar las

composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de varias maneras, por ejemplo, como un parche transdermal, como una unción puntual o como un ungüento.

5 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por inhalación o insuflación mediante los métodos y formulaciones empleados en la técnica para esta vía de administración. Por lo tanto, en general los compuestos de la presente invención se pueden administrar en los pulmones en forma de una solución, una suspensión o un polvo seco. Cualquier sistema desarrollado para suministrar soluciones, suspensiones o polvos secos mediante inhalación o insuflación oral o nasal será adecuado para la administración de los compuestos de la presente.

10 Para facilitar la solubilidad de los compuestos de fórmula (I), se pueden incluir ingredientes adecuados, por ejemplo ciclodextrinas, en las composiciones. Algunas ciclodextrinas adecuadas son las ciclodextrinas α , β , γ o éteres y éteres mixtos de estas, donde uno o más de los grupos hidroxilo de las unidades de anhidroglucosa de la ciclodextrina están sustituidos con alquilo C_{1-6} , particularmente metilo, etilo o isopropilo, por ejemplo, β -CD metilada aleatoriamente; hidroxialquilo C_{1-6} , particularmente hidroxietilo, hidroxipropilo o hidroxibutilo; carboxi(alquilo C_{1-6}), particularmente carboximetilo o carboxietilo; (alquil C_{1-6})carbonilo, particularmente acetilo. Son especialmente remarcables como complejantes y/o solubilizantes la β -CD, β -CD metilada aleatoriamente, 2,6-dimetil- β -CD, 2-hidroximetil- β -CD, 2-hidroxietil- β -CD, 2-hidroxipropil- β -CD y (2-carboximetoxi)propil- β -CD, y en particular la 2-hidroxipropil- β -CD (2-HP- β -CD).

20 La expresión "éter mixto" denota derivados de ciclodextrina en los que al menos dos grupos hidroxilo de la ciclodextrina están eterificados con diferentes grupos tales como, por ejemplo, hidroxipropilo e hidroxietilo.

25 La sustitución molar media (S.M.) se utiliza como una medida del número medio de moles de unidades alcoxi por mol de anhidroglucosa. El grado de sustitución medio (G.S.) se refiere al número medio de hidroxilos sustituidos por unidad de anhidroglucosa. El valor de S.M. y de G.S. se puede determinar mediante varias técnicas analíticas, tales como resonancia magnética nuclear (RMN), espectroscopía de masas (MS) y espectroscopía de infrarrojo (IR). Dependiendo de la técnica utilizada, se pueden obtener valores ligeramente diferentes para un derivado de ciclodextrina determinado. Preferentemente, el valor de S.M. medido mediante espectroscopía de masas oscila entre 30 0.125 y 10, y el valor de G.S. oscila entre 0.125 y 3.

Otras composiciones adecuadas para administración oral o rectal comprenden partículas que consisten en una dispersión sólida que comprende un compuesto de fórmula (I) y uno o más polímeros hidrosolubles adecuados farmacéuticamente aceptables.

35 La expresión "una dispersión sólida", utilizada en lo sucesivo en la presente, define un sistema en estado sólido (en contraposición a un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, en este caso el compuesto de fórmula (I) y el polímero hidrosoluble, donde un componente se dispersa de forma más o menos uniforme en el otro componente o los otros componentes (en el caso de que se incluyan agentes de formulación farmacéuticamente aceptables adicionales, generalmente conocidos en la materia, tales como plastificantes, conservantes y análogos). Cuando dicha dispersión de los componentes sea tal que todo el sistema sea química y físicamente uniforme u homogéneo o consista en una fase, según se define en termodinámica, dicha dispersión sólida se denominará "una solución sólida". Las soluciones sólidas son sistemas físicos preferidos porque normalmente los componentes de estas se encuentran biodisponibles fácilmente para los organismos a los que se administran. Probablemente, esta ventaja se puede explicar por la facilidad con que dichas soluciones sólidas pueden formar soluciones líquidas cuando entran en contacto con un medio líquido tal como los jugos gastrointestinales. La facilidad de disolución se puede atribuir, al menos en parte, al hecho de que la energía requerida para la disolución de los componentes de una solución sólida es menor que la requerida para la disolución de los componentes de una fase sólida cristalina o microcristalina.

50 La expresión "una dispersión sólida" también comprende dispersiones que son menos homogéneas que las soluciones sólidas. Dichas dispersiones no son química ni físicamente uniformes o comprenden más de una fase. Por ejemplo, la expresión "una dispersión sólida" también se refiere a un sistema que contiene dominios o pequeñas regiones donde el compuesto de fórmula (I) amorfo, microcristalino o cristalino, o el polímero hidrosoluble amorfo, microcristalino o cristalino, o ambos, se dispersan de forma más o menos uniforme en otra fase que comprende el polímero hidrosoluble o el compuesto de fórmula (I), o una solución sólida que comprende el compuesto de fórmula (I) y el polímero hidrosoluble. Dichos dominios son regiones dentro de la dispersión sólida marcadas distintivamente por alguna característica física, de tamaño pequeño, distribuida de forma uniforme y aleatoria en toda la dispersión sólida.

60 Existen varias técnicas para preparar dispersiones sólidas, que incluyen fusión-extrusión, pulverización-secado y disolución-evaporación.

El proceso de disolución-evaporación comprende los siguientes pasos:

- 5 a) disolver el compuesto de fórmula (I) y el polímero hidrosoluble en un disolvente adecuado, opcionalmente a temperaturas elevadas;
 b) calentar la solución resultante del apartado a), opcionalmente al vacío, hasta que se evapore el disolvente. La solución también se puede verter sobre una gran superficie para formar una película delgada y evaporar el disolvente de esta.

10 En la técnica de pulverización-secado, los dos componentes también se disuelven en un disolvente adecuado, a continuación la solución resultante se pulveriza a través de la boquilla de un secador de aspersion y a continuación se evapora el disolvente de las microgotas resultantes a temperaturas elevadas.

15 La técnica preferida para preparar dispersiones sólidas es el proceso de fusión-extrusión, que comprende los siguientes pasos:

- 20 a) mezclar un compuesto de fórmula (I) y un polímero hidrosoluble adecuado,
 b) opcionalmente mezclar los aditivos con la mezcla obtenida de este modo,
 c) calentar y mezclar la mezcla obtenida de este modo hasta obtener un fundido homogéneo,
 d) forzar el fundido obtenido de este modo a través de una o más boquillas; y
 e) enfriar el fundido hasta que solidifique.

25 Los términos “fundido” y “fusión” se deben interpretar en sentido amplio. Estos términos no solo se refieren a la alteración desde un estado sólido hasta un estado líquido, sino que también se pueden referir a la transición hasta un estado vítreo o un estado gomoso, y en la cual es posible que un componente de la mezcla se incruste de forma más o menos homogénea en el otro. En casos particulares, un componente se fundirá y el (los) otro(s) componente(s) se disolverán en el fundido, formando de este modo una solución, la cual podrá formar una solución sólida al enfriarse con propiedades de disolución ventajosas.

30 Después de preparar las dispersiones sólidas como se ha descrito anteriormente en la presente, los productos obtenidos se pueden, opcionalmente, moler y tamizar.

35 El producto de la dispersión sólida se puede moler o triturar hasta obtener partículas con un tamaño de partícula menor de 600 μm , preferentemente menor de 400 μm y aún más preferentemente menor de 125 μm .

A continuación, las partículas preparadas como se ha descrito anteriormente en la presente se pueden formular utilizando técnicas convencionales en formas farmacéuticas tales como comprimidos y cápsulas.

40 Se apreciará que un experto en la materia será capaz de optimizar los parámetros de las técnicas de preparación de la dispersión sólida descritas anteriormente, tales como el disolvente más adecuado, la temperatura de trabajo, el tipo de aparato que se debe utilizar, la velocidad de pulverización-secado, la velocidad de transferencia en la extrusora de fundido.

45 Los polímeros hidrosolubles de las partículas son polímeros que tienen una viscosidad aparente, cuando se disuelven a 20 °C en una solución acuosa al 2% (p/v), de 1 a 5000 mPa·s, más preferentemente de 1 a 700 mPa·s y aun más preferentemente de 1 a 100 mPa·s. Por ejemplo, los polímeros hidrosolubles adecuados incluyen alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, hidroxialquilalquilcelulosas, carboxialquilcelulosas, sales de metales alcalinos de carboxialquilcelulosas, carboxialquilalquilcelulosas, ésteres de carboxialquilcelulosa, almidones, pectinas, derivados de quitina, di-, aligo- y polisacáridos tales como trealosa, ácido alginico o sales de amonio y de metales alcalinos de estos, carragenanos, galactomananos, tragacanto, agar-agar, goma arábica, goma guar y goma xantana, ácidos poliacrílicos y las sales de estos, ácidos polimetacrílicos y las sales de estos, copolímeros de metacrilato, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona con acetato de vinilo, combinaciones de alcohol polivinílico y polivinilpirrolidona, óxidos de polialquileño y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno. Los polímeros hidrosolubles preferidos son las hidroxipropilmetilcelulosas.

55 También se puede utilizar una o más ciclodextrinas como polímeros hidrosolubles para preparar las partículas mencionadas anteriormente, según se describe en WO 97/18839. Dichas ciclodextrinas incluyen las ciclodextrinas sustituidas y no sustituidas farmacéuticamente aceptables conocidas en la materia, más concretamente las ciclodextrinas α , β o γ o los derivados farmacéuticamente aceptables de estas.

60 Las ciclodextrinas sustituidas que se pueden utilizar para preparar las partículas descritas anteriormente incluyen los poliéteres descritos en la patente de EE. UU. N.º 3.459.731. Otras ciclodextrinas sustituidas son éteres en los que se reemplaza el hidrógeno de uno o más grupos hidroxilo de la ciclodextrina por alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , carboxi(alquilo C_{1-6}) o (alquilo) C_{1-6} carbonil(alquilo C_{1-6}) o éteres mixtos de estos. En particular, dichas

ciclodextrinas sustituidas son éteres en los que se reemplaza el hidrógeno de uno o más grupos hidroxilo de la ciclodextrina por alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₂₋₄ o carboxi(alquilo C₁₋₂) o, más concretamente, por metilo, etilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, carboximetilo o carboxietilo.

5 Resultan de particular utilidad las β-ciclodextrinas que son éteres, por ejemplo, dimetil-β-ciclodextrina, según se describe en *Drugs of the Future*, Vol. 9, N.º 8, págs. 577-578 de M. Nogradi (1984) y poliéteres, por ejemplo, hidroxipropil-β-ciclodextrina e hidroxietil-β-ciclodextrina. Dicho éter de alquilo puede ser un éter metílico con un grado de sustitución de aproximadamente 0.125 a 3, por ejemplo, de aproximadamente 0.3 a 2. Dicha hidroxipropilciclodextrina se puede formar, por ejemplo, a partir de la reacción entre β-ciclodextrina y óxido de propileno y puede tener un valor de MS de aproximadamente 0.125 a 10, por ejemplo, de aproximadamente 0.3 a 3.

Otro tipo de ciclodextrinas sustituidas son las sulfobutilciclodextrinas.

15 La proporción del compuesto de fórmula (I) con relación al polímero hidrosoluble puede variar mucho. Por ejemplo, se pueden aplicar proporciones de 1/100 a 100/1. Las proporciones interesantes del compuesto de fórmula (I) con relación a la ciclodextrina oscilan entre aproximadamente 1/10 y 10/1. Otras proporciones más interesantes oscilan entre aproximadamente 1/5 y 5/1.

20 Puede ser conveniente además formular los compuestos de fórmula (I) en forma de nanopartículas con una cantidad suficiente de un modificador de superficie adsorbido sobre la superficie de estas para mantener un tamaño de partícula medio eficaz inferior a 1000 nm. Se cree que los modificadores de superficie útiles incluyen los que se adhieren físicamente sobre la superficie del compuesto de fórmula (I), pero no se unen químicamente a dicho compuesto.

25 Preferentemente, los modificadores de superficie adecuados se seleccionan entre los excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos. Dichos excipientes incluyen varios polímeros, oligómeros de peso molecular bajo, productos naturales y surfactantes. Los modificadores de superficie preferidos incluyen surfactantes aniónicos y no iónicos.

30 Otra manera interesante más de formular los compuestos de fórmula (I) implica una composición farmacéutica donde los compuestos de fórmula (I) se incorporan en polímeros hidrofílicos y se aplica esta mezcla como una película de recubrimiento por encima de muchas microesferas, para obtener de esta manera una composición que se puede producir convenientemente y que resulta adecuada para preparar formas farmacéuticas para administración oral.

35 Dichas microesferas comprenden un núcleo central, redondo o esférico, una película de recubrimiento de un polímero hidrofílico y un compuesto de fórmula (I) y opcionalmente una capa de recubrimiento de sellado.

40 Existen varios materiales adecuados para utilizar como núcleos de las microesferas, siempre que dichos materiales sean farmacéuticamente aceptables y tengan unas dimensiones y una firmeza adecuadas. Algunos ejemplos de dichos materiales son polímeros, sustancias inorgánicas, sustancias orgánicas y sacáridos, y derivados de estos.

45 Resulta especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en formas farmacéuticas unitarias para facilitar su administración y uniformidad de la dosis. La expresión "forma farmacéutica unitaria", como se utiliza en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, cada unidad de las cuales contiene una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado conjuntamente con el portador farmacéutico requerido. Algunos ejemplos de dichas formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluidos los comprimidos marcados o recubiertos), cápsulas, pastillas, paquetes de polvos, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y análogos, y múltiples formas farmacéuticas segregadas de estas.

50 Los expertos en el tratamiento de la infección por VIH podrían determinar la cantidad diaria eficaz a partir de los resultados de los ensayos presentados en la presente. En general se considera que una cantidad diaria eficaz sería de 0.01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de 0.1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Podría resultar adecuado administrar la dosis requerida en forma de dos, tres, cuatro o más subdosis en intervalos adecuados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas farmacéuticas unitarias, por ejemplo, que contengan de 1 a 1000 mg y en particular de 5 a 200 mg del principio activo por forma farmacéutica unitaria.

60 La dosis exacta y la frecuencia de la administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) utilizado, la afección particular a tratar, la gravedad de la afección a tratar, la edad, el peso y el estado físico general del paciente particular, así como de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como es bien sabido por los expertos en la materia. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz se puede reducir o aumentar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la

presente invención. Por lo tanto, los intervalos de cantidades diarias eficaces mencionados en la presente anteriormente son solamente guías y no pretenden limitar el alcance ni el uso de la invención de ninguna manera.

5 Los compuestos de fórmula (I) de la presente se pueden utilizar solos o combinados con otros agentes terapéuticos tales como agentes antivirales, antibióticos, inmunomoduladores o vacunas para el tratamiento de infecciones virales. También se pueden utilizar solos o combinados con otros agentes profilácticos para la prevención de infecciones virales. Los compuestos de la presente se pueden utilizar en vacunas y en métodos para proteger a los individuos contra infecciones virales durante un periodo de tiempo prolongado. En dichas vacunas, los compuestos se pueden emplear tanto solos como combinados con otros compuestos de esta invención o junto con otros agentes antivirales de manera consistente con el uso convencional de los inhibidores de la transcriptasa inversa en las vacunas. Por lo tanto, los compuestos de la presente se pueden combinar con adyuvantes farmacéuticamente aceptables que se emplean convencionalmente en las vacunas y se administran en cantidades profilácticamente eficaces para proteger a los individuos durante un periodo de tiempo prolongado contra la infección por VIH.

15 La combinación de un compuesto antirretroviral y un compuesto de la presente invención también se puede utilizar como una medicina. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de la presente invención y (b) otro compuesto antirretroviral, como un preparado combinado para el uso simultáneo, separado o secuencial en la prevención o el tratamiento de infecciones retrovirales, en particular, en el tratamiento de infecciones por retrovirus multiresistentes a fármacos. Por lo tanto, para combatir, prevenir o tratar infecciones por VIH, o la infección y la enfermedad asociada con infecciones por VIH, tal como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o el complejo relacionado con el SIDA (CRS), los compuestos de esta invención se pueden coadministrar combinados con, por ejemplo, inhibidores de unión tales como, por ejemplo, sulfato de dextrano suramina, polianiones, CD4 soluble, PRO-542, BMS-806; inhibidores de fusión tales como, por ejemplo, T20, T1249, RPR 103611, YK-FH312, IC 9564, hélice 5, péptido D ADS-J1; inhibidores de unión de coreceptores tales como, por ejemplo, AMD 3100, AMD-3465, AMD7049, AMD3451 (Bicyclams), TAK 779, T-22, ALX40-4C; SHC-C (SCH351125), SHC-D, PRO-140, RPRI03611; inhibidores de RT tales como, por ejemplo, foscarnet y profármacos; nucleósidos RTI tales como, por ejemplo, AZT, 3TC, DDC, DDI, D4T, Abacavir, FTC, DAPD (Amdoxovir), dOTC (BCH-10652), fozivudina, DPC 817; nucleótidos RTI tales como, por ejemplo, PMEA, PMPA (tenofovir); NNRTI tales como, por ejemplo, nevirapina, delavirdina, efavirenz, 8 y 9-CI TIBO (tivrapiña), liovirida, TMC-125, dapivirina, MKC-442, UC 781, UC 782, Capravirina, QM96521, GW420867X, DPC 961, DPC963, DPC082, DPC083, TMC-125, calanolida A, SJ-3366, TSAO, TSAO 4"-desaminado, MV 150, MV026048, PNU-142721; inhibidores de ARNasa H tales como, por ejemplo, SP1093V, PD126338; inhibidores de TAT tales como, por ejemplo, RO-5-3335, K12, K37; inhibidores de integrasa tales como, por ejemplo, L 708906, L 731988, S-1360; inhibidores de proteasa tales como, por ejemplo, amprenavir y el profármaco GW908 (fosamprenavir), ritonavir, nelfinavir, saquinavir, indinavir, lopinavir, palinavir, BMS 186316, atazanavir, DPC 681, DPC 684, tipranavir, AG1776, mozenavir, DMP-323, GS3333, KNI-413, KNI-272, L754394, L756425, LG-71350, PD161374, PD173606, PD177298, PD178390, PD178392, PNU 140135, TMC-114, ácido maslínico, U-140690; inhibidores de glicosilación tales como, por ejemplo, castanospermina, desoxinojirimicina; inhibidores de entrada CGP64222.

40 Al administrar los compuestos de la presente invención con otros agentes antivirales que actúan sobre diferentes eventos del ciclo vital viral, se puede potenciar el efecto terapéutico de estos compuestos. Las terapias combinadas, según se ha descrito anteriormente, ejercen un efecto sinérgico sobre la inhibición de la replicación del VIH porque cada componente del combinado actúa sobre un lugar diferente de la replicación del VIH. El uso de dichos combinados puede reducir la dosis de un agente antirretroviral convencional determinado que sería necesaria para obtener un efecto profiláctico o terapéutico deseado, en comparación con el uso de dicho agente como monoterapia. Estos combinados pueden reducir o eliminar los efectos secundarios de terapias antirretrovirales únicas convencionales sin interferir con la actividad antiviral de los agentes. Estos combinados reducen el potencial de obtener resistencia a las terapias de agentes únicos, al mismo tiempo que minimizan cualquier toxicidad asociada. Estos combinados también pueden aumentar la eficacia del agente convencional sin aumentar la toxicidad asociada.

50 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar combinados con agentes inmunomoduladores, por ejemplo, levamisol, bropirimina, anticuerpo del interferon alfa antihumano, interferón alfa, interleukin 2, metionina encefalina, dietilditiocarbamato, factor de necrosis tumoral, naltrexona y análogos; antibióticos, por ejemplo, isetionato de pentamidina y análogos; agentes colinérgicos, por ejemplo, tacrina, rivastigmina, donepezil, galantamina y análogos; bloqueadores de los canales NMDA, por ejemplo, memantina, para prevenir o combatir la infección y las enfermedades o síntomas de enfermedades asociados con infecciones por VIH, tales como SIDA y CRS, por ejemplo, demencia. También se puede combinar un compuesto de fórmula (I) con otro compuesto de fórmula (I).

60 Aunque la presente invención se centra en el uso de los compuestos de la presente para prevenir o tratar infecciones por VIH, los compuestos de la presente también se pueden utilizar como agentes inhibitorios de otros virus que dependen de transcriptasas inversas similares para llevar a cabo eventos obligatorios en su ciclo vital.

Ejemplos

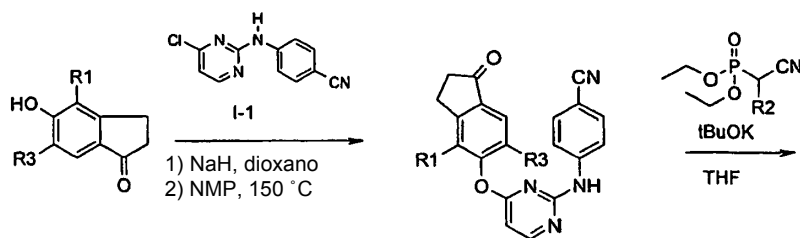
Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la presente invención.

En lo sucesivo, "DMF" se define como *N,N*-dimetilformamida, "DIPE" se define como éter diisopropílico, "THF" se define como tetrahidrofurano, "DMSO" se define como sulfóxido de dimetilo, "EtOAc" se define como acetato de etilo.

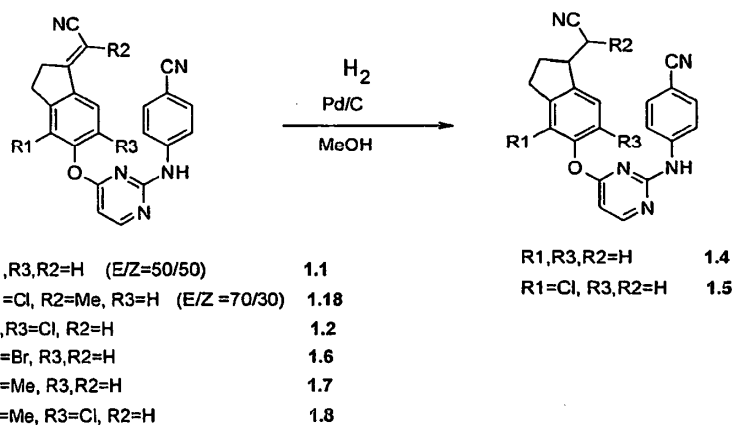
Ejemplos 1-12: Síntesis de los compuestos 1.10, 1.11, 1.18 y 1.9.

10

Esquema 1



R1,R3=H	1a	R1,R3=H	1.10
R1=Cl, R3=H	1b	R1=Cl, R3=H	1.11
R1,R3=Cl	1c	R1,R3=Cl	1.14
R1=Br, R3=H	1d	R1=Br, R3=H	1.15
R1=Me, R3=H	1e	R1=Me, R3=H	1.16
R1=Me, R3=Cl	1f	R1=Me, R3=Cl	1.17



R1,R3,R2=H (E/Z=50/50)	1.1	R1,R3,R2=H	1.4
R1=Cl, R2=Me, R3=H (E/Z=70/30)	1.18	R1=Cl, R3,R2=H	1.5
R1,R3=Cl, R2=H	1.2		
R1=Br, R3,R2=H	1.6		
R1=Me, R3,R2=H	1.7		
R1=Me, R3=Cl, R2=H	1.8		

15 Ejemplo 1. Preparación del intermedio 1b

Se añadió *N*-clorosuccinimida (0.025 mol) en porciones a una mezcla de 5-hidroxi-1-indanona **1a** (0.022 mol) en acetonitrilo (60 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante toda la noche. Se añadió H₂O y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Se separó la fase orgánica, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo (6 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 60/40; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporaron, para proporcionar: 2.2 g de F1 y 1.3 g de material de partida. F1 se cristalizó en éter diisopropílico. El precipitado se filtró y se secó, para proporcionar 0.9 g del intermedio **1b** (22%) (punto de fusión: 212 °C).

25 Ejemplo 2. Preparación del compuesto 1.10

Se añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite) (0.0191 mol) en porciones a una mezcla del intermedio **1a** (0.0183 mol) en 1,4-dioxano (25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y a continuación se añadió 1-metilpirrolidinona (25 ml) lentamente. Se añadió el intermedio **I-1** (0.0183 mol) y la mezcla se agitó a 150 °C durante toda la noche, a continuación se vertió sobre hielo. El precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó, para proporcionar 4.43 g del compuesto **1.10** (85%) (punto de fusión: > 260 °C; (MH⁺): 343).

30

Ejemplo 3. Preparación del compuesto 1.11

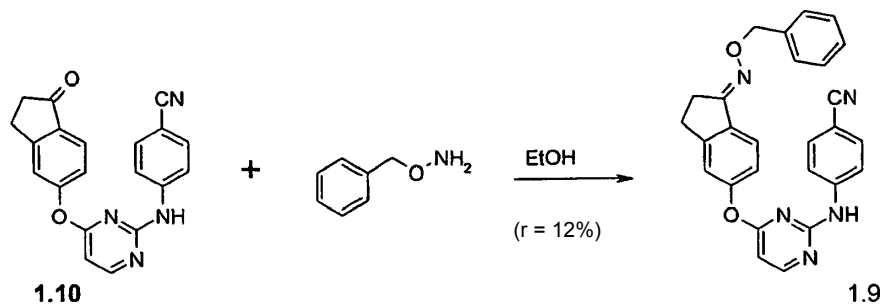
Se añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite) (0.0054 mol) a una mezcla de **1b** (0.0049 mol) en 1,4-dioxano (10 ml) y se agitó durante 10 minutos. Posteriormente, se añadió 1-metilpirrolidinona (10 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió el intermedio **I-1** (0.0049 mol) y la mezcla se agitó a 140 °C durante toda la noche. Se añadió H₂O a la mezcla y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con K₂CO₃ al 10%, se secó (MgSO₄), se filtró y evaporó, para proporcionar 1.6 g del producto intermedio. Esta fracción se cristalizó en CH₃CN. El precipitado se filtró y se secó, para proporcionar: 0.46 g del compuesto **1.11** (29%) (punto de fusión: > 260 °C; (MH⁺): 388). Los compuestos de fórmula **1.14** a **1.17** se preparan de acuerdo con el mismo procedimiento.

Ejemplo 4. Preparación del compuesto 1.1 (E/Z = 50/50)

Se añadió *tert*-butóxido de potasio (0.0018 mol) a 0 °C a una mezcla de cianometilfosfonato de dietilo (0.0011 mol) en THF (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió lentamente una mezcla del compuesto **1.10** (0.001 mol) en THF (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se vertió sobre hielo y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y evaporó. El residuo (0.48 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/EtOAc 98/3; 10 µm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, para proporcionar 0.1 g de producto. Esta fracción se cristalizó en éter diisopropílico. El precipitado se filtró y se secó, para proporcionar 0.086 g del compuesto **1.1** (19%) (punto de fusión: 225 °C; (MH⁺): 366). Los compuestos de fórmula **1.2**, **1.3**, **1.6**, **1.7** y **1.8** se pueden preparar de acuerdo con el mismo procedimiento.

Ejemplo 5. Preparación del compuesto 1.18 (E/Z = 70/30)

Se añadió *tert*-butóxido de potasio (0.0009 mol) en porciones a 5 °C a una mezcla de 1-cianoetilfosfonato de dietilo (0.0009 mol) en THF (8 ml) con corriente de N₂. La mezcla se agitó a 10 °C durante 30 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una solución del compuesto **1.11** (0.0006 mol) en THF (8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió H₂O y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y evaporó. El residuo (0.25 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre Kromasil (eluyente: CH₂Cl₂/ciclohexano 50/50; 10 µm). Se recogieron dos fracciones y se evaporaron, para proporcionar: 0.084 g de F1 (producto secundario) y 0.042 g del compuesto **1.18** (18%) (punto de fusión: 245 °C; (MH⁺): 414).

Ejemplo 6. Preparación del compuesto 1.9 (E/Z = 85/15)

Una mezcla del compuesto **1.10** (0.0005 mol) y clorhidrato de *O*-bencilhidroxilamina (0.0008 mol) en EtOH (20 ml) se agitó a reflujo durante 2 horas. Se añadió K₂CO₃ al 10%. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y evaporó. El residuo (0.03 g) se cristalizó en éter dietílico/éter diisopropílico. El precipitado se filtró y se secó, para proporcionar 0.03 g del compuesto **1.9** (12%) (punto de fusión: 134 °C).

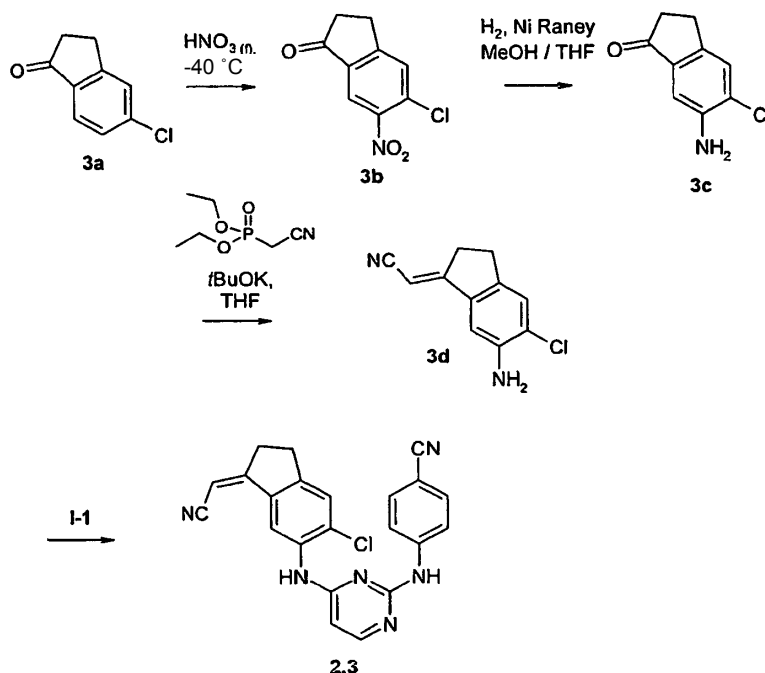
Ejemplo 7. Preparación del compuesto 2.1

Una mezcla de 6-aminoindan-1-ona (0.0003 mol) e intermedio **I-1** (0.0003 mol) en HCl 3 N (2 ml) se agitó a reflujo durante 2 horas. El precipitado se filtró, se lavó con H₂O y éter diisopropílico y se secó. El rendimiento de este procedimiento fue de 0.06 g (52%). Esta fracción se cristalizó en CH₃CN/éter diisopropílico. El precipitado se filtró y se secó, para proporcionar 0.035 g del compuesto **2.1** (30%) (punto de fusión: > 260 °C).

Ejemplo 8. Preparación del compuesto 2.2 (100% de E)

Se añadió *tert*-butóxido de potasio (0.0016 mol) a 5 °C a una mezcla de cianometilfosfonato de dietilo (0.0016 mol) en THF (3 ml) con corriente de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución del compuesto **2.1** (0.0011 mol) en THF (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió H₂O. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y evaporó. El residuo (0.82 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-35 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, para proporcionar 0.122 g del producto (30%). Esta fracción se cristalizó en CH₃CN/éter diisopropílico. El precipitado se filtró y se secó, para proporcionar 0.035 g del compuesto **2.2** (9%) (punto de fusión: > 270 °C; (MH⁺): 375).

Esquema 2



10

Ejemplo 9. Preparación del intermedio **3b**

Se añadió ácido nítrico fumante (0.362 mol) a -40 °C a 5-cloroindan-1-ona (**Int 3a**, 26.7 mmol). La mezcla se agitó durante dos horas a -40 °C. A continuación, se vertió sobre hielo y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/AcOEt 65/35; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, para proporcionar 4.15 g del intermedio **3b** (73 %) (punto de fusión: 129 °C).

15

20

Ejemplo 10. Preparación del intermedio **3c**

En un aparato de hidrogenación Parr, se añadieron 0.5 g de níquel Raney a una solución del intermedio **3b** (8.60 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (6/1). El recipiente se purgó con nitrógeno y se sometió a una atmósfera de hidrógeno (3 bar). La mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se evaporó a sequedad, para proporcionar 1.50 g del intermedio **3c** (96 %) (punto de fusión: 214 °C).

25

Ejemplo 11. Preparación del intermedio **3d** (E/Z = 89/11)

Se añadió *tert*-butóxido de potasio (56.4 mmol) en porciones a 0 °C a una solución de cianometilfosfonato (56.4 mmol) en THF. La mezcla se agitó durante 15 minutos a 15 °C. A continuación, se añadió gota a gota una solución del intermedio **3c** (14.1 mmol) en THF a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se vertió sobre agua, se acidificó con ácido clorhídrico 3 M y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó, se lavó con una solución de carbonato de potasio al 10% y con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano; 35-70 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, para proporcionar 1.88 g del intermedio **3d** (65%) (punto de fusión: 196 °C).

30

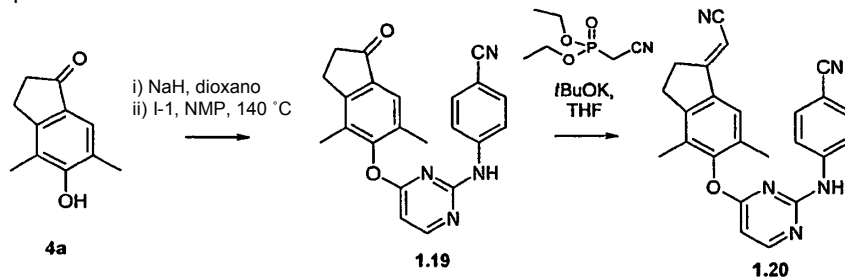
35

Ejemplo 12. Preparación del compuesto **2.3** (100% de Z)

Los intermedios **3d** y **1-2** se molieron conjuntamente de manera íntima y se fundieron con una pistola de aire caliente. Se añadió al residuo una mezcla 90/10 de diclorometano y metanol y una solución de carbonato de potasio al 10%. La fase orgánica se separó, se lavó con una solución de salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/AcOEt 85/15; 15-40 μ m). Se recogieron dos fracciones y se evaporaron, para proporcionar 0.126 g del compuesto **2.3** (13%) y 0.104 g de otro isómero (11%). Se recrystalizó cada una de las fracciones en acetonitrilo, para proporcionar el compuesto **2.3** (punto de fusión: 248-249 $^{\circ}$ C) y su isómero (punto de fusión > 250 $^{\circ}$ C).

Ejemplos 13-14: Síntesis del compuesto **1.20**

Esquema B



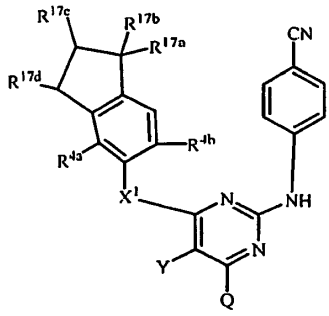
Ejemplo 13. Preparación del compuesto **1.19**

Se enfrió una solución de 4,6-dimetil-5-hidroxiindan-1-ona **4a** (2.07 mmol) en dioxano y NMP a 0 $^{\circ}$ C. Se añadió hidruro de sodio (2.28 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadió una solución del intermedio **2** en NMP. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 7 días y a continuación se evaporó a sequedad. El residuo se lavó con una mezcla 90/10 de diclorometano y metanol, para proporcionar 0.601 g del compuesto **1.19** (78%).

Ejemplo 14. Preparación del compuesto **1.20**

Se añadió *tert*-butóxido de potasio (5.26 mmol) en porciones a 0 $^{\circ}$ C a una solución de cianometilfosfonato (5.26 mmol) en THF. La mezcla se agitó durante 15 minutos a 15 $^{\circ}$ C. A continuación, se añadió gota a gota una solución del compuesto **1.19** (1.75 mmol) en THF a 0 $^{\circ}$ C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió sobre ácido clorhídrico 0.5 M y se extrajo con una mezcla 90/10 de diclorometano y metanol. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y evaporó. El residuo se lavó con diclorometano y éter diisopropílico, para proporcionar 0.205 g del compuesto **1.20** (30%) (punto de fusión > 250 $^{\circ}$ C).

Tabla 1



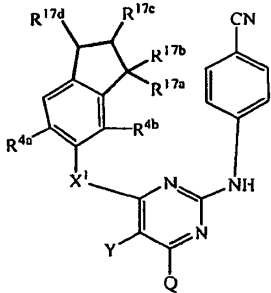
N.º	X ¹	R ^{17a}	R ^{17b}	R ^{17c}	R ^{17d}	R ^{4a}	R ^{4b}	Y	Q
1.1	O	=CH-CN		H	H	H	H	H	H
1.2	O	=CH-CN		H	H	Cl	Cl	H	H
1.3	O	=CH-CN		H	H	Cl	H	H	H
1.4	O	-CH ₂ CN	-H	H	H	H	H	H	H
1.5	O	-CH ₂ CN	-H	H	H	Cl	H	H	H
1.6	O	=CH-CN		H	H	Br	H	H	H
1.7	O	=CH-CN		H	H	CH ₃	H	H	H
1.8	O	=CH-CN		H	H	CH ₃	Cl	H	H
1.9	O	=N-O-CH ₂ -fenilo		H	H	H	H	H	H
1.10	O	=O		H	H	H	H	H	H
1.11	O	=O		H	H	Cl	H	H	H
1.12	NH	=CH-CN		H	H	H	H	H	H
1.13	NH	=CH-CN		H	H	Cl	H	H	H
1.14	O	=O		H	H	Cl	Cl	H	H
1.15	O	=O		H	H	Br	H	H	H
1.16	O	=O		H	H	CH ₃	H	H	H
1.17	O	=O		H	H	CH ₃	Cl	H	H
1.18	O	=C(CH ₃)(CN)		H	H	Cl	H	H	H
1.19	O	=O		H	H	CH ₃	CH ₃	H	H
1.20	O	=N-CN		H	H	CH ₃	CH ₃	H	H

En los compuestos 1.1-1.3 y 1.6-1.18, R^{17a} y R^{17b} considerados conjuntamente forman un doble enlace.

5

10

Tabla 2

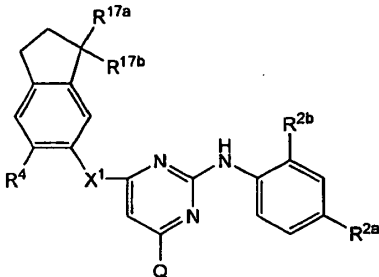



N.º	X ₁	R ^{17a}	R ^{17b}	R ^{17c}	R ^{17d}	R ^{4a}	R ^{4b}	Y	Q
2.1	NH	=O		H	H	H	H	H	H
2.2	NH	=CH-CN		H	H	H	H	H	H
2.3	NH	=CH-CN		H	H	Cl	H	H	H
2.4	NH	=CH-CN		H	H	CH ₃	CH ₃	H	H
2.5	O	=CH-CN		H	H	CH ₃	CH ₃	H	H
2.6	O	=CH-CN H		H	H		Cl	H	H

En los compuestos **2.1-2.30**, R^{17a} y R^{17b} considerados conjuntamente forman un doble enlace.

5

Tabla 3



N.º	X ¹	Q	R ⁴	R ^{17a}	R ^{17b}	R ^{2a}	R ^{2b}
3.1	O	H	Cl	=CH-CN		-CH ₂ -CN	H
3.2	O	H	Cl	=CH-CN		-NO ₂	H
3.3	O	H	Cl	=CH-CN			H
3.4	O	H	Cl	=CH-CN		-CO-NH ₂	H
3.5	O	H	Cl	=CH-CN		F	H
3.6	O	H	Cl	=CH-CN		Cl	H
3.7	O	H	Cl	=CH-CN		Br	H
3.8	O	H	Cl	=CH-CN		CN	OH
3.9	O	H	Cl	=CH-CN		CN	Cl


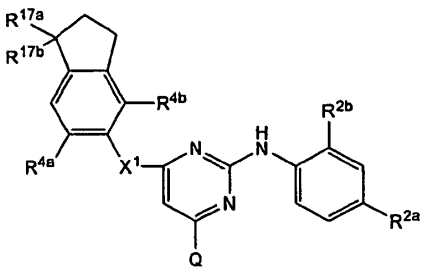

3.10	O	H	Cl	=CH-CN	F	F	
3.11	O	H	Cl	=CH-CN	-CH ₂ -CO-NH ₂	H	
3.12	O	CN	Cl	=CH-CN	CN	H	
3.13	NH	CN	Cl	=CH-CN	CN	H	
3.14	NH	H	Cl	=CH-CN	-CH ₂ -CN	H	
3.15	NH	H	Cl	=CH-CN	-NO ₂	H	
3.16	NH	H	Cl	=CH-CN		H	
3.17	NH	H	Cl	=CH-CN	-CO-NH ₂	H	
3.18	NH	H	Cl	=CH-CN	F	H	
3.19	NH	H	Cl	=CH-CN	Cl	H	
3.20	NH	H	Cl	=CH-CN	Br	H	
3.21	NH	H	Cl	=CH-CN	CN	OH	
3.22	NH	H	Cl	=CH-CN	CN	Cl	
3.23	NH	H	Cl	=CH-CN	F	F	
3.24	NH	H	Cl	=CH-CN	-CH ₂ -CO-NH ₂	H	
3.25	O	H	Cl	=CH-CO-NH ₂	CN	H	
3.26	NH	H	Cl	=CH-CO-NH ₂	CN	H	
3.27	O	H	Cl	-CH ₂ -CO-NH ₂	H	CN	H
3.28	NH	H	Cl	-CH ₂ -CO-NH ₂	H	CN	H
3.29	O	H	Cl	-CH=CH-CN	H	CN	H
3.30	NH	H	Cl	-CH=CH-CN	H	CN	H

Tabla 4

								
N.º	X ¹	Q	R ^{4a}	R ^{4b}	R ^{17a} I	R ^{17b}	R ^{2a}	R ^{2b}
4.1	O	H	CH ₃	CH ₃	=CH-CN		-CH ₂ -CN	H
4.2	O	H	CH ₃	CH ₃	=CH-CN		-NO ₂	H

4.3	O	H	CH ₃	CH ₃	=CH-CN			H
4.4	O	H	CH ₃	CH ₃	=CH-CN		-CO-NH ₂	H
4.5	O	H	CH ₃	CH ₃	=CH-CN		F	H
4.6	O	H	CH ₃	CH ₃	=CH-CN		Cl	H
4.7	O	H	CH ₃	CH ₃	=CH-CN		Br	H
4.8	O	H	CH ₃	CH ₃	=CH-CN		CN	OH
4.9	O	H	CH ₃	CH ₃	=CH-CN		CN	Cl
4.10	O	H	CH ₃	CH ₃	=CH-CN		F	F
4.11	O	H	CH ₃	CH ₃	=CH-CN		-CH ₂ -CO-NH ₂	H
4.12	NH	CN	CH ₃	CH ₃	=CH-CN		CN	H
4.13	O	CN	CH ₃	CH ₃	=CH-CN		CN	H
4.14	O	-CO-N(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	=CH-CN		CN	H
4.15	O	-CH=CH ₂	CH ₃	CH ₃	=CH-CN		CN	H
4.16	O	-CO-NH ₂	CH ₃	CH ₃	=CH-CN		CN	H
4.17	O	-C≡CH	CH ₃	CH ₃	=CH-CN		CN	H
4.18	O	-COOCH ₃	CH ₃	CH ₃	=CH-CN		CN	H
4.19	O	H	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -CONH ₂	H	CN	H
4.20	NH	H	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -CONH ₂	H	CN	H
4.21	O	H	CH ₃	CH ₃	=CH-CONH ₂		CN	H
4.22	NH	H	CH ₃	CH ₃	-CH=CH-CN	H	CN	H
4.23	O	H	CH ₃	CH ₃	-CH=CH-CN	H	CN	H

Ejemplos de formulaciones

5 Cápsulas

El principio activo, en este caso un compuesto de fórmula (I), se puede disolver en un disolvente orgánico tal como etanol, metanol o cloruro de metileno, preferentemente, una mezcla de etanol y cloruro de metileno. Los polímeros tales como el copolímero de polivinilpirrolidona con acetato de vinilo (PVP-VA) o la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), habitualmente 5 mPa·s, se pueden disolver en disolventes orgánicos tales como etanol, metanol o cloruro de metileno. El polímero se puede disolver adecuadamente en etanol. Las soluciones del polímero y del compuesto se pueden mezclar y posteriormente secar mediante pulverización. La proporción de compuesto/polímero se puede seleccionar entre de 1/1 a 1/6. Algunos intervalos intermedios pueden ser 1/1.5 y 1/3. Una proporción adecuada puede ser de 1/6. El polvo secado mediante pulverización, una dispersión sólida, se puede introducir posteriormente en cápsulas para su administración. La cantidad de fármaco en una cápsula puede oscilar entre 50 y 100 mg, dependiendo del tamaño de la cápsula utilizada.

Comprimidos recubiertos con una película

20 *Preparación del núcleo del comprimido*

Se puede mezclar debidamente una mezcla de 100 g de principio activo, en este caso un compuesto de fórmula (I), 570 g de lactosa y 200 g de almidón y, a continuación, humidificarla con una solución de 5 g de dodecilsulfato de sodio y 10 g de polivinilpirrolidona en aproximadamente 200 ml de agua. La mezcla de polvo húmedo se puede tamizar, secar y volver a tamizar. A continuación, se pueden añadir 100 g de celulosa microcristalina y 15 g de aceite vegetal hidrogenado. Se puede mezclar debidamente todo el conjunto y comprimirlo para obtener comprimidos, se obtuvieron 10 000 comprimidos, cada uno de los cuales comprendía 10 mg del principio activo.

Recubrimiento

Se puede añadir una solución de 5 g de etilcelulosa en 150 ml de diclorometano a una solución de 10 g de metilcelulosa en 75 ml de etanol desnaturalizado. A continuación, se pueden añadir 75 ml de diclorometano y 2.5 ml de 1,2,3-propanotriol. Se pueden moler 10 g de polietilenglicol y disolverlos en 75 ml de diclorometano. Esta última solución se puede añadir a la anterior y, a continuación, se pueden añadir 2.5 g de octadecanoato de magnesio, 5 g de polivinilpirrolidona y 30 ml de una suspensión de color concentrada, y se puede homogeneizar todo el conjunto. Los núcleos de los comprimidos se pueden recubrir con la mezcla obtenida de este modo con un aparato para recubrir.

Análisis antivirales

Se examinó la actividad antiviral de los compuestos de la presente invención en un ensayo celular. El ensayo demostró que estos compuestos exhiben una actividad anti-VIH potente contra una cepa de tipo natural de VIH para uso en el laboratorio (cepa LAI de VIH). El ensayo celular se llevó a cabo de acuerdo con el siguiente procedimiento.

Método experimental del ensayo celular

Las células MT4 infectadas por VIH o de infección simulada se incubaron durante cinco días en presencia de varias concentraciones del inhibidor. Al finalizar el periodo de incubación, todas las células infectadas por VIH fueron aniquiladas por el virus replicado en los cultivos de control que no contenían inhibidor. La viabilidad de las células se evaluó midiendo la concentración de MTT, un tinte de tetrazolio hidrosoluble de color amarillo que se convierte en formazán insoluble en agua y de color violeta en los mitocondrios de solamente las células vivas. Tras solubilizar los cristales de formazán resultantes con isopropanol, la absorbancia de la solución se monitoriza a 540 nm. Los valores se correlacionan directamente con el número de células vivas remanentes en el cultivo al finalizar los cinco días de incubación. La actividad inhibitoria del compuesto se monitorizó en las células infectadas por el virus y se expresó como CE_{50} y CE_{90} . Estos valores representan la cantidad del compuesto necesaria para proteger el 50% y el 90%, respectivamente, de las células del efecto citopatogénico del virus. La toxicidad del compuesto se evaluó en las células de infección simulada y se expresó como CC_{50} , que representa la concentración del compuesto necesaria para inhibir el crecimiento de las células en un 50%. El índice de selectividad (IS) (proporción de CC_{50}/CE_{50}) es una indicación de la selectividad de la actividad anti-VIH del inhibidor. Todos los resultados indicados como, por ejemplo, valores de pCE_{50} o pCC_{50} se expresan como el logaritmo negativo del resultado expresado como CE_{50} o CC_{50} , respectivamente.

Espectro antiviral

Debido a la creciente aparición de cepas de VIH resistentes a fármacos, se evaluó la potencia de los compuestos de la presente contra cepas de VIH aisladas clínicamente que albergaban varias mutaciones. Estas mutaciones se asocian con la resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa y dan como resultado virus que muestran varios grados de resistencia fenotípica cruzada a los fármacos actualmente disponibles en el mercado tales como, por ejemplo, AZT y delavirdina.

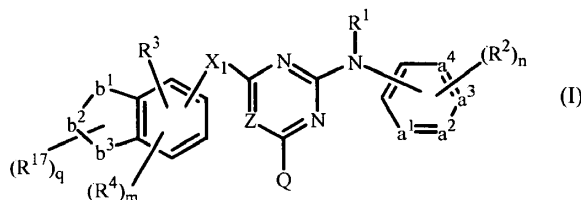
Se ha evaluado la actividad antiviral del compuesto de la presente invención en presencia de VIH de tipo natural y de mutantes de VIH que albergan mutaciones en el gen de la transcriptasa inversa. La actividad de los compuestos se evaluó utilizando un ensayo celular y la actividad residual se expresó en valores de pCE_{50} . La columna A contiene el pCE_{50} para la cepa A (la cepa A contiene la mutación 100I en la transcriptasa inversa de VIH), la columna B contiene el pCE_{50} para la cepa B (la cepa B contiene la mutación 100I y 103N en la transcriptasa inversa de VIH), la columna C contiene el pCE_{50} para la cepa C (la cepa C contiene la mutación 103N en la transcriptasa inversa de VIH), la columna D contiene el pCE_{50} para la cepa D (la cepa D contiene la mutación 181C en la transcriptasa inversa de VIH), la columna E contiene el pCE_{50} para la cepa E (la cepa E contiene la mutación 188L en la transcriptasa inversa de VIH), la columna F contiene el pCE_{50} para la cepa F (la cepa F contiene la mutación 227C en la transcriptasa inversa de VIH) y la columna G contiene el pCE_{50} para la cepa G (la cepa G contiene la mutación 106A y 227L en la transcriptasa inversa de VIH). La columna IIIB representa los valores de pCE_{50} para la cepa LAI de VIH de tipo natural. ND, no determinado.

Tabla 5

Número de compuesto	IIIB	A	B	C	D	E	F	G
1.1	8.7	6.3	5	7.7	6.5	5.7	6.6	7.0
1.18	8.6	6.7	6.1	8.0	6.8	6.3	6.7	7.3
1.19	8.0	5.7	5.6	6.0	5.5	5.2	6.0	6.5

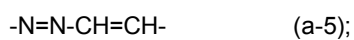
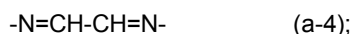
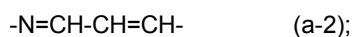
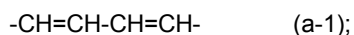
REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto de fórmula (I)

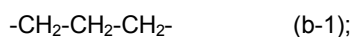


- 10 un *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isomérica de este, donde

-a¹=a²-a³=a⁴- representa un radical bivalente de fórmula



- 15 -b¹-b²-b³- representa un radical bivalente de fórmula



n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y en el caso de que -a¹=a²-a³=a⁴- sea (a-1), entonces *n* también podrá ser 5;

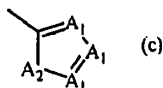
m es 0, 1, 2, 3;

q es 0, 1 ó 2;

p es 1 ó 2;

- 20 R¹ es hidrógeno; arilo; formilo; (alquil C₁₋₆)carbonilo; alquilo C₁₋₆; (alquiloxi C₁₋₆)carbonilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con formilo, (alquil C₁₋₆)carbonilo, (alquiloxi C₁₋₆)carbonilo, (alquil C₁₋₆)carbonilo; (alquiloxi C₁₋₆)(alquil C₁₋₆)carbonilo sustituido con (alquiloxi C₁₋₆)carbonilo;

- 25 cada R² es independientemente hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o con -C(=O)R⁶, cicloalquilo C₃₋₇, alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, (alquiloxi C₁₋₆)carbonilo, carboxilo, ciano, nitro, NR¹³R¹⁴, polihalometilo, polihalometilitio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶ o un radical de fórmula



- 30 donde cada A₁ es independientemente N, CH o CR⁶; y A₂ es NH, O, S o NR⁶;

- 35 X₁ es -NR⁵-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, alcanodiilo C₁₋₄, -CHOH-, -S-, -S(=O)_p-, -NR¹³-C(=O)-, -C(=O)-NR¹³-, -X₂-(alcanodiilo C₁₋₄)- o -(alcanodiilo C₁₋₄)-X₂;

- 40 X₂ es -NR⁵-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -CHOH-, -S-, -S(=O)_p-; R³ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-R¹⁵, -CH=N-NH-C(=O)-R¹⁶, -C(=N-O-R⁸)-(alquilo C₁₋₄), R⁷ o -X₃-R⁷; o alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-(alquilo C₁₋₆) o R⁷, y además de la lista mencionada de sustituyentes, dos átomos de hidrógeno geminales de dicho alquilo C₁₋₆ también se pueden reemplazar por un alcanodiilo C₂₋₅ formando de esta manera un anillo espiránico; (alquiloxi C₁₋₆)alquilo

C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre hidroxilo, ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)$ -(alquilo C_{1-6}) o R^7 ; alqueno C_{2-6} sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)$ -(alquilo C_{1-6}) o R^7 ; alquino C_{2-6} sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, ciano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)$ -(alquilo C_{1-6}) o R^7 ;

X_3 es $-NR^5$ -, $-NH-NH$ -, $-N=N$ -, $-O$ -, $-C(=O)$ -, $-S$ -, $-S(=O)_p$ -, $-X_2$ -(alcanodiilo C_{1-4})-, $-(alcanodiilo C_{1-4})-X_{2a}$ -, $-(alcanodiilo C_{1-4})-X_{2b}$ -(alcanodiilo C_{1-4})-, $-C(=N-OR^6)$ -(alcanodiilo C_{1-4})-; donde X_{2a} es $-NH-NH$ -, $-N=N$ -, $-O$ -, $-C(=O)$ -, $-S$ -, $-S(=O)_p$ -; y donde X_{2b} es $-NH-NH$ -, $-N=N$ -, $-C(=O)$ -, $-S$ -, $-S(=O)_p$ -;

R^4 es halo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alquilo C_{1-6} , ciano, nitro, polihaloalquilo C_{1-6} , polihaloalquilo C_{1-6} , $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, (alquilo C_{1-6})carbonilo, (alquilo C_{1-6})carbonilo, formilo, $-NR^{13}R^{14}$ o R^7 ;

R^5 es hidrógeno; arilo; formilo; (alquilo C_{1-6})carbonilo; alquilo C_{1-6} ; (alquilo C_{1-6})carbonilo; alquilo C_{1-6} sustituido con formilo, (alquilo C_{1-6})carbonilo, (alquilo C_{1-6})carbonilo o (alquilo C_{1-6})carbonilo; (alquilo C_{1-6})carbonilo;

R^6 es alquilo C_{1-4} , $NR^{13}R^{14}$ o polihaloalquilo C_{1-4} ;

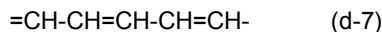
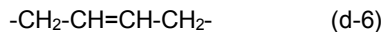
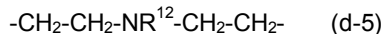
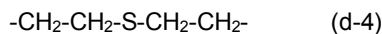
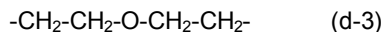
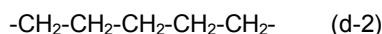
R^7 es un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático, o un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático, donde cada uno de dichos sistemas anulares carbocíclicos o heterocíclicos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , mono o di(alquilo C_{1-6})amino(alquilo C_{1-6}), formilo, (alquilo C_{1-6})carbonilo, cicloalquilo C_{3-7} , alquilo C_{1-6} , (alquilo C_{1-6})carbonilo, alquilo C_{1-6} , ciano, nitro, polihaloalquilo C_{1-6} , polihaloalquilo C_{1-6} , aminocarbonilo, $-CH(=N-O-R^8)$, R^{7a} , $-X_3-R^{7a}$ o R^{7a} -alquilo C_{1-4} ;

R^{7a} es un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático, o un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático, donde cada uno de dichos sistemas anulares carbocíclicos o heterocíclicos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , mono o di(alquilo C_{1-6})amino(alquilo C_{1-6}), formilo, (alquilo C_{1-6})carbonilo, cicloalquilo C_{3-7} , alquilo C_{1-6} , (alquilo C_{1-6})carbonilo, alquilo C_{1-6} , ciano, nitro, polihaloalquilo C_{1-6} , polihaloalquilo C_{1-6} , $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, $-CH(=N-O-R^8)$;

R^8 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo o aril(alquilo C_{1-4});

R^9 y R^{10} son cada uno independientemente hidrógeno; hidroxilo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} ; (alquilo C_{1-6})carbonilo; (alquilo C_{1-6})carbonilo; $NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$; $-CH(=NR^{11})$ o R^7 , donde cada uno de los grupos alquilo C_{1-6} mencionados anteriormente puede estar opcionalmente y cada uno de forma individual sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre hidroxilo, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , carboxilo, (alquilo C_{1-6})carbonilo, ciano, imino, $NR^{13}R^{14}$, polihaloalquilo, polihaloalquilo, polihaloalquilo, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$, R^7 ; o

R^9 y R^{10} se pueden considerar conjuntamente para formar un radical bivalente o trivalente de fórmula



R^{11} es ciano, (alquilo C_{1-4})carbonilo; (alquilo C_{1-4})carbonilo; $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$; o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , ciano, $NR^{13}R^{14}$ o $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$;

R^{12} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^{13} y R^{14} son cada uno independientemente hidrógeno, Het, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo, alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo, alquino C_{2-6} opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo;

R^{15} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano o $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$.

R^{16} es R^7 o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano o $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$;

R^{17} , si está presente, es cada uno independientemente ciano, halo, hidroxilo, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ o halo; alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente entre ciano, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ o halo; alquino C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ o halo; y, donde sea posible, R^{17} también podrá estar unido al resto $-b^1-b^2-b^3-$ mediante un doble enlace donde R^{17} será entonces =O, =S, =NH, =N- R^{15} , =N- R^7 , -N-O- R^{15} , =N-O- R^7 , =CH₂, =CH-C(=O)- $NR^{13}R^{14}$, =CH- R^7 o =CH- R^{15} ; donde =CH₂ podrá estar

5 opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, halo, nitro;
Q representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halo, polihaloalquilo C_{1-6} , $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ o $-NR^9R^{10}$;
Z es C-Y, donde

10 Y representa hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alquilo C_{1-6} , (alquilo C_{1-6})carbonilo, carbonilo, ciano, nitro, $NR^{13}R^{14}$, polihalometilo, polihalometiloxi, polihalometiltio, $-S(=O)_pR^8$, $-NH-S(=O)R^8$, $-NH-SO_2-R^8$, $-NH-SO_2-(alcanodiilo C_{1-4})-CO-N(R^8)_2$, $-C(=O)R^8$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^8$, $-C(=O)-NH-R^8$, $-C(=NH)R^8$, arilo; o alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alquino C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alquilo C_{1-6} sustituido con ciano o con $-C(=O)R^8$;

15 arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , (alquilo C_{1-6}) $NR^{13}R^{14}$, (alquilo C_{1-6})carbonilo, cicloalquilo C_{3-7} , alquilo C_{1-6} , (alquilo C_{1-6})carbonilo, alquiltio C_{1-6} , ciano, nitro, polihaloalquilo C_{1-6} , polihaloalquilo C_{1-6} , $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, R^7 o $-X_3-R^7$;

20 Het es un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático, donde cada uno de dichos sistemas anulares carbocíclicos o heterocíclicos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , mono o di(alquilo C_{1-6})amino(alquilo C_{1-6}), formilo, (alquilo C_{1-6})carbonilo, cicloalquilo C_{3-7} , alquilo C_{1-6} , (alquilo C_{1-6})carbonilo, alquiltio C_{1-6} , ciano, nitro, polihaloalquilo C_{1-6} , polihaloalquilo C_{1-6} , $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, $-CH(=N-O-R^8)$.

25 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde se aplica una o más de las siguientes limitaciones (a) - (v):

(a) $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ representa un radical bivalente de fórmula



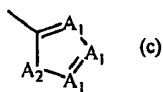
30 (b) n es 0, 1, 2, 3;

(c) m es 0, 1 ó 2;

(d) R^1 es hidrógeno, formilo, (alquilo C_{1-6})carbonilo, alquilo C_{1-6} , (alquilo C_{1-6})carbonilo, (alquilo C_{1-6})carbonilo, (alquilo C_{1-6})carbonilo;

35 (e) cada R^2 es independientemente hidroxilo, halo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano o con $-C(=O)R^6$, cicloalquilo C_{3-7} , alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alquino C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, (alquilo C_{1-6})carbonilo, carboxilo, ciano, nitro, amino, mono(alquilo C_{1-6})amino, di(alquilo C_{1-6})amino, polihalometilo, polihalometiltio, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ o un radical de fórmula

40



donde cada A_1 es independientemente N, CH o CR^6 ; y

A_2 es NH, O, S o NR^6 ;

45 (f) X_1 es $-NR^5$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-C(=O)-$, alcanodiilo C_{1-4} , $-CHOH-$, $-S-$, $-S(=O)_p-$, $-NR^{13}-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^{13}$, $-X_2-(alcanodiilo C_{1-4})$ o $-(alcanodiilo C_{1-4})-X_2-$;

(g) X_2 es $-NR^5$, $-O-$;

50 (h) R^3 es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , $NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)-R^{15}$, $-X_3-R^7$; alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre ciano, R^7 o $-C(=O)-NR^9R^{10}$; alqueno C_{2-6} sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, ciano, $-C(=O)-NR^9R^{10}$ o R^7 ; o alquino C_{2-6} sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, ciano, $-C(=O)-NR^9R^{10}$ o R^7 ;

(i) X_3 es $-NR^5$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$ o $-S-$;

55 (j) R^4 es halo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alquilo C_{1-6} , ciano, nitro, polihaloalquilo C_{1-6} , polihaloalquilo C_{1-6} , $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, (alquilo C_{1-6})carbonilo, (alquilo C_{1-6})carbonilo, formilo, $-NR^{13}R^{14}$ o R^7 ;

(k) R^5 es hidrógeno, formilo, (alquilo C_{1-6})carbonilo, alquilo C_{1-6} o (alquilo C_{1-6})carbonilo;

(l) R^6 es alquilo C_{1-4} , $NR^{13}R^{14}$ o polihaloalquilo C_{1-4} ;

(m) R^7 es un carbociclo monocíclico o bicíclico parcialmente saturado o aromático, o un heterociclo monocíclico o bicíclico parcialmente saturado o aromático, donde cada uno de dichos sistemas anulares carbocíclicos o

heterocíclicos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)carbonilo, alquiloxi C₁₋₆, (alquiloxi C₁₋₆)carbonilo, alquiltio C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquiloxi C₁₋₆ o aminocarbonilo;

(n) R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o aril(alquilo C₁₋₄);
 (o) R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)carbonilo o (alquiloxi C₁₋₆)carbonilo;

(p) R¹³ y R¹⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

(q) R¹⁵ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o -C(=O)-NR¹³R¹⁴;

(r) R¹⁷ es ciano, halo, hidroxilo, -C(=O)-NR¹³R¹⁴, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano, -C(=O)-NR¹³R¹⁴ o halo; alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o -C(=O)-NR¹³R¹⁴; alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o -C(=O)-NR¹³R¹⁴; y, donde sea posible, R¹⁷ también podrá estar unido al resto -b¹-b²-b³- mediante un doble enlace donde R¹⁷ será entonces =O, =S, =NH, =N-R¹⁵, =N-R⁷, =N-O-R¹⁵, =N-O-R⁷, =CH₂, =CH-C(=O)-NR¹³R¹⁴, =CH-R⁷ o =CH-R¹⁵; donde =CH₂ podrá estar opcionalmente sustituido con ciano, hidroxilo, halo, nitro;

(s) Q representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o -NR⁹R¹⁰;

(t) Y representa hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, ciano, nitro, NR¹³R¹⁴, polihalometiloxi, -NH-SO₂-R⁸, -NH-SO₂-(alcanodiilo C₁₋₄)-CO-N(R⁸)₂; o Y es alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o con -C(=O)R⁸;

(u) arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)NR¹³R¹⁴, (alquil C₁₋₆)carbonilo, alquiloxi C₁₋₆, (alquiloxi C₁₋₆)carbonilo, alquiltio C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquiloxi C₁₋₆, -C(=O)-NR¹³R¹⁴, R⁷ o -X₃-R⁷;

(v) Het es un heterociclo monocíclico o bicíclico parcialmente saturado o aromático, donde cada uno de dichos sistemas anulares carbocíclicos o heterocíclicos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)carbonilo, alquiloxi C₁₋₆, (alquiloxi C₁₋₆)carbonilo, alquiltio C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquiloxi C₁₋₆.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde se aplican todas las limitaciones (a) - (v).

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde se aplica una o más de las siguientes limitaciones (a') - (v'):

(a') -a¹=a²-a³=a⁴- representa un radical bivalente de fórmula

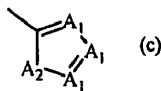


(b') n es 1 ó 2;

(c') m es 1 ó 2;

(d') R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆;

(e') cada R² es independientemente hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o -C(=O)R⁶, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano, alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano, (alquiloxi C₁₋₆)carbonilo, carboxilo, ciano, nitro, amino, mono(alquil C₁₋₆)amino, di(alquil C₁₋₆)amino, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶ o un radical de fórmula



donde cada A₁ es independientemente N, CH o CR⁶; y no más de dos A₁ son N;

A₂ es NH, O, S o NR⁶;

(f') X₁ es -NR⁵-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, alcanodiilo C₁₋₄, -CHOH-, -NR¹³-C(=O)-, -C(=O)-NR¹³, -X₂- (alcanodiilo C₁₋₄) o -(alcanodiilo C₁₋₄)-X₂-;

(g') X₂ es -NR⁵-, -O-;

(h') R³ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, NR¹³R¹⁴, -C(=O)-NR¹³R¹⁴, -C(=O)-R¹⁵, -X₃-R⁷; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre ciano, R⁷ o -C(=O)-NR⁹R¹⁰; alqueno C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, ciano o -C(=O)-NR⁹R¹⁰; o alquino C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, ciano, -C(=O)-NR⁹R¹⁰;

(i') X₃ es -NR⁵- u -O-;

(j') R⁴ es halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alquiloxi C₁₋₆, ciano, nitro, -C(=O)-NR¹³R¹⁴, (alquiloxi C₁₋₆)carbonilo, (alquil C₁₋₆)carbonilo, formilo, -NR¹³R¹⁴;

(k') R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆;

- (l') R⁶ es alquilo C₁₋₄;
- (m') R⁷ ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, fenilo, pirrolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, indolinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piranilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzopirazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo o quinazolinilo, donde cada uno de dichos sistemas anulares puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)carbonilo, alquiloxi C₁₋₆, (alquiloxi C₁₋₆)carbonilo, alquiltio C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquiloxi C₁₋₆ o aminocarbonilo;
- (n') R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- (o') R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- (p') R¹³ y R¹⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- (q') R¹⁵ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o -C(=O)-NR¹³R¹⁴;
- (r') R¹⁷ es ciano, halo, hidroxilo, -C(=O)-NR¹³R¹⁴, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o -C(=O)-NR¹³R¹⁴; alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o -C(=O)-NR¹³R¹⁴; alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o -C(=O)-NR¹³R¹⁴, y, donde sea posible, R¹⁷ también podrá estar unido al resto -b¹-b²-b³ mediante un doble enlace donde R¹⁷ será entonces =O, =NH, =N-R¹⁵, =N-R⁷, =N-O-R¹⁵, =N-O-R⁷, =CH₂, =CH-C(=O)-NR¹³R¹⁴, =CH-R⁷ o =CH-R¹⁵, donde =CH₂ podrá estar opcionalmente sustituido con ciano;
- (s') Q representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o -NR⁹R¹⁰;
- (t') Y representa hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, ciano, nitro, NR¹³R¹⁴, polihaloalquilo, -NH-SO₂-R⁸, -NH-SO₂-(alcanodiilo C₁₋₄)-CO-N(R⁸)₂;
- (u') arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)carbonilo, alquiloxi C₁₋₆, (alquiloxi C₁₋₆)carbonilo, alquiltio C₁₋₆, ciano, nitro, -C(=O)-NR¹³R¹⁴;
- (v') Het es pirrolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, indolinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piranilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzopirazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo o quinazolinilo, donde cada uno de dichos sistemas anulares puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)carbonilo, alquiloxi C₁₋₆, (alquiloxi C₁₋₆)carbonilo, alquiltio C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquiloxi C₁₋₆.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, donde se aplican todas las limitaciones (a') - (v').
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde se aplica una o más de las siguientes reivindicaciones (a'') - (v''):
- (a'') -a¹=a²-a³=a⁴- representa un radical bivalente de fórmula
- $$\text{-CH=CH-CH=CH-} \quad (\text{a}'');$$
- (b'') n es 1;
- (c'') m es 1;
- (d'') R¹ es hidrógeno o metilo;
- (e'') R² es halo, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano, alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano, alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano, (alquiloxi C₁₋₆)carbonilo, carboxilo, ciano, amino, mono(alquil C₁₋₆)amino, di(alquil C₁₋₆)amino;
- (f'') X₁ es -NR⁵-, -O-, -NR¹³-C(=O)- o -C(=O)-NR¹³-;
- (h'') R³ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, NR¹³R¹⁴, -C(=O)-NR¹³R¹⁴, -C(=O)-R¹⁵; alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano; alquenilo C₂₋₆ sustituido con ciano; o alquinilo C₂₋₆ sustituido con ciano;
- (j'') R⁴ es halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquiloxi C₁₋₆, ciano, nitro, -C(=O)-NR¹³R¹⁴, -NR¹³R¹⁴;
- (k'') R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆;
- (l'') R⁶ es alquilo C₁₋₄;
- (m'') R⁷ ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, fenilo, pirrolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, indolinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piranilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo,

benzopirazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo o quinazolinilo, donde cada uno de dichos sistemas anulares puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, mercapto,

alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)carbonilo, alquilo C₁₋₆, (alquilo C₁₋₆)carbonilo,

alquiltio C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆ o aminocarbonilo;

(n^o) R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

(o^o) R⁹ y R¹⁰ son hidrógeno;

(p^o) R¹³ y R¹⁴ son hidrógeno;

(q^o) R¹⁵ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano;

(r^o) R¹⁷ es ciano, -C(=O)-NR¹³R¹⁴, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o -C(=O)-NR¹³R¹⁴; alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o -C(=O)-NR¹³R¹⁴; alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o -C(=O)-NR¹³R¹⁴; y, donde sea posible, R¹⁷ también podrá estar unido al resto -b¹-b²-b³ mediante un doble enlace donde R¹⁷ será entonces =O, =NH, =N-R¹⁵, =N-R⁷, =N-O-R¹⁵, =N-O-R⁷, =CH₂, =CH-C(=O)-NR¹³R¹⁴, =CH-R⁷ o =CH-R¹⁵; donde =CH₂ podrá estar opcionalmente sustituido con ciano;

(s^o) Q representa hidrógeno o -NR⁹R¹⁰;

(t^o) Y representa hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, ciano, NR¹³R¹⁴, -NH-SO₂-R⁸, -NH-SO₂-(alcanodilo C₁₋₄)-CO-N(R⁸)₂;

(u^o) arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, ciano, nitro;

(v^o) Het es pirrolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, indolinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piranilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzopirazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo o quinazolinilo, donde cada uno de dichos sistemas anulares puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)carbonilo, alquilo C₁₋₆, (alquilo C₁₋₆)carbonilo, alquiltio C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, donde se aplican todas las limitaciones (a^o) - (v^o).

8. Un compuesto de fórmula (I) según se reivindica en las reivindicaciones 1 - 7 para su uso como una medicina.

9. El uso de un compuesto de fórmula (I) según se reivindica en las reivindicaciones 1 - 7 en la producción de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad infecciosa.

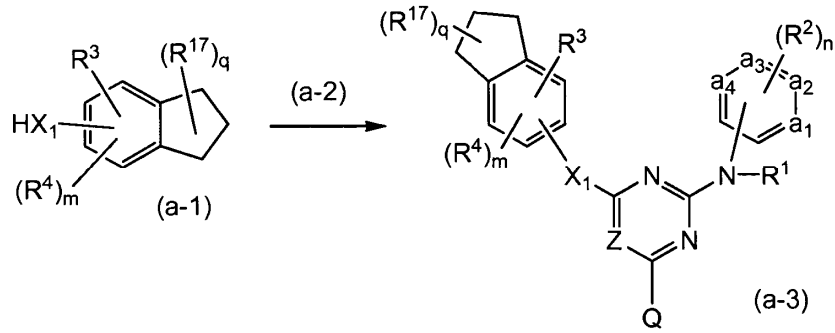
10. Una composición farmacéutica que comprende (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) según se reivindica en las reivindicaciones 1 - 7 y (b) un portador farmacéuticamente aceptable.

11. Un proceso para preparar una composición según se reivindica en la reivindicación 10, que comprende mezclar el compuesto de fórmula (I) con el portador.

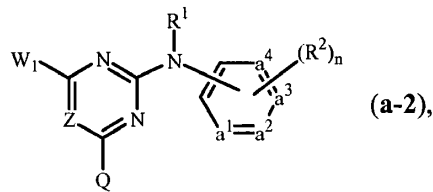
12. Un producto que comprende (a) un compuesto de fórmula (I) según se reivindica en las reivindicaciones 1 - 7 y (b) otro compuesto antirretroviral como un preparado combinado para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o la profilaxis de una infección por VIH.

13. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) según se reivindica en las reivindicaciones 1 - 7, que se caracteriza por que

(a) se hace reaccionar un indano de fórmula (a-1) con un reactivo (a-2):



donde el reactivo (a-2) tiene la fórmula general



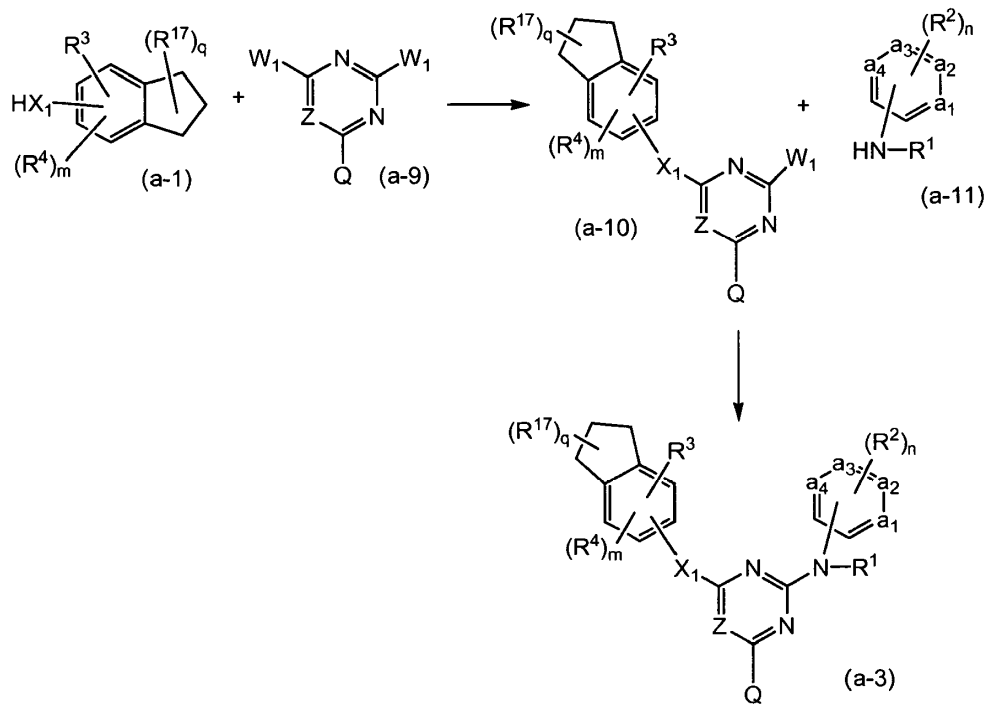
5

donde

los sustituyentes tienen los significados especificados en las reivindicaciones 1 - 8, y X₁ y W₁ se seleccionan de manera que se forme un radical conector X₁;

10

(b) se hace reaccionar un material de partida (a-10) con un compuesto aromático sustituido con amino (a-11) mediante una reacción de arilación:



donde el arilindano (a-10) se puede obtener haciendo reaccionar un indano de fórmula (a-1) con una pirimidina (a-9), donde los sustituyentes tienen los significados especificados en las reivindicaciones 1 - 8, y X_1 y W_1 se seleccionan de manera que se forme un radical conector X_1 ;

- 5
- (c) si se desea, los compuestos de fórmula (I) se convierten unos en otros mediante una reacción de conversión adecuada;
 - (d) y, si se desea de manera adicional, se prepara una sal de adición, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isomérica de este farmacéuticamente aceptable.