

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 740**

51 Int. Cl.:

**C07D 209/12** (2006.01)

**C07D 209/16** (2006.01)

**C07D 209/18** (2006.01)

**C07D 417/04** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07797569 .6**

96 Fecha de presentación: **18.05.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2029532**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.03.2009**

54 Título: **PIPERAZIN-ENAMINAS como agentes antivirales**

30 Prioridad:  
**08.06.2006 US 812017 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**28.08.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**28.08.2012**

73 Titular/es:  
**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY  
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD  
PRINCETON NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:  
**WANG, Tao;  
KADOW, John, F.;  
ZHANG, Zhongxing;  
YIN, Zhiwei y  
MEANWELL, Nicholas, A.**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

ES 2 386 740 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

Piperazin-enaminas como agentes antivirales

La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional estadounidense n.º 60/812.017 presentada el 8 de junio de 2006.

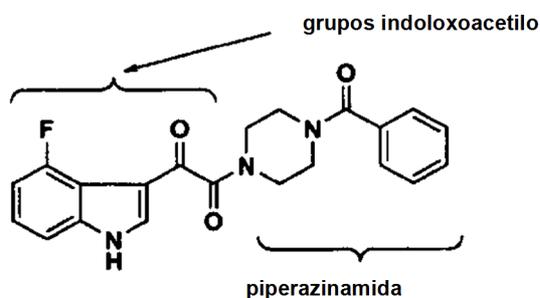
5 **Campo de la divulgación**

La presente divulgación proporciona compuestos que tienen propiedades farmacológicas y de efecto biológico, sus composiciones farmacéuticas y procedimiento de uso. En concreto, la divulgación se refiere a derivados de indol- o azaindol-piperazin-enamina que poseen una actividad antiviral única. Más particularmente, la presente divulgación se refiere a compuestos útiles para el tratamiento del VIH y del SIDA.

10 **Antecedentes de la técnica**

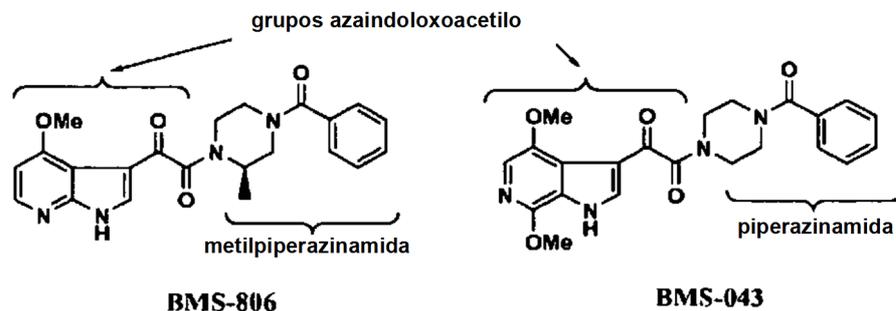
La infección por VIH-1 (virus de inmunodeficiencia humana 1) sigue siendo un problema médico muy importante, con una estimación, a finales de 2005, de 40 millones de personas infectadas en todo el mundo. El número de casos de VIH y SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) ha crecido rápidamente. En 2005, se informó sobre aproximadamente 5,0 millones de nuevas infecciones, y 3,1 millones de personas fallecieron a causa del SIDA. Los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento del VIH incluyen inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (RT) o combinaciones aprobadas en una sola píldora: zidovudina (o AZT o Retrovir®), didanosina (o Videx®), estavudina (o Zerit®), lamivudina (o 3TC o Epivir®), zalcitabina (o DDC o Hivid®), succinato de abacavir (o Ziagen®), sal fumarato de Tenofovir disoproxil (o Viread®), emtricitabina (o FTC), Combivir® (contiene -3TC más AZT), Trizivir® (contiene abacavir, lamivudina y zidovudina), Epzicom® (contiene abacavir y lamivudina), Truvada® (contiene Viread® y emtricitabina); inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa: nevirapina (o Viramune®), delavirdina (o Rescriptor®) y efavirenz (o Sustiva®) e inhibidores peptidomiméticos de la proteasa o formulaciones aprobadas: saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir y Kaletra® (lopinavir y Ritonavir). Cada uno de estos fármacos sólo puede frenar transitoriamente la replicación viral si se usan por separado. Sin embargo, cuando se usan en combinación, estos fármacos tienen un gran efecto en la viremia y la progresión de la enfermedad. De hecho, se han documentado recientemente reducciones relevantes de las tasas de mortalidad entre los pacientes de SIDA como consecuencia de la aplicación generalizada de la terapia de combinación. En cualquiera caso, a pesar de estos impresionantes resultados, del 30 al 50% de los pacientes no obtienen finalmente los resultados pretendidos en las terapias de combinación de fármacos. Una potencia farmacológica insuficiente, el incumplimiento por parte del paciente, la penetración tisular restringida y las limitaciones de determinados fármacos en ciertos tipos de células (p. ej., la mayoría de los análogos de nucleósidos no puede fosforilarse en células en reposo) pueden explicar la inhibición incompleta de los virus sensibles. Además, la elevada tasa de replicación y la rápida renovación del VIH-1 junto con la frecuente incorporación de mutaciones conducen a la aparición de variantes de resistencia farmacológica y tratamientos fallidos cuando hay concentraciones de fármaco subóptimas. Por lo tanto, se necesitan nuevos agentes contra el VIH que presenten distintos patrones de resistencia y farmacocinética favorable, así como perfiles de seguridad para proporcionar más opciones de tratamiento. Los inhibidores de la fusión del VIH mejorados y los antagonistas de correceptores de la entrada del VIH son dos ejemplos de nuevas clases de agentes contra el VIH que se están estudiando en la actualidad por parte de una serie de investigadores.

Se han mejorado las propiedades de una clase de inhibidores de la entrada del VIH denominados inhibidores de la unión del VIH en un esfuerzo por obtener compuestos con una utilidad y eficacia maximizadas como agentes antivirales. Se ha descrito una revelación que describe indoles de los que es representativa la estructura mostrada a continuación para MBS-705 [Derivados antivirales de indoloxoacetil-piperazina]



**BMS-705**

Se han descrito otros dos compuestos, denominados en la bibliografía BMS-806 y BMS-043 tanto en la técnica académica como de patentes:



En la bibliografía, se han desvelado algunas descripciones de sus propiedades en ensayos clínicos en seres humanos.

5 Cabe señalar que, en estas tres estructuras, se encuentra presente una piperazinamida (en estas tres estructuras, una piperazifenilamida), y que este grupo está unido directamente a un resto oxoacetilo. El grupo oxoacetilo está unido en la posición 3 del 4-fluoro-indol en BMS-705 y en la posición 3 de los azaindoles sustituidos en BMS-806 y BMS-043.

En un esfuerzo por obtener mejores compuestos contra el VIH, publicaciones posteriores han descrito patrones de sustitución modificados en parte de los indoles y los azaindoles. Los ejemplos de dicho esfuerzo incluyen: (1) nuevos derivados de piperazina indoloacetilica sustituida, (2) derivados de piperaziniloxoacetilindol sustituido y (3) derivados de piperazina azaindoloacetilica sustituida.

10 También se demostró la viabilidad de sustituir estos grupos con otros heteroaromáticos o heteroaromáticos sustituidos o hidrocarburos bicíclicos. Los ejemplos incluyen: (1) indol, azaindol y derivados de amidopiperazina heterocíclica relacionados; (2) derivados antivirales de biciclo 4.4.0; y (3) derivados de diazaindol.

15 También se han descrito en la técnica unas cuantas sustituciones seleccionadas para la parte de piperazinamida de las moléculas, y entre estos ejemplos se encuentran (1) algunos piperidinalquenos; (2) algunas pirrolidinamidas; (3) algunas *N*-aril- o heteroaril-piperazinas; (4) algunas piperazinil-ureas; y (5) algunos compuestos que contienen carbolina.

El/los procedimiento/s para preparar profármacos para esta clase de compuestos se describen en "Prodrugs of Piperazine and Substituted Piperidine Antiviral Agents" (Ueda *et al.*, publicación estadounidense no provisional n.º 11/066.745, presentada el 02/25/2005 o documentos US20050209246A1 o WO2005090367A1).

20 Una solicitud de patente PCT publicada WO2003103607A1 (11 de junio de 2003) describe un ensayo útil para analizar algunos inhibidores del VIH.

Varias solicitudes de patente publicadas describen estudios de combinaciones con inhibidores de piperazinbenzamida, por ejemplo, los documentos US20050215543 (WO2005102328A1), US20050215544 (WO2005102391A1), US20050215545 (WO2005102392A2) y WO 02/04440.

25 Ha aparecido una publicación sobre nuevos compuestos de esta clase de inhibidores de la unión (Jinsong Wang *et al. Org. Biol. Chem.* 2005, 3, 1781-1786) y una solicitud de patente sobre algunos compuestos no tan estrechamente relacionados, el documento WO2005/016344 publicado el 24 de febrero de 2005.

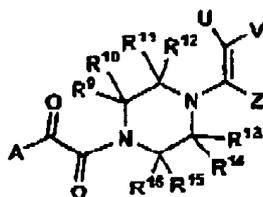
30 Las solicitudes de patente publicadas WO2005/016344 y W02005/121094 también describen derivados de piperazina que son inhibidores del VIH. Los compuestos descritos en estas solicitudes son estructuralmente distintos de los compuestos de la presente revelación.

Nada en estas referencias puede interpretarse como descriptivo o sugerente de los nuevos compuestos de la presente revelación y su uso para inhibir la infección por VIH.

### **Resumen de la divulgación**

35 La presente divulgación se refiere a compuestos de Fórmula I, a las sales y/o solvatos (p. ej., hidratos) farmacéuticamente aceptables de los mismos, a sus formulaciones farmacéuticas y a su uso en pacientes que padecen o son susceptibles a un virus tal como el VIH. Los compuestos de Fórmula I, y sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables son agentes antivirales eficaces, particularmente, como inhibidores del VIH. Son útiles para el tratamiento del VIH y del SIDA.

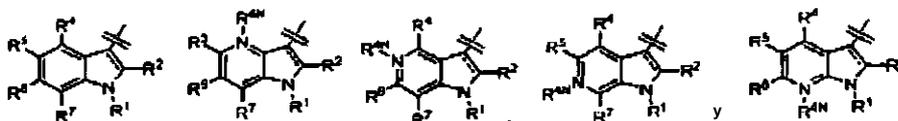
40 Una primera realización de la divulgación son compuestos de Fórmula I, incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables,



I

en la que:

A se selecciona del grupo que consiste en:



5 R<sup>1</sup> hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>2</sup> hidrógeno;

R<sup>4</sup> selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo y O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>5</sup> hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>6</sup> selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

10 R<sup>7</sup> selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y B;

R<sup>4N</sup> no existe;

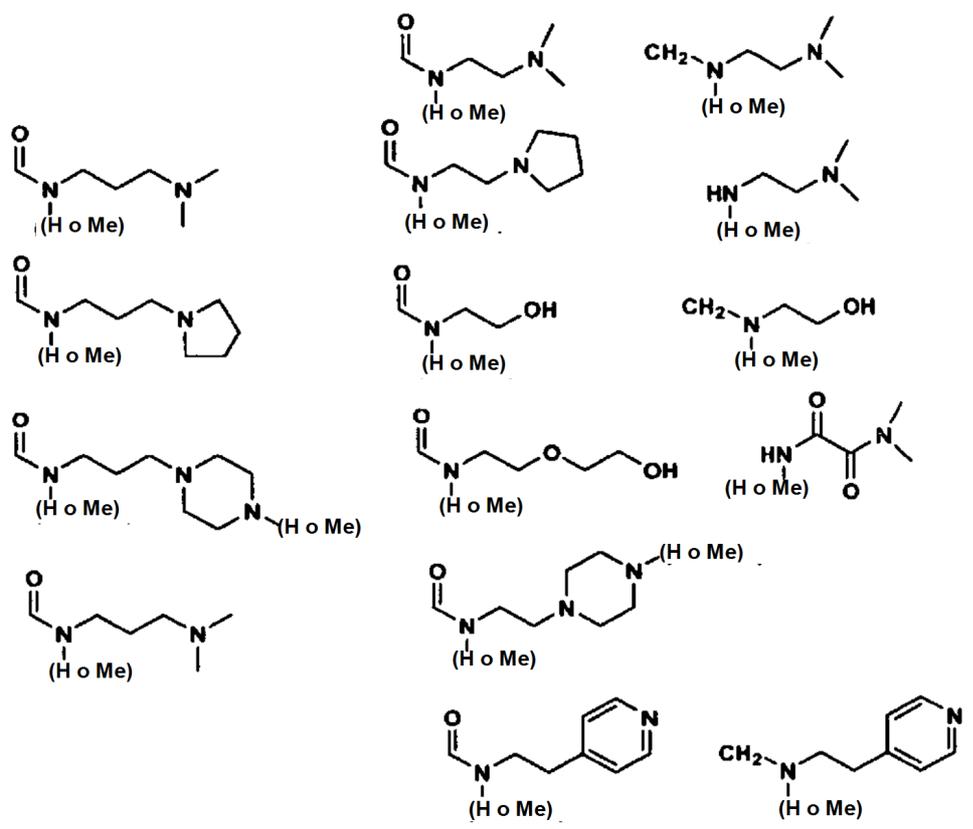
en la que -- representa un enlace carbono-carbono o no existe;

U y V se seleccionan independientemente entre hidrógeno, ciano, COOH, fenilo o piridilo con la condición de que al menos uno debe ser ciano o COOH;

15 Z se selecciona del grupo que consiste en CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, fenilo, cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalqueno C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, piridinilo, alcoxilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, un heteroarilo monocíclico de 5 miembros que contiene 1 a 2 nitrógenos, un N ligado a un heterocíclico de 6 miembros que contiene 1 ó 2 nitrógenos, una lactama C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> unida por el nitrógeno de la lactama o un ciano, en el que dicho arilo o heteroarilo o lactama están independientemente opcionalmente sustituidos con uno a dos grupos seleccionados entre halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

20 B se selecciona del grupo que consiste en cloro, metoxilo, tetrazolilo, -triazolilo, pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazinilo y XR<sup>8a</sup>, en el que éstos están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes, o de uno a tres sustituyentes iguales o diferente seleccionados del grupo F;

F se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1-3</sub>), heterocíclico, hidroximetilo, halógeno, -COOH, -COO-alquilo (C<sub>1-3</sub>), amino, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,



$R^{8a}$  es un miembro seleccionado del grupo que consiste en  $C(O)CH_3$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHCH_3$  y  $C(O)N(CH_3)_2$ :

$R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; con la condición de que no más de dos pueden ser metilo;

5 X se selecciona del grupo que consiste en NH y  $NCH_3$ .

Otra realización de la presente revelación es un procedimiento para tratar mamíferos infectados con un virus, especialmente, en los que dicho virus es el VIH, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad antiviral eficaz de un compuesto de Fórmula I y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables; opcionalmente, el compuesto de Fórmula I se puede administrar en combinación con una cantidad antiviral eficaz de un agente de tratamiento del SIDA seleccionado del grupo que consiste en: (a) un agente contra el virus del SIDA; (b) un agente antiinfectivo; (c) un inmunodoculador; y (d) inhibidores de la entrada del VIH.

Otra realización de la presente revelación es una composición farmacéutica que comprende una cantidad antiviral eficaz de un compuesto de Fórmula I y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, opcionalmente, en combinación con una cantidad antiviral eficaz de un agente de tratamiento del SIDA seleccionado del grupo que consiste en: (a) un agente contra el virus del SIDA; (b) un agente antiinfectivo; (c) un inmunodoculador; y (d) inhibidores de la entrada del VIH.

**Descripción detallada de la divulgación**

Puesto que los compuestos de la presente revelación pueden poseer centros asimétricos y, por tanto, aparecer como mezclas de diastereómeros y enantiómeros, la presente revelación incluye las formas diastereoisómeras y enantiómeras individuales de los compuestos de Fórmula I además de sus mezclas.

*Definiciones*

El término "alquilo  $C_{1-6}$ ", como se usa en la presente memoria y en las reivindicaciones (a no ser que se especifique lo contrario) significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *t*-butilo, amilo, hexilo y similares.

25 "Halógeno" se refiere a cloro, bromo, yodo o flúor.

Un grupo "arilo" se refiere a un grupo monocíclico con todos los carbonos o policíclico de anillo condensado (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono) que tiene un sistema de electrones pi completamente

conjugado. Los ejemplos, sin limitación, de grupos arilo son fenilo, naftalenilo y antraceno. El grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando están sustituidos, el o los grupos sustituidos son preferentemente uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, heteroalícicloxilo, tiorhidroxilo, tioariloxilo, tiorheteroariloxilo, tiorheteroalícicloxilo, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, *O*-carbamilo, *N*-carbamilo, *C*-amido, *N*-amido, *C*-carboxilo, *O*-carboxilo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino y  $-NR^xR^y$ , en el que  $R^x$  y  $R^y$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, carbonilo, *C*-carboxilo, sulfonilo, trihalometilo y anillo heteroalíclico de cinco o seis miembros combinado.

Como se usa en la presente memoria, un grupo "heteroarilo" se refiere a un grupo monocíclico o de anillo condensado (es decir, anillos que comparten un par adyacente de átomos) que tiene en el anillo o anillos uno o más átomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y, además, que tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. A no ser que se indique lo contrario, el grupo heteroarilo puede estar unido por cualquier átomo de carbono o de nitrógeno del grupo heteroarilo. Cabe señalar que el término heteroarilo pretende englobar un *N*-óxido del heteroarilo precursor si dicho *N*-óxido es químicamente viable según lo conocido en la técnica. Los ejemplos, sin limitación, de grupos heteroarilo son furilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piranilo, tetrahidropiranilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, carbazolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, indolilo, isoindolilo, pirazinilo, diazinilo, pirazina, triazinilo, tetrazinilo y tetrazolilo. Cuando están sustituidos, el o los grupos sustituidos son preferentemente uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, heteroalícicloxilo, tioalcoxilo, tiorhidroxilo, tioariloxilo, tiorheteroariloxilo, tiorheteroalícicloxilo, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, *O*-carbamilo, *N*-carbamilo, *C*-amido, *N*-amido, *C*-carboxilo, *O*-carboxilo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino y  $-NR^xR^y$ , en el que  $R^x$  y  $R^y$  son como se definen anteriormente.

Como se usa en la presente memoria, un grupo "heteroalíclico" se refiere a un grupo monocíclico o de anillo condensado que tiene en el anillo o los anillos uno o más átomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos se seleccionan entre aquéllos que proporcionan disposiciones estables de enlaces y no pretenden englobar sistemas que no existirían. Los anillos también pueden tener uno o más enlaces dobles. Sin embargo, los anillos no tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Los ejemplos, sin limitación, de grupos heteroalíclicos son azetidino, piperidilo, piperazinilo, imidazolinilo, tiazolidinilo, 3-pirrolidin-1-ilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y tetrahidropiranilo. Cuando están sustituidos, el o los grupos sustituidos son preferentemente uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, heteroalícicloxilo, tiorhidroxilo, tioalcoxilo, tioariloxilo, tiorheteroariloxilo, tiorheteroalícicloxilo, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, *O*-carbamilo, *N*-carbamilo, *O*-tiocarbamilo, *N*-tiocarbamilo, *C*-amido, *C*-tioamido, *N*-amido, *C*-carboxilo, *O*-carboxilo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo, sililo, guanilo, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y  $-NR^xR^y$ , en el que  $R^x$  y  $R^y$  son como se definen anteriormente.

Un grupo "alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos de cadena lineal y de cadena ramificada. Preferentemente, el grupo alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (cuando, en la presente memoria, se establece un intervalo numérico, p. ej., "1-20", significa que el grupo, en este caso el grupo alquilo, puede contener 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 20 átomos de carbono). Más preferentemente, se trata de un alquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Lo más preferente es que sea un alquilo inferior que tenga de 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando están sustituidos, el o los grupos sustituyentes son preferentemente uno o más seleccionados entre trihaloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, heteroalícicloxilo, tiorhidroxilo, tioalcoxilo, tioariloxilo, tiorheteroariloxilo, tiorheteroalícicloxilo, ciano, halo, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, *O*-carbamilo, *N*-carbamilo, *O*-tiocarbamilo, *N*-tiocarbamilo, *C*-amido, *C*-tioamido, *N*-amido, *C*-carboxilo, *O*-carboxilo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo y, combinados, un anillo heteroalíclico de cinco o seis miembros.

Un grupo "cicloalquilo" se refiere un grupo monocíclico con todos los carbonos o de anillo condensado (es decir, anillos que comparten un par adyacente de átomos de carbono) en el que uno o más anillos no tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Los ejemplos, sin limitación, de grupos cicloalquilo son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexadieno, cicloheptano, cicloheptatrieno y adamantano. El grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando están sustituidos, el o los grupos sustituidos son preferentemente uno o más seleccionados individualmente entre alquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, heteroalícicloxilo, tiorhidroxilo, tioalcoxilo, tioariloxilo, tiorheteroariloxilo, tiorheteroalícicloxilo, ciano, halo, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, *O*-carbamilo, *N*-carbamilo, *O*-tiocarbamilo, *N*-tiocarbamilo, *C*-amido, *C*-tioamido, *N*-amido, *C*-carboxilo, *O*-carboxilo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo, sililo, guanilo, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y  $-NR^xR^y$ , siendo  $R^x$  y  $R^y$  como se definen anteriormente.

Un grupo "alqueno" se refiere a un grupo alquilo, según lo definido en la presente memoria, que tiene al menos dos átomos de carbono y al menos un enlace doble carbono-carbono.

Un grupo "alquino" se refiere a un grupo alquilo, según lo definido en la presente memoria, que tiene al menos dos

átomos de carbono y al menos un enlace triple carbono-carbono.

Un grupo "hidroxilo" se refiere a un grupo -OH.

Un grupo "alcoxilo" se refiere a un grupo -O-alquilo y un grupo -O-cicloalquilo según lo definido en la presente memoria.

- 5 Un grupo "ariloxilo" se refiere tanto a un grupo -O-arilo como a un grupo -O-heteroarilo según lo definido en la presente memoria.

Un grupo "heteroariloxilo" se refiere a un grupo heteroaril-O con un heteroarilo según lo definido en la presente memoria.

- 10 Un grupo "heteroalícicloxilo" se refiere a un grupo heteroalíciclico-O con heteroalíciclico según lo definido en la presente memoria.

Un grupo "tiohidroxilo" se refiere a un grupo -SH.

Un grupo "tioalcoxilo" se refiere tanto a un grupo S-alquilo como a un grupo -S-cicloalquilo según lo definido en la presente memoria.

- 15 Un grupo "tioariloxilo" se refiere tanto a un grupo -S-arilo como a un grupo -S-heteroarilo según lo definido en la presente memoria.

Un grupo "tioheteroariloxilo" se refiere a un grupo heteroaril-S- con heteroarilo según lo definido en la presente memoria.

Un grupo "tioheteroalícicloxilo" se refiere a un grupo heteroalíciclico-S- con heteroalíciclico según lo definido en la presente memoria.

- 20 Un grupo "carbonilo" se refiere a un grupo  $-C(=O)-R$ , en el que R" se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) y heteroalíciclico (unido a través de un carbono del anillo), cada uno según lo definido en la presente memoria.

Un grupo "aldehído" se refiere a un grupo carbonilo en el que R" es hidrógeno.

Un grupo "tiocarbonilo" se refiere a un grupo  $-C(=S)-R$ , siendo R" como se define en la presente memoria.

- 25 Un grupo "ceto" se refiere a un grupo  $-CC(=O)C-$ , en el que el carbono de uno o ambos lados del C=O puede ser alquilo, cicloalquilo, arilo o un carbono de un grupo heteroarilo o heteroalíciclico.

Un grupo "trihalometanocarbonilo" se refiere a un grupo  $Z_3CC(=O)-$ , siendo dicho Z un halógeno.

Un grupo "C-carboxilo" se refiere a un grupo  $-C(=O)O-R$ , siendo R" como se define en la presente memoria.

Un grupo "O-carboxilo" se refiere a un grupo  $R''C(=O)O-$ , siendo R" como se define en la presente memoria.

- 30 Un grupo "ácido carboxílico" se refiere a un grupo C-carboxilo en el que R" es hidrógeno.

Un grupo "trihalometilo" se refiere a un grupo  $-CZ_3$ , en el que Z es un grupo halógeno según lo definido en la presente memoria.

Un grupo "trihalometanosulfonilo" se refiere a un grupo  $Z_3CS(=O)_2-$  en el que Z es como se define anteriormente.

- 35 Un grupo "trihalometanosulfonamido" se refiere a un grupo  $Z_3CS(=O)_2NR^x-$  en el que Z es según lo definido anteriormente y R" es H o alquilo (C<sub>1-6</sub>).

Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo  $-S(=O)-R$ , siendo R" un alquilo (C<sub>1-6</sub>).

Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo  $-S(=O)_2R$ , siendo R" un alquilo (C<sub>1-6</sub>).

Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un  $-S(=O)_2NR^xR^y$ , siendo R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> independientemente un H o alquilo (C<sub>1-6</sub>).

Un grupo "N-sulfonamido" se refiere a un grupo  $R''S(=O)_2NR_x-$ , siendo R<sub>x</sub> un H o alquilo (C<sub>1-6</sub>).

- 40 Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un grupo  $-OC(=O)NR^xR^y$ , siendo R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> independientemente H o alquilo (C<sub>1-6</sub>).

Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo  $R''OC(=O)NR^y$ , siendo R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> independientemente H o alquilo (C<sub>1-6</sub>).

Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo  $-OC(=S)NR^xR^y$ , siendo R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> independientemente H o alquilo (C<sub>1-6</sub>).

- Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo  $R^xOC(=S)NR^y$ -, siendo  $R^x$  y  $R^y$  independientemente H o alquilo (C<sub>1-6</sub>).
- Un grupo "amino" se refiere a un grupo  $-NH_2$ .
- Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo  $-C(=O)NR^xR^y$ , siendo  $R^x$  y  $R^y$  independientemente H o alquilo (C<sub>1-6</sub>).
- Un grupo "C-tioamido" se refiere a un grupo  $-C(=S)NR^xR^y$ , siendo  $R^x$  y  $R^y$  independientemente H o alquilo (C<sub>1-6</sub>).
- 5 Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo  $R^xC(=O)NR^y$ -, siendo  $R^x$  y  $R^y$  independientemente H o alquilo (C<sub>1-6</sub>).
- Un grupo "ureido" se refiere a un grupo  $-NR^xC(=O)NR^yR^{y2}$ , siendo  $R^x$ ,  $R^y$  y  $R^{y2}$  independientemente H o alquilo (C<sub>1-6</sub>).
- Un grupo "guanidino" se refiere a un grupo  $-R^xNC(=N)NR^yR^{y2}$ , siendo  $R^x$ ,  $R^y$  y  $R^{y2}$  independientemente H o alquilo (C<sub>1-6</sub>).
- Un grupo "guanilo" se refiere a un grupo  $R^xR^yNC(=N)$ -, siendo  $R^x$  y  $R^y$  independientemente H o alquilo (C<sub>1-6</sub>).
- 10 Un grupo "ciano" se refiere a un grupo  $-CN$ .
- Un grupo "sililo" se refiere a un grupo  $-Si(R)^3$ , siendo R un alquilo (C<sub>1-6</sub>) o fenilo.
- Un grupo "fosfonilo" se refiere a un grupo  $P(=O)(OR^x)_2$ , siendo  $R^x$  un alquilo (C<sub>1-6</sub>).
- Un grupo "hidrazina" se refiere a un grupo  $-NR^xNR^yR^{y2}$ , siendo  $R^x$ ,  $R^y$  y  $R^{y2}$  independientemente H o alquilo (C<sub>1-6</sub>).
- 15 Se pueden combinar dos grupos R adyacentes cualquiera, formándose un anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocíclico adicional condensado con el anillo que inicialmente portaba esos grupos R.
- Se sabe en la técnica que los átomos de nitrógeno de los sistemas heteroarilo pueden "participar en un enlace doble del anillo heteroarilo" y esto se refiere a la forma de los enlaces dobles en las dos estructuras tautómeras que comprenden los grupos heteroarilo del anillo de cinco miembros. Esto establece si los nitrógenos pueden estar sustituidos como es ampliamente conocido por los expertos químicos de la técnica. La revelación y las reivindicaciones de la presente memoria se basan en los principios generales conocidos de los enlaces químicos. Se entiende que las reivindicaciones no engloban estructuras que se sepa que son inestables o que no puedan existir en base a la bibliografía.
- 20 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente memoria y en las reivindicaciones, pretende incluir sales no tóxicas de adición de base. Las sales adecuadas incluyen aquéllas derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos tales como, sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido sulfínico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido sórbico, ácido aconítico, ácido salicílico, ácido ftálico y similares. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente memoria también pretende incluir sales de grupos ácidos, tales como un carboxilato, con contraiones tales como amonio, sales de metales alcalinos, particularmente, sodio o potasio, sales de metales alcalinotérreos, particularmente, calcio o magnesio, y sales con bases orgánicas adecuadas tales como alquilaminas inferiores (metilamina, etilamina, ciclohexilamina y similares) o con alquilaminas inferiores sustituidas (p. ej., alquilaminas hidroxil-sustituidas, tales como dietanolamina, trietanolamina o tris(hidroximetilo)-aminometano) o con bases tales como piperidina o morfolina.
- 25 En el procedimiento de la presente divulgación, la expresión "cantidad antiviral eficaz" significa la cantidad total de cada componente activo del procedimiento que es suficiente para mostrar un beneficio significativo en el paciente, i.e., curación de afecciones agudas caracterizada por la inhibición de la infección por VIH. Cuando se aplica a un ingrediente activo individual, administrado solo, la expresión se refiere sólo a ese ingrediente. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a las cantidades combinadas de los ingredientes activos que producen el efecto terapéutico, bien administradas en combinación, en serie o simultáneamente. Los términos "tratar" y "tratamiento", como se usan en la presente memoria y en las reivindicaciones, significan prevenir o mejorar enfermedades asociadas con la infección por VIH.
- 30 35 40 45 La presente divulgación también se refiere a combinaciones de los compuestos con uno o más agentes útiles para el tratamiento del SIDA. Por ejemplo, los compuestos de la presente revelación se pueden administrar eficazmente, bien en periodos previos y/o posteriores a la exposición, en combinación con cantidades eficaces de antivirales, inmunomoduladores, antiinflamatorios o vacunas contra el SIDA, como los expuestos en la siguiente tabla.

## ES 2 386 740 T3

### ANTIVIRALES

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
097	Hoechst/Bayer	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (RT))
Amprenavir 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
Abacavir (1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la RT)
Acemannan	Carrington Labs (Irving TX)	ARC
Aciclovir	Burroughs Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC en combinación con AZT
AD-439	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, ARC
AD-519	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, ARC
Adefovir dipivoxil AL-721	Gilead Sciences (Los Angeles, CA)	Ethigen Infección por VIH, ARC, PGL VIH positivo, SIDA
Interferón alfa	Glaxo Wellcome	Sarcoma de Kaposi, VIH en combinación con Retrovir
Ansamicina LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
Anticuerpo que neutraliza interferón aberrante alfa lábil al pH	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	SIDA, ARC
AR 177	Aronex Pharm	Infección por VIH, SIDA, ARC
Beta-fluoro-ddA	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas con el SIDA
BMS-232623 (CGP-73547)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
CI-1012	Warner-Lambert	Infección por VIH-1
Cidofovir	Gilead Science	Retinitis por CMV, herpes, papilomavirus
Sulfato de Curdlan	AJI Pharma USA	Infección por VIH
Inmunoglobulina de citomegalovirus	MedImmune	Retinitis por CMV
Citovenc	Syntex	Riesgo para la vista
Ganciclovir		Retinitis periférica por CMV
Delaviridina	Pharmacia-Upjohn	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la RT)
Sulfato de dextrano	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japan)	SIDA, ARC, VIH positivo asintomático
Dideoxiciticina ddC	Hoffman-La Roche	Infección por VIH, SIDA, ARC
Dideoxiinosina ddl	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC; combinación con AZT/d4T

ES 2 386 740 T3

(Continuación)

ANTIVIRALES

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
Efavirenz (DMP 266, Sustiva®) (-)-6-Cloro-4-(S)-ciclopropiletinil-4(S)-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, STOCRINE	Bristol Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de la RT)
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección por VIH
Famciclovir	Smith Kline	Herpes zóster, herpes simple
FTC	Emory University	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la transcriptasa inversa)
GS 840	Gilead	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la transcriptasa inversa)
HBY097	Hocchst Marion Roussel	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa)
Hipericina	VIMRx Pharm.	Infección por VIH, SIDA, ARC
Interferón beta humano recombinante	Triton Biosciences (Alameda, CA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC
Interferón alfa-n3	Interferon Sciences	ARC, SIDA
Indinavir	Merck	Infección por VIH, SIDA, ARC, VIH positivo asintomático, también en combinación con AZT/ddI/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	Retinitis por CMV
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas con el VIH
Lamivudina, 3TC	Glaxo Wellcome	infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la transcriptasa inversa) también con AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	Infección por CMV
Nelfinavir	Agouron Pharmaceuticals	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
Nevirapina	Boehring Ingelheim	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la RT)
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	Inhibidor del VIH
Secuencia octapeptídica de péptido T	Peninsula Labs (Belmont, CA)	SIDA
Fosfonoformiato trisódico	Astra Pharm. Products, Inc.	Retinitis por CMV, infección por VIH, otras infecciones por CMV
PNU-140690	Pharmacia-Upjohn	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
Probucol	Vyrex	Infección por VIH, SIDA

ES 2 386 740 T3

(Continuación)

ANTIVIRALES

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	Infección por VIH, SIDA, ARC
Ritonavir	Abbott	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
Saquinavir	Hoffmann-LaRoche	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
Estavudina; d4T	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC
Dideshidrodesoxitimidina		
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	VHS genital e infecciones por CMV
Virazol Ribavirina	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	VIH positivo asintomático, LAS, ARC
VX-478	Vertex	Infección por VIH, SIDA, ARC
Zalcitabina	Hoffmann-LaRoche	Infección por VIH, SIDA, ARC con AZT
Zidovudina, AZT	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC, sarcoma de Kaposi en combinación con otras terapias
Tenofovir disoproxil, sal fumarato (Viread®)	Gilead	Infección por VIH, SIDA (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Emtriva® (Emtricitabina)	Gilead	Infección por VIH, SIDA (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Combivir®	GSK	Infección por VIH, SIDA (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Succinato de abacavir (o Ziagen®)	GSK	Infección por VIH, SIDA (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Reyataz® (o atazanavir)	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de la proteasa
Fuzeon® (o T-20)	Roche / Trimeris	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de la fusión viral
Lexiva® (o Fosamprenavir calcio)	GSK/Vertex	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de la proteasa viral
Maraviroc (UK 427857)	Pfizer	Infección por VIH, SIDA (antagonista de CCR5 en desarrollo)
Trizivir®	GSK	Infección por VIH, SIDA, (combinación de triple fármaco)
PA-457	Panacos	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la maduración en desarrollo)
Sch-417690 (vicriviroc)	Schering-Plough	Infección por VIH, SIDA (antagonista de CCR5 en desarrollo)
TAK-652	Takeda	Infección por VIH, SIDA (antagonista de CCR5 en desarrollo)
GSK 873140 ONO-4128)	GSK/ONO	Infección por VIH, SIDA (antagonista de CCR5 en desarrollo)
BMS-707035	Bristol-Myers Squibb	infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la integrasa viral)

## ES 2 386 740 T3

(Continuación)

### ANTIVIRALES

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
Inhibidor de la integrasa MK-0518	Merck	infección por VIH, SIDA, inhibidor de la integrasa viral en desarrollo
Truvada®	Gilead	Combinación de sal fumarato de Tenofovir disoproxil (Viread®) y Emtriva® (Emtricitabina)
Inhibidor de la integrasa GS917/JTK-303	Gilead/Japan Tobacco	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de la integrasa viral en desarrollo
Combinación de triple fármaco	Gilead/Bristol-Myers Squibb	Combinación de sal fumarato de Tenofovir disoproxil (Viread®), Emtriva® (Emtricitabina) y Sustiva® (Efavirenz)

### INMUNOMODULADORES

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
AS-101	Wyeth-Ayerst	SIDA
Bropirimina	Pharmacia Upjohn	SIDA avanzado
Acemannan	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	SIDA, ARC
CL246,73 8	American Cyanamid Lederle Labs	SIDA, sarcoma de Kaposi
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Bloquea la fusión del VIH con células CD4+
<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
Interferón gamma	Genentech	ARC, en combinación con TNF (factor de necrosis tumoral)
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	Genetics Institute Sandoz	SIDA
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	Hoechst-Roussel Immunex	SIDA
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	Schering-Plough	SIDA, combinación con AZT
Inmunoestimulante de partícula central del VIH	Rorer	VIH seropositivo
Interleucina-2 IL-2	Cetus	SIDA, en combinación con AZT
Interleucina-2 IL-2	Hoffman-LaRoche Immunex	SIDA, ARC, VIH, en combinación con AZT
Interleucina-2 IL-2 (aldesleucina)	Chiron	SIDA, aumento del recuento de células CD4
Inmunoglobulina intravenosa (humana)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	SIDA pediátrico, en combinación con AZT
IMREG-1	Imreg (Nueva Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
IMREG-2	Imreg (Nueva Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
Imutiol-dietil-ditio-carbamato	Merieux Institute	SIDA, ARC
Interferón alfa 2	Schering Plough	Sarcoma de Kaposi con AZT, SIDA

## ES 2 386 740 T3

(Continuación)

### INMUNOMODULADORES

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
Metionina-Encefalina	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	SIDA, ARC
MTP-PE Muramil-tripéptido	Ciba-Geigy Corp.	Sarcoma de Kaposi
Factor estimulante de colonias de granulocitos	Amgen	SIDA, en combinación con AZT
Retune	Immune Response Corp.	Inmunoterapéutico
CD4 humano soluble recombinante rCD4	Genentech	SIDA, ARC
Híbridos de rCD4-IgG		SIDA, ARC
CD4 humano soluble recombinante	Biogen	SIDA, ARC
Interferón alfa-2a	Hoffman-La Roche	Sarcoma de Kaposi, SIDA, ARC, en combinación con AZT
T4 soluble SK y F106528	Smith Kline	Infección por VIH
Timopentina	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	Infección por VIH
Factor de necrosis tumoral TNF	Genentech	ARC en combinación con interferón gamma

5

### ANTIINFECTIVOS

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
Clindamicina con primaquina	Pharmacia Upjohn	PCP
Fluconazol	Pfizer	Meningitis por criptococos, candidiasis
Pastilla de Nistatina	Squibb Corp.	Prevención de la candidiasis oral
Ornidil Eflornitina	Merrell Dow	PCP
Isetionato de pentamidina (IM y IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	Tratamiento del PCP
Trimetoprim		Antibacteriano
Trimetoprim/sulfa		Antibacteriano
Piritrexim	Burroughs Wellcome	Tratamiento del PCP
Isetionato de pentamidina para inhalación	Fisons Corporation	Profilaxis del PCP
Espiramicina	Rhone-Poulenc diarrhea	Criptoesporidial
Intraconazol-R51211	Janssen-Pharm.	Histoplasmosis, meningitis por criptococos
Trimetrexato	Warner-Lambert	PCP
Daunorrubicina	NeXstar, Sequus	Sarcoma de Kaposi

(Continuación)

ANTIINFECTIVOS

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
Eritropoyetina humana recombinante	Ortho Pharm. Corp.	Anemia grave asociada con la terapia con AZT
Hormona del crecimiento humana recombinante	Serono	Debilitamiento relacionado con el SIDA, caquexia
Acetato de megestrol	Bristol-Myers Squibb	Tratamiento de la anorexia asociada con el SIDA
Testosterona	Alza, Smith Kline	Debilitamiento relacionado con el SIDA
Nutrición enteral total	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diarrea y absorción deficiente relacionada con el SIDA

5 Además, los compuestos de la revelación de la presente memoria se pueden usar en combinación con otra clase de agentes para tratar el SIDA que se denominan inhibidores de la entrada del VIH. Los ejemplos de dichos inhibidores de la entrada del VIH se describen en "DRUGS OF THE FUTURE" 1999, 24(12), pp. 1355-1362; CELL, Vol. 9, pp. 243-246, 29 de octubre de 1999; y "DRUG DISCOVERY TODAY", Vol. 5, n.º 5, mayo de 2000, pp. 183-194 y "Inhibitors of the entry of HIV into host cells", Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F. *Current Opinion in Drug Discovery & Development* (2003), 6(4), 451-461. Los compuestos se pueden utilizar específicamente en combinación con otros inhibidores de la unión, inhibidores de la fusión y antagonistas del receptor de quimiocinas dirigidos bien al correceptor CCR5 o al receptor CXCR4.

15 Las combinaciones preferidas son tratamientos simultáneos o alternos con un compuesto de la presente revelación y un inhibidor de la proteasa del VIH proteasa y/o un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH. Un cuarto componente opcional en la combinación es un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, tal como AZT, 3TC, ddC o ddl. Un inhibidor preferido de la proteasa del VIH es Reyataz® (ingrediente activo Atazanavir). Comúnmente, se administra una dosis de 300 a 600 mg una vez al día. Esta se puede coadministrar con una dosis baja de Ritonavir (50 a 500 mg). Otro inhibidor preferido de la proteasa del VIH es Kaletra®. Otro inhibidor útil de la proteasa del VIH es indinavir, que es la sal sulfato de etanolato de *N*-(2(*R*)-hidroxi-1-(*S*)-indanil)-2(*R*)-fenilmetil-4-(*S*)-hidroxi-5-(1-(4-(3-piridil-metil)-2(*S*)-*N*'-(*t*-butilcarboxamido)-piperazinil))-pentan-20 amida, y se sintetiza según el documento US 5.413.999. El indinavir se administra generalmente a una dosis de 800 mg tres veces al día. Otros inhibidores de la proteasa preferidos son nelfinavir y Ritonavir. Otro inhibidor preferido de la proteasa del VIH es saquinovir, que se administra a una dosis de 600 a 1.200 mg tres veces al día. Los inhibidores no nucleósidos preferidos de la transcriptasa inversa del VIH incluyen efavirenz. La preparación de ddC, 25 ddl y AZT también se describe en el documento EPO 0.484.071. Estas combinaciones pueden tener efectos inesperados en la contención de la propagación y el grado de infección por VIH. Las combinaciones preferidas incluyen aquéllas con los siguientes fármacos: (1) indinavir con efavirenz y, opcionalmente, AZT y/o 3TC y/o ddl y/o ddC; (2) indinavir y cualquiera entre AZT y/o ddl y/o ddC y/o 3TC, en particular, indinavir y AZT y 3TC; (3) estavudina y 3TC y/o zidovudina; (4) zidovudina y lamivudina y 141 W94 y 1592U89; (5) zidovudina y lamivudina.

30 En dichas combinaciones, el compuesto de la presente revelación y otros agentes activos se pueden administrar por separado o en combinación. Además, la administración de un elemento puede ser anterior, simultánea o posterior a la administración del o de los otros agentes.

35 Las combinaciones preferidas son tratamientos simultáneos o alternos con un compuesto de la presente revelación y un inhibidor de la proteasa del VIH y/o un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH. Un cuarto componente opcional en la combinación es un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, tal como AZT, 3TC, ddC o ddl. Un inhibidor preferido de la proteasa del VIH es indinavir, que es la sal sulfato de etanolato de *N*-(2(*R*)-hidroxi-1-(*S*)-indanil)-2(*R*)-fenil-metil-4-(*S*)-hidroxi-5-(1-(4-(3-piridil-metil)-2(*S*)-*N*'-(*t*-butilcarboxamido)-piperazinil))-pentanoamida, y se sintetiza según el documento U.S. 5.413.999. El indinavir se administra generalmente a una dosis de 800 mg tres veces al día. Otros inhibidores de la proteasa preferidos son nelfinavir y ritonavir. Otro inhibidor 40 preferido de la proteasa del VIH es saquinovir, que se administra a una dosis de 600 a 1.200 mg tres veces al día. Los inhibidores no nucleósidos preferidos de la transcriptasa inversa del VIH incluyen efavirenz. La preparación de ddC, ddl y AZT también se describe en el documento EPO 0.484.071. Estas combinaciones pueden tener efectos inesperados en la contención de la propagación y el grado de infección por VIH. Las combinaciones preferidas incluyen aquéllas con los siguientes fármacos: (1) indinavir con efavirenz y, opcionalmente, AZT y/o 3TC y/o ddl y/o ddC; (2) indinavir y cualquiera entre AZT y/o ddl y/o ddC y/o 3TC, en particular, indinavir y AZT y 3TC; (3) estavudina y 45 3TC y/o zidovudina; (4) zidovudina y lamivudina y 141 W94 y 1592U89; (5) zidovudina y lamivudina.

En dichas combinaciones, el compuesto de la presente divulgación y otros agentes activos se pueden administrar por separado o en combinación. Además, la administración de un elemento puede ser anterior, simultánea o posterior a la administración del o de los agentes.

#### Abreviaturas

- 5 En la descripción de la divulgación y en los ejemplos, se usan las siguientes abreviaturas, la mayoría de las cuales son abreviaturas convencionales ampliamente conocidas por los expertos en la técnica. Algunas de las abreviaturas usadas son las siguientes:

h =	hora/s
t.a. =	temperatura ambiente
mol =	mol/es
mmol =	milimol/es
g =	gramo/s
mg =	miligramo/s
ml =	mililitro/s
TFA =	ácido trifluoroacético
DCE =	1,2-dicloroetano
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> =	diclorometano
TPAP =	Perrutenato de tetrapropilamonio
THF =	tetrahidrofurano
DEPBT =	3-(dietoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona
DMAP =	4-dimetilaminopiridina
P-EDC =	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida soportada en polímero
EDC =	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
DMF =	N,N-dimetilformamida
Base de Hunig =	N,N-diisopropiletilamina
MCPBA =	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
azaindol =	1H-pirrol-piridina
4-azaindol =	1H-pirrol[3,2- <i>b</i> ]piridina
5-azaindol =	1H-pirrol[3,2- <i>c</i> ]piridina
6-azaindol =	1H-pirrol[2,3- <i>c</i> ]piridina
7-azaindol =	1H-pirrol[2,3- <i>b</i> ]piridina
PMB =	4-metoxibencilo
DDQ =	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
OTf =	trifluorometanosulfonoxilo
NMM =	4-metilmorfolina
PIP-COPh =	1-benzoilpiperazina
NaHMDS =	hexametildisilazida de sodio
EDAC =	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
TMS =	trimetilsililo
DCM =	diclorometano
DCE =	dicloroetano
MeOH =	metanol
THF =	tetrahidrofurano
EtOAc =	acetato de etilo
LDA =	diisopropilamida de litio
TMP-Li =	2,2,6,6-tetrametilpiperidinil-litio
DME =	dimetoxietano
DIBALH =	hidruro de diisobutilaluminio
HOBT =	1-hidroxibenzotriazol
CBZ =	benciloxicarbonilo
PCC =	clorocromato de piridinio

- 10 Los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar oralmente, parenteralmente (incluyendo inyecciones subcutáneas, y técnicas de inyección o infusión intravenosa, intramuscular e intrasternal), por pulverizado de inhalación o rectalmente, en formulaciones de dosis unitarias que contienen vehículos, adyuvantes y diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales.

- 15 Así pues, según la presente divulgación, se proporciona además un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento y una composición farmacéutica para tratar infecciones virales tales como la infección por VIH y el SIDA. El tratamiento implica administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéutico y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente revelación.

La composición farmacéutica puede estar en forma de suspensiones o comprimidos administrables oralmente; pulverizados nasales, preparaciones inyectables estériles, por ejemplo, en forma de suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, o supositorios.

- 5 Cuando se administran oralmente en forma de suspensión, estas composiciones se preparan según técnicas ampliamente conocidas en la materia de la formulación farmacéutica y pueden contener celulosa microcristalina para conferir carga, ácido algínico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad y agentes edulcorantes/aromatizantes conocidos en la técnica. Como comprimidos de liberación inmediata, estas composiciones pueden contener celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y lactosa y/o otros excipientes, aglutinantes, extendedores, desintegrantes y lubricantes conocidos en la técnica.
- 10 Las soluciones o suspensiones inyectables se pueden formular según la técnica conocida usando diluyentes o disolventes parenteralmente aceptables no tóxicos adecuados tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer o solución isotónica de cloruro sódico, u otros agentes dispersantes o humectantes y de suspensión adecuados tales como aceite fijos estériles suaves que incluyen mono- o di-glicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.
- 15 Los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar oralmente a seres humanos a un intervalo de dosis de 1 a 100 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. Un intervalo de dosis preferido es de 1 a 10 mg/kg de peso corporal oralmente en dosis divididas. Otro intervalo de dosis preferido es de 1 a 20 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. Sin embargo, se entenderá que es posible variar el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto en particular, y dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el modo y el momento de la administración, la tasa de eliminación, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección en particular y el huésped sometido a terapia.
- 20

#### QUÍMICA

- 25 La presente divulgación comprende compuestos de Fórmula I, sus formulaciones farmacéuticas y su uso en pacientes que padecen o son susceptibles a la infección por VIH. Los compuestos de fórmula I incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En los siguientes esquemas, se describen procedimientos generales para elaborar los compuestos de Fórmula I y los compuestos intermedios útiles para su síntesis.

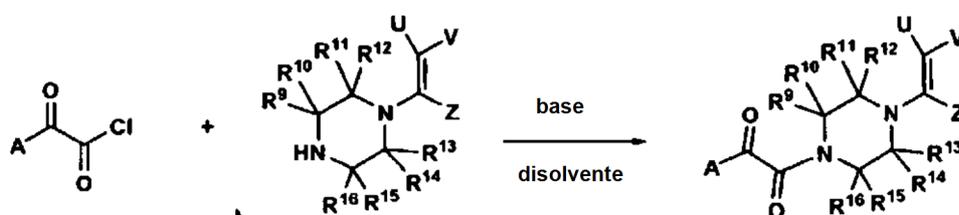
#### Preparación de los compuestos de Fórmula I

- 30 Cabe señalar que, en muchos casos, las reacciones se describen sólo para una posición de un compuesto intermedio, tal como, por ejemplo, la posición C-7 del indol o el azaindol. Cabe señalar que dichas reacciones se podrían usar en otras posiciones tales como la posición C-2, C-4, C-5 y C-6 del indol o el azaindol de los diversos compuestos intermedios. Las condiciones de reacción y los procedimientos dados en los ejemplos específicos son ampliamente aplicables a los compuestos con otra sustitución y a otras transformaciones de la presente solicitud.

- 35 La preparación del molde A-CO-CO-Cl y A-CO-CO-OH se ha descrito detalladamente en los documentos WO-00076521, WO-00162255, WO-00204440, WO-02062423, WO-02085301, WO-03068221 y US-2004/0063744.

- 40 Se pueden usar condiciones estándar tales como hacer reaccionar amina con acilhaluro (**Esquema 1**) y ácido carboxílico (**Esquema II**) para convertir la cetona en los productos de amida deseados. En "Comprehensive Organic Transformation" por Richard C. Larock, Wiley-VCH, Nueva York, 1989, 972 (Ácidos carboxílicos en amidas), 979 (haluros ácidos en amidas), se encuentran algunas referencias generales a estas metodologías e instrucciones de uso.

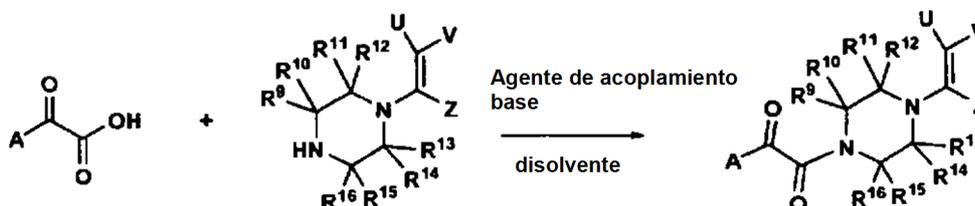
Esquema I



- 45 El **Esquema I** representa un procedimiento general para formar una amida a partir de piperazin-enamina y cloruro de acilo. Se añadió una base apropiada (de una cantidad catalítica a una cantidad en exceso) seleccionada entre hidruro de sodio, carbonato de potasio, trietilamina, DBU, piridina, DMAP o diisopropiletilamina a una solución de amina y cloruro de acilo en un disolvente apropiado seleccionado entre diclorometano, cloroformo, benceno, tolueno, THF, dietiléter, dioxano, acetona, *N,N*-dimetilformamida o piridina a temperatura ambiente. Luego se llevó a cabo la acción bien a temperatura ambiente o a la temperatura evaluada de hasta 150°C durante un período de tiempo (30 minutos a

16 horas), proporcionándose la estructura de Fórmula I. Algunas de las referencias seleccionadas que implican dichas reacciones incluyen a) *Indian J. Chem.*, Apdo. B 1990, 29, 1077; 2) *Chem. Sci.* 1998, 53, 1216; 3) *Chem. Pharm. Bull.* 1992, 40, 1481; 4) *Chem. Heterocycl. Compd.* 2002, 38, 539.

## Esquema II



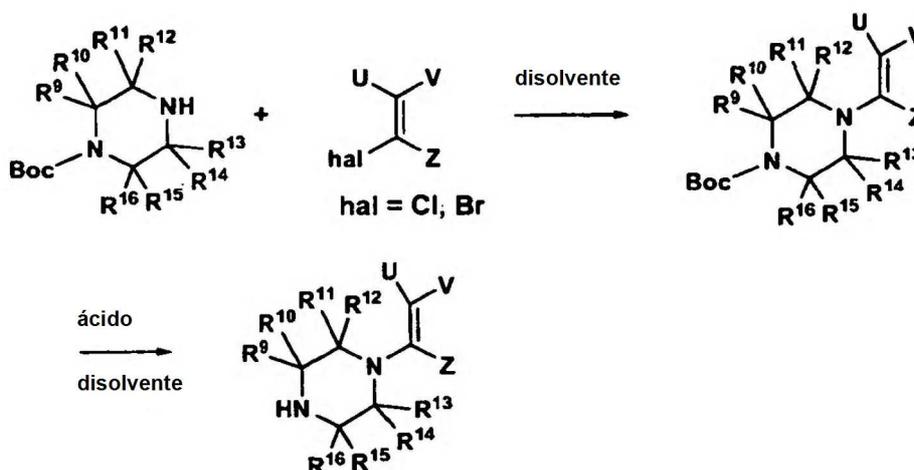
5

Alternativamente, como se muestra en el **Esquema II**, se puede acoplar una piperazin-enamina con un ácido mediante reactivos estándar de acoplamiento que forman enlaces de tipo amida o enlaces peptídicos. Los expertos en la técnica de la Química orgánica conocen muchos reactivos para los acoplamientos de enlaces de tipo amida, siendo casi todos aplicables en la generación de productos de amida acoplados. La más frecuentemente utilizada es la combinación de EDAC y trietilamina en tetrahidrofurano o BOPCl y diisopropiletilamina en cloroformo, pero se podrían utilizar DEPBT u otros reactivos de acoplamiento tales como PyBop. Otra condición de acoplamiento útil emplea HATU ((a) *J. Chem. Soc. Chem Comm.* 1994, 201; (b) *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 11580). Además, DEPBT (3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona) y *N,N*-diisopropiletilamina, comúnmente conocida como base de Hunig, representa otro procedimiento eficaz para formar un enlace de tipo amida y proporcionar los compuestos de la reivindicación 1. La DEPBT bien se adquiere comercialmente en Adrich o se prepara según el procedimiento descrito en *Organic Lett.*, 1999, 1, 91. Comúnmente, se usa un disolvente inerte tal como DMF o THF, pero se podrían usar otros disolventes apróticos.

La piperazin-enamina se puede preparar mediante procedimientos descritos en el **Esquema III**, **Esquema IV**, **Esquema V** y **Esquema VI**.

El **Esquema III** presenta una ruta general para la obtención del compuesto intermedio de piperazin-enamina, ejemplificado mediante el uso de *N*-Boc-piperazina como material inicial. En un disolvente aprótico (p. ej., THF, DMF, DMSO, benceno) o disolvente prótico (p. ej., MeOH, EtOH, PrOH, BuOH) a temperatura de la temperatura ambiente a 150°C en ausencia o presencia de una base, tal como NaH, piridina, Et<sub>3</sub>N, di-Pr<sub>2</sub>NEt, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se puede hacer reaccionar la *N*-Boc-piperazina con un vinilhaluro, ofreciéndose *N*-Boc-piperazin-enamina. La siguiente desprotección ampliamente usada del grupo Boc en una solución ácida proporcionaría piperazin-enamina. El TFA y HCl son los disolventes típicos, mientras que los disolventes más comúnmente usados son éter y diclorometano, pero se podrían usar otros agentes ácidos y disolventes. Algunas referencias seleccionadas que implican dichas reacciones incluyen 1) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1996, 6, 2777; 2) *Zh. Org. Khim.* 1996, 32, 1010; 3) *J. Fluorine Chem.* 1996, 76, 177; 4) *Synth. Commun.* 1996, 26, 3549; 5) *J. Heterocycl. Chem.* 1994, 31, 841; 6) *J. Org. Chem.* 1964, 29, 794.

## Esquema III



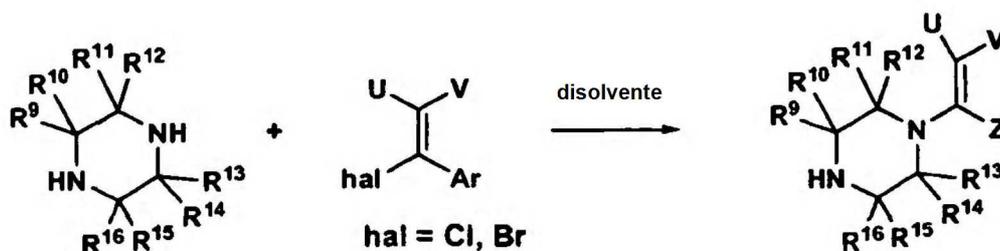
30

Se puede hacer reaccionar piperazina desprotegida con vinilhaluro directamente, ofreciéndose piperazin-enamina como se muestra en el **Esquema IV**. Las condiciones descritas en el **Esquema III** se pueden aplicar al **Esquema IV**.

En un disolvente aprótico (p. ej., THF, DMF, DMSO, benceno) o disolvente prótico (p. ej., MeOH, EtOH, PrOH, BuOH) a una temperatura de la temperatura ambiente a 150°C en ausencia o presencia de una base, tal como NaH, piridina, Et<sub>3</sub>N, di-Pr<sub>2</sub>NEt, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se puede hacer reaccionar el derivado de piperazina con un vinilhaluro, proporcionándose piperazin-enamina. Algunas referencias seleccionadas que implican dichas reacciones incluyen 1) *Farmaco* 1995, 50, 703; 2) *Eur. J. Med. Chem.* 1993, 28, 647; 3) "Heterocycles" 1990, 31, 1967; 4) *J. Heterocycl. Chem.* 2003, 40, 617.

5

Esquema IV

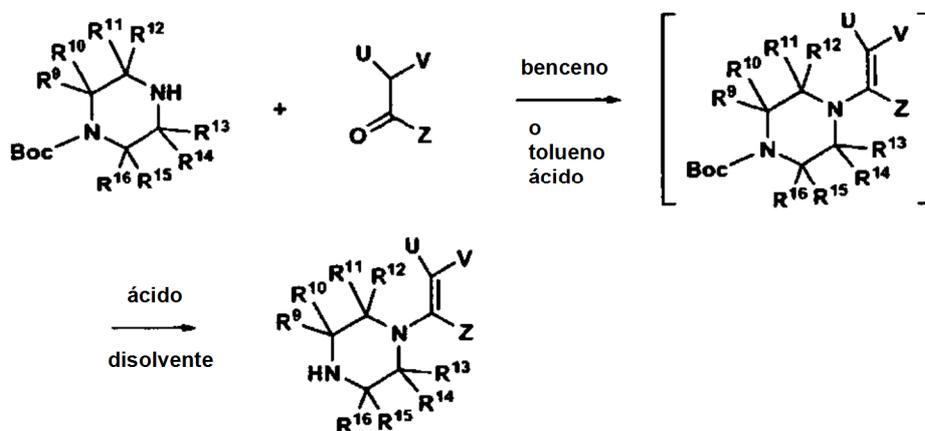


En el siguiente **Esquema V**, se muestra un procedimiento alternativo para preparar compuestos de piperazin-enamina. La reacción de un derivado de cetona conocido o sintetizado con un derivado de *N*-Boc-piperazina en condiciones usando ácido, tal como TsOH o TiCl<sub>4</sub> en benceno o tolueno, proporcionará el compuesto intermedio de *N*-Boc-piperazin-enamina deseado. Se podría aislar el compuesto intermedio, y la posterior desprotección estándar del grupo Boc en condiciones ácidas, tales como TFA o HCl en cloruro de metileno o éter o alcohol, proporcionaría la piperazin-enamina deseada. La desprotección del grupo Boc también podría ocurrir *in situ*, ofreciéndose una piperazin-enamina como se muestra en el Esquema V. Algunas referencias seleccionadas que implican la condensación de la piperazina con cetona incluyen 1) *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 1067; 2) *Synthesis* 2002, 355.

10

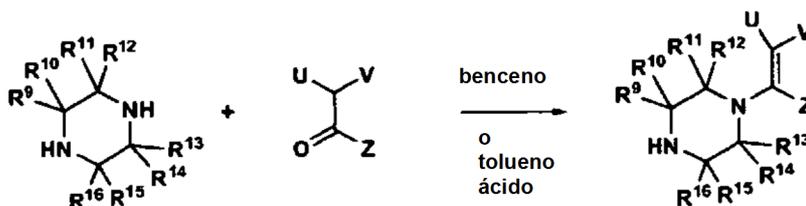
15

Esquema V



De igual manera, como se muestra en el **Esquema VI**, la reacción de un derivado de cetona conocido o sintetizado con un derivado de piperazina desprotegido en condiciones en las que se use ácido, tal como TsOH o TiCl<sub>4</sub>, en benceno o tolueno proporcionará la piperazin-enamina deseada.

Esquema VI



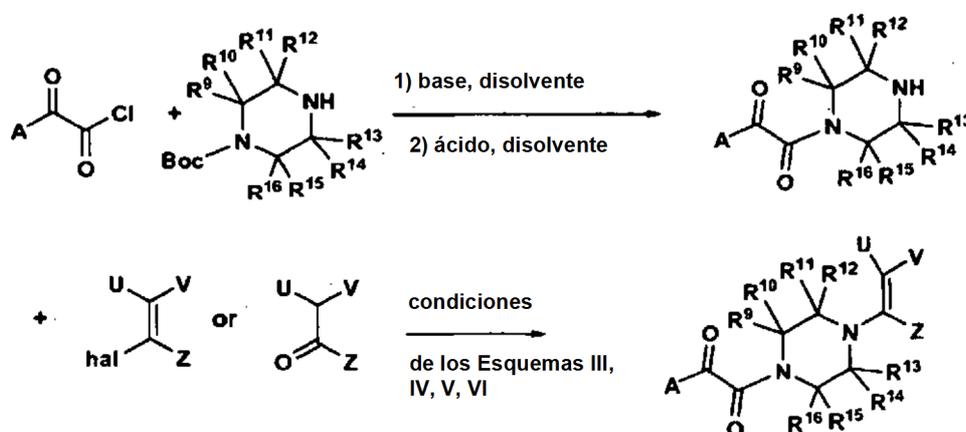
20

Según lo descrito en el **Esquema I-VI**, se podría preparar el compuesto de **Fórmula I** siguiendo la secuencia de a) preparar la piperazin-enamina y luego b) acoplar ácidos de 2-ceto-acilo o acilhaluros con la piperazin-enamina. Esta

secuencia se podría intercambiar, lo que implicaría la reacción consecutiva de los ácidos de 2-ceto-acilo o acilhaluros con derivados de piperazina protegidos o no protegidos con nitrógeno, seguida de la desprotección del átomo de N en los casos de N protegido y la formación de la piperazin-enamina como se muestra en el **Esquema VII** y el **Esquema IX**.

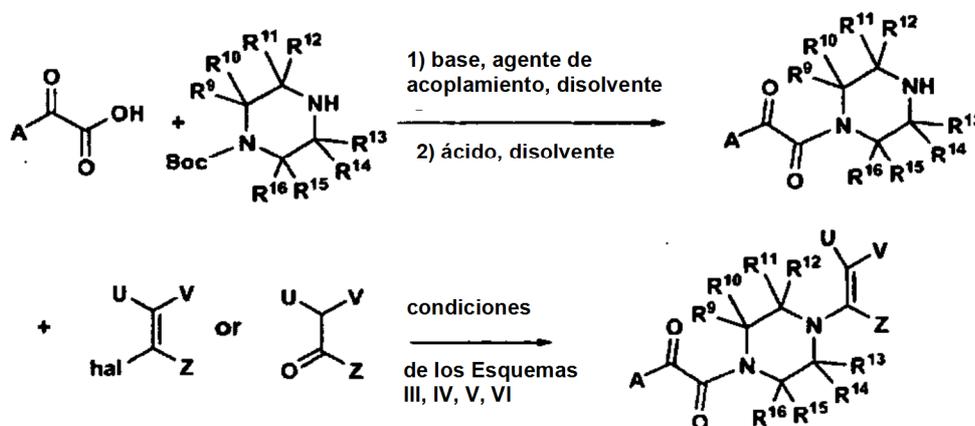
El **Esquema VII** presenta una ruta general para la obtención de la estructura de **Fórmula I**, ejemplificada mediante el uso de *N*-Boc-piperazina y cloruro de 2-ceto-acilo como materiales iniciales. Se añadió una base apropiada (de una cantidad catalítica a una cantidad en exceso) seleccionada entre hidruro de sodio, carbonato de potasio, trietilamina, DBU, piridina, DMAP o diisopropiletilamina a una solución de *N*-Boc y cloruro de acilo en un disolvente apropiado seleccionado entre diclorometano, cloroformo, benceno, tolueno, THF, dietiléter, dioxano, acetona, *N,N*-dimetilformamida o piridina a temperatura ambiente. Luego se llevó a cabo la reacción bien a temperatura ambiente o a la temperatura evaluada de hasta 150°C durante un período de tiempo (30 minutos a 16 horas), proporcionándose el derivado de piperazin-2-ceto-amida. Se puede retirar el grupo Boc en una solución ácida, proporcionándose el compuesto intermedio de 2-ceto-piperazin-amida. El TFA y HCl son los disolventes típicos, aunque que los disolventes más comúnmente usados son éter y diclorometano, pero se podrían usar otros agentes ácidos y disolventes. Finalmente, con el uso de las condiciones descritas en los **Esquemas III-VI**, el compuesto intermedio de 2-ceto-piperazin-amida reacciona con un vinilhaluro o un derivado de cetona, formándose el compuesto de **Fórmula I**.

Esquema VII



El **Esquema IX** describe una ruta general para la obtención de la estructura de **Fórmula I**, ejemplificada mediante el uso de *N*-Boc-piperazina y ácido 2-ceto como materiales iniciales. La *N*-Boc-piperazina se acopla con un ácido 2-ceto usando reactivos estándar de acoplamiento que forman enlaces de tipo amida o enlaces peptídicos. Los expertos en la técnica de la Química orgánica conocen muchos reactivos para los acoplamientos de enlaces de tipo amida, siendo casi todos aplicables a la formación de productos de amida acoplados. La más frecuentemente utilizada es la combinación de EDAC y trietilamina en tetrahydrofurano o BOPCl y diisopropiletilamina en cloroformo, pero se podrían utilizar DEPBT u otros reactivos de acoplamiento tales como PyBop. Otra condición de acoplamiento útil emplea HATU ((a) *J. Chem. Soc. Chem Comm.* 1994, 201; (b) *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 11580). Además, DEPBT (3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona) y *N,N*-diisopropiletilamina, comúnmente conocida como base de Hunig, representa otro procedimiento eficaz para formar el enlace de tipo amida y proporcionar los compuestos de la reivindicación 1. El DEPBT bien se adquiere comercialmente en Adrich o se prepara según el procedimiento descrito en *Organic Lett.*, 1999, 1, 91. Comúnmente, se usa un disolvente inerte tal como DMF o THF, pero se podrían usar otros disolventes apróticos. Se puede retirar el grupo Boc en una solución ácida, proporcionándose el compuesto intermedio de 2-ceto-piperazin-amida. El TFA y HCl son los disolventes típicos, aunque que los disolventes más comúnmente usados son éter y diclorometano, pero se podrían usar otros agentes ácidos y disolventes. Finalmente, con el uso de las condiciones descritas en los **Esquemas III-VI**, el compuesto intermedio de 2-ceto-piperazin-amida reacciona con un vinilhaluro o un derivado de cetona, formándose el compuesto de **Fórmula I**.

## Esquema IX



Cabe señalar que las reacciones anteriores sólo se representan para la posición C-3 de un sistema indol inicial. Se entenderá que dichas reacciones se podrían usar en otras posiciones de una variedad de sistemas de indol o azaindol en la elaboración de los compuestos de **Fórmula I**. Las condiciones de reacción y los procedimientos dados en los ejemplos específicos son ampliamente aplicables a los compuestos con otra sustitución y a otras transformaciones de la presente solicitud.

## PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

Los siguientes ejemplos representan las síntesis más comunes de los compuestos de Fórmula I según lo descrito anteriormente de manera general. Cualquier experto habitual en la técnica puede obtener fácilmente los reactivos y los materiales iniciales.

## Química

*Procedimientos típicos y caracterización de los ejemplos seleccionados:*

A no ser que se indique lo contrario, los disolventes y reactivos se usaron directamente como se obtuvieron de las fuentes comerciales, y las reacciones se realizaron bajo una atmósfera de nitrógeno. La cromatografía por desorción súbita se realizó sobre gel de sílice 60 (tamaño de partícula de 0,040-0,063; suministro de EM Science). Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  se registraron en Bruker DRX-500f a 500 MHz (o Bruker DPX-300B o Varian Gemini 300 a 300 MHz según lo indicado). Los desplazamientos químicos se presentaron en ppm en la escala  $\delta$  con respecto a  $\delta\text{TMS} = 0$ . Se usaron las siguientes referencias internas para los protones residuales en los siguientes disolventes:  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta_{\text{H}}$  7,26),  $\text{CD}_3\text{OD}$  ( $\delta_{\text{H}}$  3,30), y  $\text{DMSO-d}_6$  ( $\delta_{\text{H}}$  2,50). Para describir los patrones de multiplicidad, se emplearon los acrónimos estándar: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), m (multiplete), a (ancho), ap. (aparente). La constante de acoplamiento (J) está en Hercios. Todos los datos de cromatografía en fase líquida (CL) se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS usando un detector UV-Vis SPD-10AV, siendo los datos de espectrometría de masas (EM) determinados con una plataforma Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

Todos los datos de cromatografía en fase líquida (CL) se registraron en un cromatógrafo de líquidos LC-10AS de Shimadzu usando un detector SPD-10AV UV-Vis, siendo los datos de espectrometría de masas (EM) determinados con una plataforma Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

*Procedimientos de EM-CL (i.e., identificación de compuestos)*

Columna A:	columna Xterra MS de 4,6 x 30 mm 5 $\mu\text{m}$ C18
Columna B:	columna Phenomenex de 4,6 x 30 mm 5 $\mu\text{m}$ C18
Columna C:	columna Xterra MS de 4,6 x 30 mm C18
Columna D:	columna Phenomenex de 4,5 x 50 mm 5 $\mu\text{m}$ C18
Columna E:	columna Xterra de 4,6 x 30 mm S5
Columna F:	columna Phenomenex de 3,0 x 5,0 mm 10 $\mu\text{m}$
Columna G:	columna Xterra de 3,0 x 50 mm S7 C18
Gradiente:	Disolvente A al 100%/Disolvente B al 0% a Disolvente A al 0%/Disolvente B al 100%.

Duración del gradiente: 2 minutos

Tiempo mantenido: 1 minuto

Caudal: 5 ml/min  
 Longitud de onda del detector: 220 nm

*Sistema de disolventes I*

5 Disolvente A: MeOH al 10%/H<sub>2</sub>O al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%  
 Disolvente B: H<sub>2</sub>O al 10%/MeOH al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%

*Sistema de disolventes II*

Disolvente A: MeCN al 5%; H<sub>2</sub>O al 95%/acetato de amonio 10mm  
 Disolvente B: MeCN al 95%; H<sub>2</sub>O al 5%/acetato de amonio 10mm

10 Todas las EM-CL de los siguientes apartados, a excepción en las que se especifica que usan el sistema de disolventes II, se obtuvieron usando el sistema de disolventes I

Los compuestos purificados mediante CLAR preparativa se diluyeron en metanol (1,2 ml) y se purificaron usando los siguientes procedimientos en el sistema automático de CLAR preparativa LC-10A de Shimadzu.

*Procedimientos para la CLAR preparativa (i.e., purificación de compuestos):*

15 Procedimiento de purificación: el gradiente inicial (B al 40%, A al 60%) varía hasta un gradiente final (B al 100%, A al 0%) durante 20 minutos manteniendo durante 3 minutos (B al 100%, A al 0%).

Disolvente A: MeOH al 10%/H<sub>2</sub>O al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%  
 Disolvente B: H<sub>2</sub>O al 10%/MeOH al 90%/ácido trifluoroacético al 0,1%  
 Columna: columna YMC de 20 x 100 mm S5 C18  
 Longitud de onda del detector: 220 nm

20

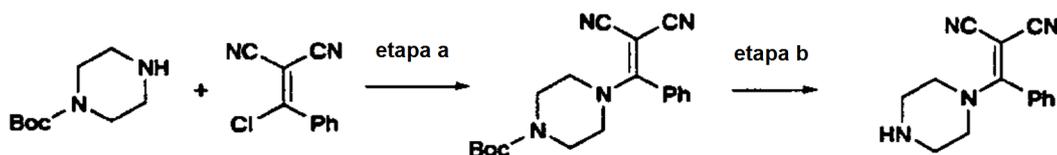
*Procedimientos típicos y caracterización de los ejemplos seleccionados:*

*Procedimiento típico para preparar derivados de amida a partir de los precursores de amino-indol*

*Procedimientos generales:*

*Preparación de piperazin-enamina*

**Procedimiento A:**



25

*Preparación de 2-(fenil(piperazin-1-il)metil)malononitrilo:*

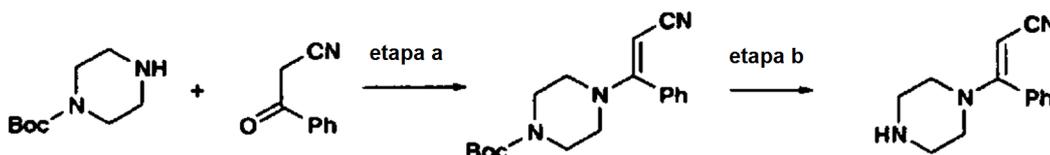
30 *Etapa a:* se añadió trietilamina (1 ml) a una solución de *N*-Boc-piperazina (1 g) y 2-(cloro(fenil)metil)malononitrilo (1 g) en EtOH (20 ml). Tras 16 horas a 115°C, se enfrió la mezcla de reacción, y parte del producto deseado, 4-(2,2-diciano-1-fenilvinil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo, precipitó en la solución. Tras filtrar, se concentró la solución madre, ofreciéndose un residuo que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, proporcionándose más 4-(2,2-diciano-1-fenilvinil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DM- SO-d<sub>6</sub>) δ7,53 (m, 5H), 3,93 (a, 2H), 3,61 (a, 2H), 3,36 (a, 2H), 3,15 (a, 2H), 1,39(s, 9H); RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ170,9; 153,6; 132,6; 131,7; 129,1; 129,0; 117,4; 116,7; 79,4; 51,5; 50,33; 42,9; 27,9; EM *m/z*: (M+H)<sup>+</sup> calc. para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 339,18; encontrada: 339,17. Tiempo de retención: 1,46 min (columna A).

35

40 *Etapa b:* se disolvió 4-(2,2-diciano-1-fenilvinil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2 g) en una solución al 33,3% de TFA en cloruro de metileno (20 ml). Tras 16 horas a temperatura ambiente, se eliminaron los disolventes al vacío, ofreciéndose un residuo que se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice, dándose 2-(fenil(piperazin-1-il)metil)malononitrilo (1 g). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ7,62 (m, 5H), 3,70 (a, 4H), 3,47 (a, 4H); RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 172,9; 132,7; 132,5; 129,6; 116,6; 116,0; 55,2; 43,4; EM *m/z*: (M+H)<sup>+</sup> calc. para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>: 239,13; encontrada: 239,13. Tiempo de retención: 0,56 min (columna A).

40

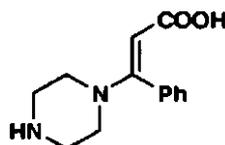
## Procedimiento B:



## Preparación de 3-fenil-3-(piperazin-1-il)acrilonitrilo:

5 *Etapa a:* se añadió TsOH-H<sub>2</sub>O (1 g) a una solución de *N*-Boc-piperazina (50 g) y 3-oxo-3-fenilpropanonitrilo (19,49 g) en benceno (200 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta 115°C durante 16 horas y se recogió el agua resultante con una trampa de Dean-Stark. Tras concentrar la solución, se obtuvo un residuo y otra purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice proporcionó 4-(2-cian-1-fenilvinil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ7,91 (m, 5H), 5,24 (s, 1H), 3,89-3,50 (m, 8H), 1,88 (s, 9H); RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ167,6; 155,7; 135,4; 130,6; 129,4; 121,8; 81,1; 67,1; 45,4; 28,0; EM *m/z*: (M+H)<sup>+</sup> calc. para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 314,19; encontrada: 314,25. Tiempo de retención: 1,81 min (columna D).

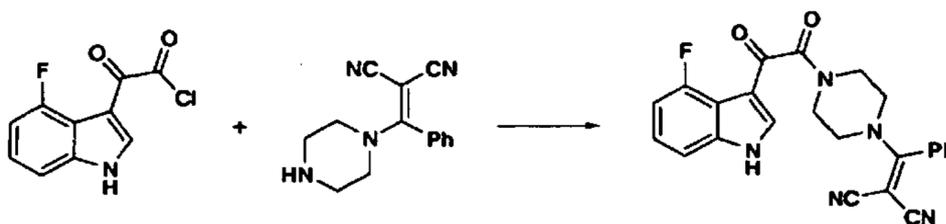
10 *Etapa b:* se disolvió 4-(2-diciano-1-fenilvinil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (600 g) en una solución al 10% de TFA en cloruro de metileno (11 ml). Tras una hora a temperatura ambiente, se dividió la mezcla de reacción entre NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 ml) y EtOAc (20 ml), y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 20 ml). Luego se secó la capa orgánica combinada sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró, ofreciéndose un residuo que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, dándose 3-fenil-3-(piperazin-1-il)acrilonitrilo. EM *m/z*: (M+H)<sup>+</sup> calc. para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>: 214,13; encontrada: 214,15. Tiempo de retención: 0,91 min (columna E).



El ácido 3-fenil-3-(piperazin-1-il)acrílico se preparó mediante el mismo procedimiento a partir de 3-oxo-3-fenilpropanoato de etilo. EM *m/z*: (M+H)<sup>+</sup> calc. para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 233,13; encontrada: 233,07. Tiempo de retención: 0,64 min (columna A).

## 20 Preparación del compuesto de Fórmula I:

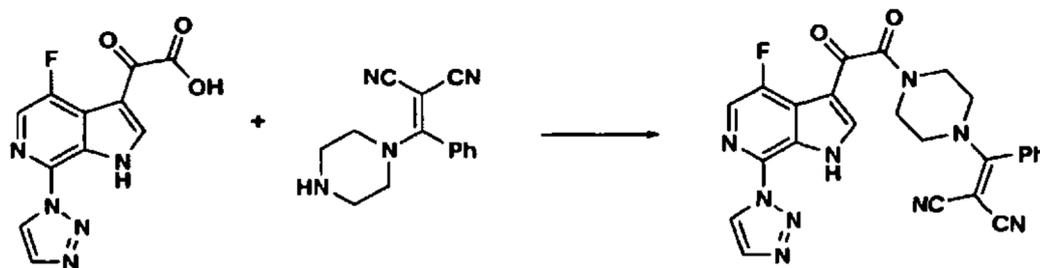
## Procedimiento A:



## Preparación de 2-((4-(2-(4-fluoro-1H-indol-3-il)-2-oxoacetil)piperazin-1-il)(fenil)metilen)malononitrilo:

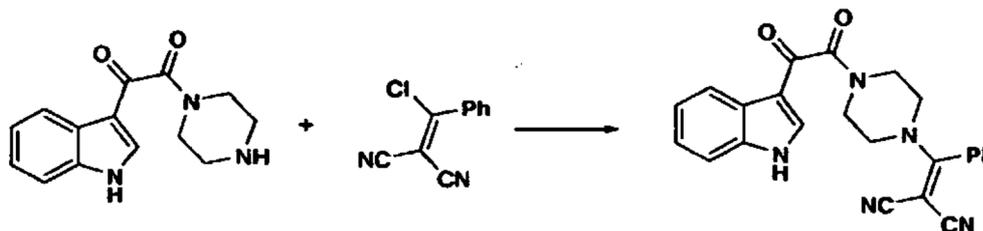
25 Se añadió trietilamina (2 ml) a una solución de cloruro de 2-(4-fluoro-1H-indol-3-il)-2-oxoacetilo (284 mg) y 2-(fenil(piperazin-1-il)metilen)malononitrilo (300 mg) en THF seco (20 ml). Tras 16 horas, se dividió la mezcla de reacción entre NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 ml) y EtOAc (20 ml), y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 20 ml). Luego se secó la capa orgánica combinada sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró, ofreciéndose el residuo que se purificó mediante un sistema automático de CLAR preparativa de Shimadzu, proporcionándose 2-((4-(2-(4-fluoro-1H-indol-3-il)-2-oxoacetil)piperazin-1-il)(fenil)metilen)malononitrilo.

## Procedimiento B:



- Preparación de 2-((4-(2-(4-fluoro-7-(1H-1,1,3-triazol-1-il)-1H-pirolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacetil)piperazin-1-il)(fenil)metilen)malono-nitrilo: Se combinaron ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (70 mg), 2-(fenil(piperazin-1-il)metilen) malononitrilo (55 mg), 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT) (200 mg) y base de Hunig (0,1 ml) en 1,5 ml de DMF. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego, se retiró el THF mediante evaporación bajo una presión reducida y se dividió el residuo entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). Se lavó la capa orgánica con solución saturada de NaHCO<sub>2</sub> (3 x 100 ml) y salmuera (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. La concentración al vacío proporcionó un producto en bruto que se purificó mediante un sistema automático de CLAR preparativa de Shimadzu, proporcionándose
- 2-((4-(2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacetil)piperazin-1-il)(fenil)metilen)malono-nitrilo.

## Procedimiento C:

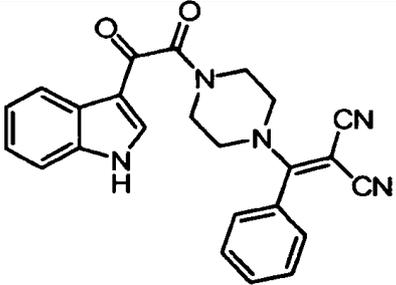
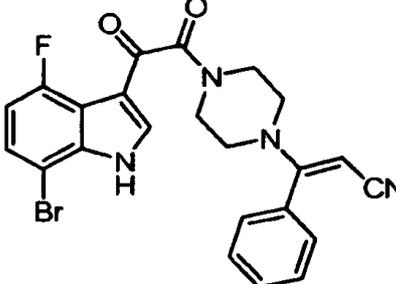
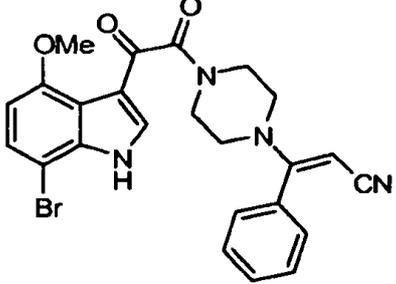
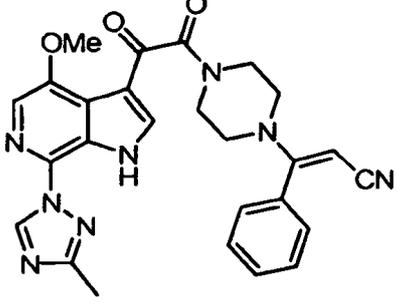


Preparación de 2-((4-(2-(1H-indol-3-il)-2-oxoacetil)piperazin-1-il)(fenil)metilen)malono-nitrilo:

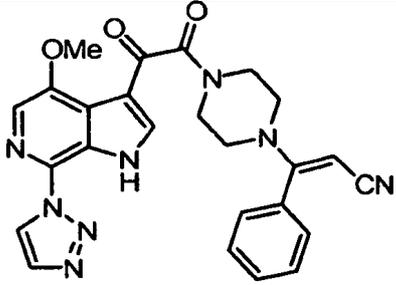
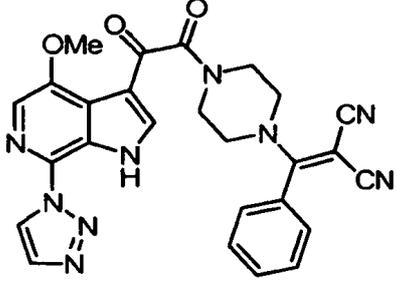
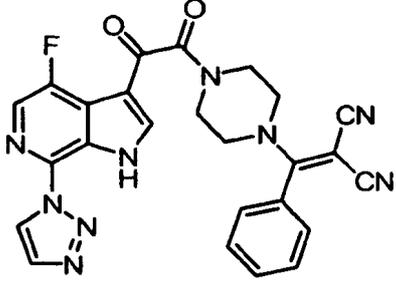
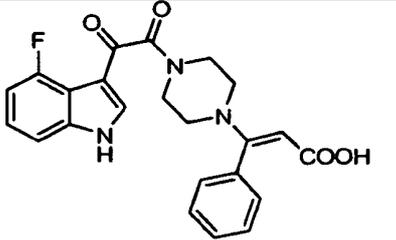
- Se añadió trietilamina (1ml) a una solución de 1-(1H-indol-3-il)-2-(piperazin-1-il)etano-1,2-diona (150 mg) y 2-(cloro(fenil)metilen)malononitrilo (110 mg) en EtOH (20 ml). Tras 16 horas a 115°C, se enfrió la mezcla de reacción. Luego se eliminaron los disolventes, ofreciéndose un residuo que se purificó con un sistema de automático de CLAR preparativa de Shimadzu, proporcionándose 2-((4-(2-(1H-indol-3-il)-2-oxoacetil)piperazin-1-il)(fenil)metilen)malono-nitrilo.
- Caracterización de los compuestos de fórmula I: Tabla A

N.º compuesto	de	Estructura del producto	EM Calc.	(M+H) <sup>+</sup>	EM Observ. y tiempo de retención y RMN	Procedimiento usado
EN-01			385,17		385,27; Tr = 1,48 min (columna A)	Procedimiento A

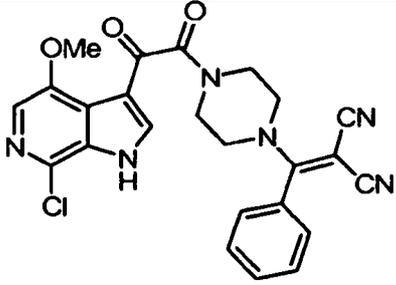
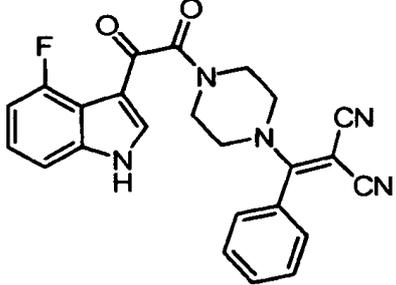
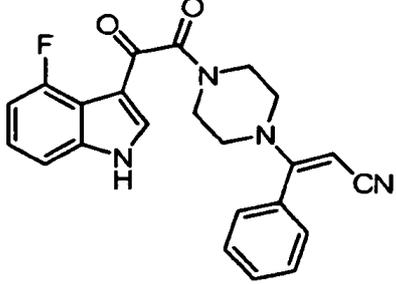
(continuación)

N.º de compuesto	Estructura del producto	EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	EM (M+H) <sup>+</sup> Observ. y tiempo de retención y RMN	Procedimiento usado
EN-02		410,16	410,24; Tr = 1,43 min (columna A)	Procedimiento C
EN-03		481,07	481,22; Tr = 1,70 min (columna A) RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD y CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,17-7,39 (m, 8H), 6,90 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,25 (m, 2H).	Procedimiento A
EN-04		493,09	493,25; Tr = 1,67 min (columna A)	Procedimiento A
EN-05		497,21	497,20; Tr = 1,57 min (columna G)	Procedimiento B

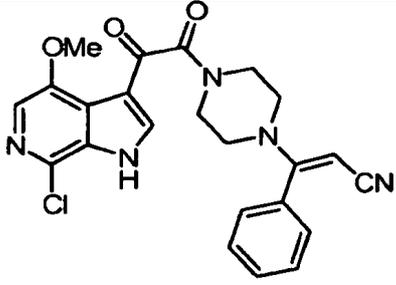
(continuación)

N.º de compuesto	Estructura del producto	EM (M+H) <sup>+</sup> Calc.	EM (M+H) <sup>+</sup> Observ. y tiempo de retención y RMN	Procedimiento usado
EN-06		483,19	483,02; Tr = 1,43 min (columna A). RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ12,6 (a, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,97(s,1H), 7,49 (a, 5H), 7,43 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 5,66 (a, 2H), 3,44 (a,2H), 3,21 (a, 2H), 3,12 (a, 2H).	Procedimiento B Procedimiento C
EN-07		508,18	508,00; Tr = 1,33 min (columna A); RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ12,65 (a, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,98 (s,1H), 7,58 (a, 5H), 4,20-3,20 (m, 8H); RMN de <sup>13</sup> C (125 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ185,0; 171,3; 166,1; 149,8; 139,4; 133,8; 132,5; 129,2; 124,5; 122,9; 122,4; 121,2; 117,4; 116,7; 114,2; 56,9; 51,9; 50,4; 44,4.	Procedimiento C
EN-08		496,16	496,22; Tr = 1,17 min (columna B, Sistema de disolventes II)	Procedimiento B
EN-09		Mp (M + Na) <sup>+</sup> = 444,13	444,03; Tr = 1,52 min (columna A)	Procedimiento A

(continuación)

N.º de compuesto	Estructura del producto	EM (M+H)+ Calc.	EM (M+H)+ Observ. y tiempo de retención y RMN	Procedimiento usado
EN-10		475,13	475,11; Tr = 2,63 min (columna F); Duración del gradiente = 3 min; Caudal = 4 ml/min.	Procedimiento B
EN-11		428,15	428,18; Tr = 1,93 min (columna E); RMN de <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ12,62 (a, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,57 (a, 5H), 7,36 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 4,11-3,44 (m, 8H); RMN de <sup>13</sup> C (125 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ184,1; 171,4; 166,4; 156,6; 154,6; 140,1; 138,4; 132,5; 131,9; 129,2; 124,6; 117,3; 116,6; 112,5; 112,4; 109,1; 108,1; 107,9; 107,0; 52,0; 50,6; 48,6.	Procedimiento A
EN-12		403,16	403,12; Tr = 1,97 min (columna E)	Procedimiento A

(continuación)

N.º de compuesto	Estructura del producto	EM (M+H)+ Calc.	EM (M+H)+ Observ. y tiempo de retención y RMN	Procedimiento usado
EN-13		450,13	450,11; Tr = 2,74 min (columna F); Duración del gradiente = 3 min; Caudal = 4 ml/min.	Procedimiento B

*Biología*

- “µM” significa micromolar,
- “ml” significa mililitro,
- “µl” significa microlitro,
- “mg” significa miligramo.

A continuación, se describen los materiales y procedimientos experimentales usados para obtener los resultados presentados en las Tablas 1-2.

## 10 Células:

- Producción de virus: se propagó línea celular renal embrionaria humana 293T en Medio de Eagle Modificado por Dulbecco (Invitrogen, Carlsbad, CA) que contenía suero bovino fetal al 10% (SBF, Sigma, St. Louis, MO).
- Infección por virus: se propagó línea celular epitelial humana HeLa que expresaba el receptor CD4 del VIH-1 en Medio de Eagle Modificado por Dulbecco (Invitrogen, Carlsbad, CA) que contenía suero bovino fetal al 10% (SBF, Sigma, St. Louis, MO) complementado con 0,2 mg/ml de geneticina (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Se produjo virus indicador infeccioso de ciclo sencillo mediante la cotransfección de las células 293 renales embrionaria humanas con vector de expresión de ADN de la envoltura del VIH-1 y un ADNc proviral que contenía una mutación deletérea de la envoltura y el gen indicador de la luciferasa insertado en lugar de las secuencias nef del VIH-1 (Chen *et al.*, Ref. 41). Las transfecciones se realizaron con reactivo lipofectAMINE PLUS según lo descrito por el fabricante (Invitrogen, Carlsbad, CA).

*Apartado experimental*

1. Se sembraron las células CD4 HeLa en placas de 96 pocillos a una densidad celular de  $1 \times 10^4$  células por pocillo en 100 µl de Medio de Eagle Modificado por Dulbecco que contenía suero bovino fetal al 10% y se incubaron durante una noche.
2. Se añadió el compuesto a una solución de 2 µl de dimetilsulfóxido, de manera que la concentración final del análisis fuera de  $\leq 10 \mu\text{M}$ .
3. Luego se añadieron 100 µl de virus indicador infeccioso de ciclo sencillo en Medio de Eagle Modificado por Dulbecco a las células sembradas y compuesto a una multiplicidad de infección (Mdi) aproximada de 0,01, dando como resultado un volumen final de 200 µl por pocillo.
4. Se incubaron las células infectadas viralmente a 37 grados Celsius en una incubadora de CO<sub>2</sub> y se cosecharon 72 h después de la infección.
5. Se controló la infección viral midiendo la expresión de la luciferasa del ADN viral en células infectadas usando el kit de análisis de gen indicador de la luciferasa según lo descrito por el fabricante (Roche Molecular Biochemicals, Indianápolis, IN). Se retiraron los sobrenadantes celulares infectados y se añadieron 50 µl de tampón de lisis por pocillo. Tras 15 minutos, se añadieron 50 µl de reactivo de análisis de la luciferasa recién reconstituido por pocillo. Luego se cuantificó la actividad de la luciferasa midiendo la luminiscencia con un contador de centelleo microbeta de Wallac.

6. Se calculó el porcentaje de inhibición para cada compuesto cuantificando el nivel de expresión de la luciferasa en células infectadas en presencia de cada compuesto como el porcentaje de la observada para las células infectadas en ausencia de compuesto y restando dicho valor determinado a 100.

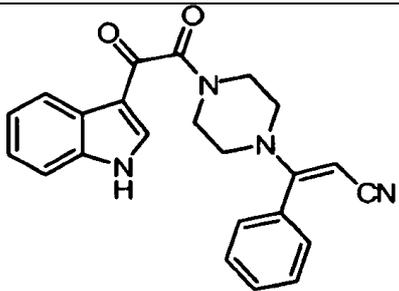
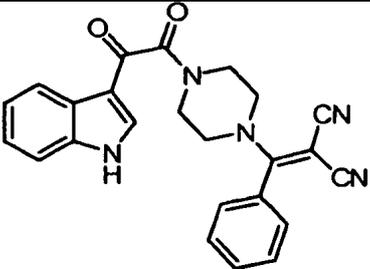
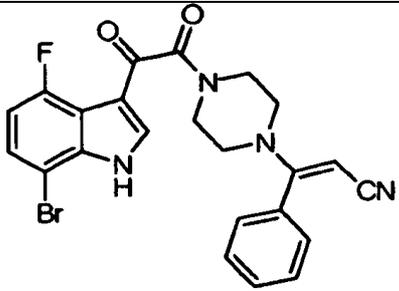
5 7. Una  $CE_{50}$  proporciona un procedimiento para comparar la potencia antiviral de los compuestos de la presente revelación. Se calculó la concentración eficaz para el cincuenta por ciento de inhibición ( $CE_{50}$ ) con el programa informático de ajuste de curvas Xlfit de Microsoft Excel. Para cada compuesto, se generaron curvas a partir del porcentaje de inhibición calculado a 10 concentraciones diferentes usando un modelo logístico de cuatro parámetros (modelo 205). En la Tabla 2, se muestran los datos de  $CE_{50}$  para los compuestos. La Tabla 1 es la clave para los datos de la Tabla 2.

10 RESULTADOS

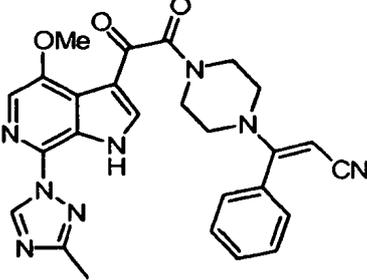
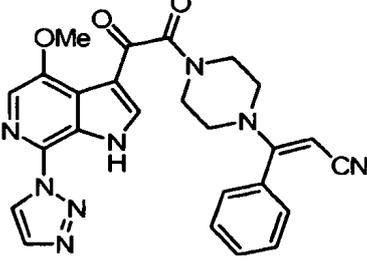
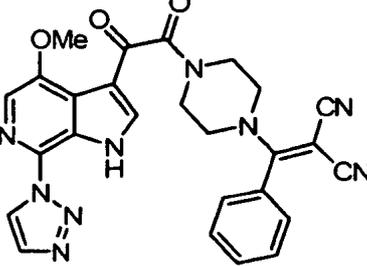
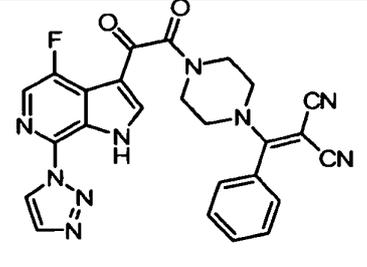
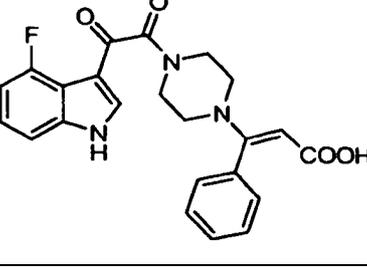
Tabla 1. Clave de los datos biológicos para las  $CE_{50}$

Compuestos con $CE_{50} > 5\mu M$	Compuestos con $CE_{50} > 1\mu M$ pero $< 5\mu M$	Compuestos con $CE_{50} < 1\mu M$
Grupo C	Grupo B	Grupo A

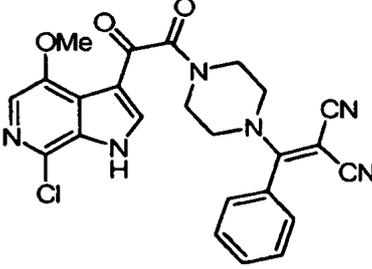
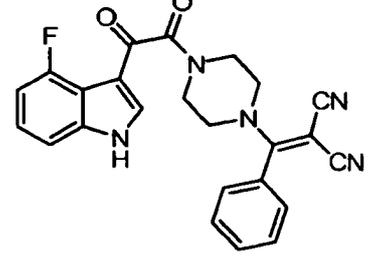
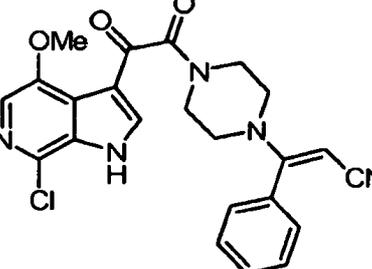
Tabla 2

N.º de compuesto	Estructura	Grupo de $CE_{50}$ de la Tabla 1
EN-01		A
EN-02		A
EN-03		A

(continuación)

N.º de compuesto	Estructura	Grupo de CE50 de la Tabla 1
EN-05		A
EN-06		A
EN-07		A
EN-08		A
EN-09		A

(continuación)

N.º de compuesto	Estructura	Grupo de CE50 de la Tabla 1
EN-10		A
EN-11		A
EN-13		A

5 Los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar oralmente, parenteralmente (incluyendo inyecciones subcutáneas, y técnicas de inyección o infusión intravenosa, intramuscular e intrasternal), por pulverizado de inhalación o rectalmente, en formulaciones de dosis unitarias que contienen vehículos, adyuvantes y diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales.

10 Así pues, según la presente divulgación, se proporciona además un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento y una composición farmacéutica para tratar infecciones virales tales como la infección por VIH y el SIDA. El tratamiento implica administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéutico y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente revelación.

La composición farmacéutica puede estar en forma de suspensiones o comprimidos administrables oralmente; pulverizados nasales, preparaciones inyectables estériles, por ejemplo, en forma de suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, o supositorios.

15 Cuando se administran oralmente en forma de suspensión, estas composiciones se preparan según técnicas ampliamente conocidas en la materia de la formulación farmacéutica, y pueden contener celulosa microcristalina para conferir carga, ácido algínico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad y agentes edulcorantes/aromatizantes conocidos en la técnica. Como comprimidos de liberación inmediata, estas composiciones pueden contener celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y lactosa y/o otros excipientes, aglutinantes, extendedores, desintegrantes y lubricantes conocidos en la técnica.

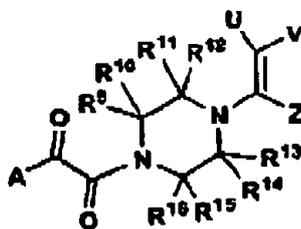
25 Las soluciones o suspensiones inyectables se pueden formular según la técnica conocida usando diluyentes o disolventes parenteralmente aceptables no tóxicos adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer o solución isotónica de cloruro sódico, u otros agentes dispersantes, humectantes y de suspensión adecuados, tales como aceite fijos estériles suaves que incluyen mono- o di-glicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

Los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar oralmente a seres humanos a un intervalo de dosis

5 de 1 a 100 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. Un intervalo de dosis preferido es de 1 a 10 mg/kg de peso corporal oralmente en dosis divididas. Otro intervalo de dosis preferido es de 1 a 20 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. Sin embargo, se entenderá que es posible variar el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto en particular, y dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el modo y el momento de la administración, la tasa de eliminación, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección en particular y el huésped sometido a terapia.

REIVINDICACIONES

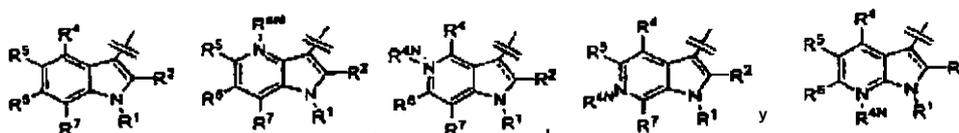
1. Un compuesto de Fórmula 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



I

en la que:

5 A está seleccionada del grupo que consiste en:



R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno;

R<sup>4</sup> está seleccionada del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo y O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

10 R<sup>5</sup> es hidrógeno, halógeno, o (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>6</sup> está seleccionada del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno o (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>7</sup> está seleccionada independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y B;

R<sup>4N</sup> no existe;

en la que -- representa un enlace carbono-carbono o no existe;

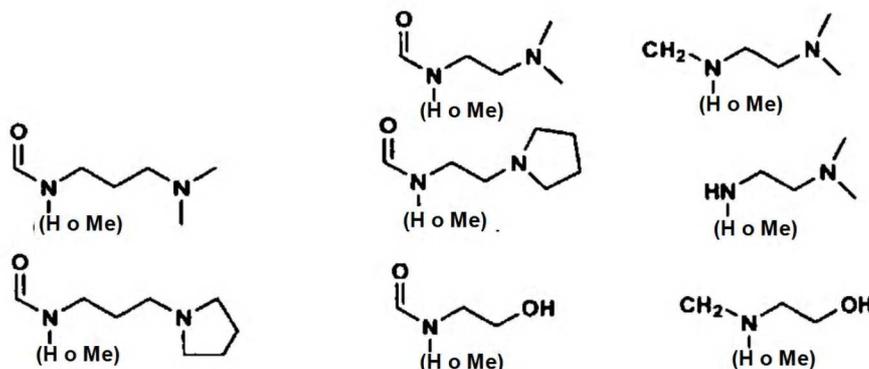
15 U y V están seleccionados independientemente entre hidrógeno, ciano, COOH, fenilo o piridilo con la condición de que al menos uno debe ser ciano o COOH;

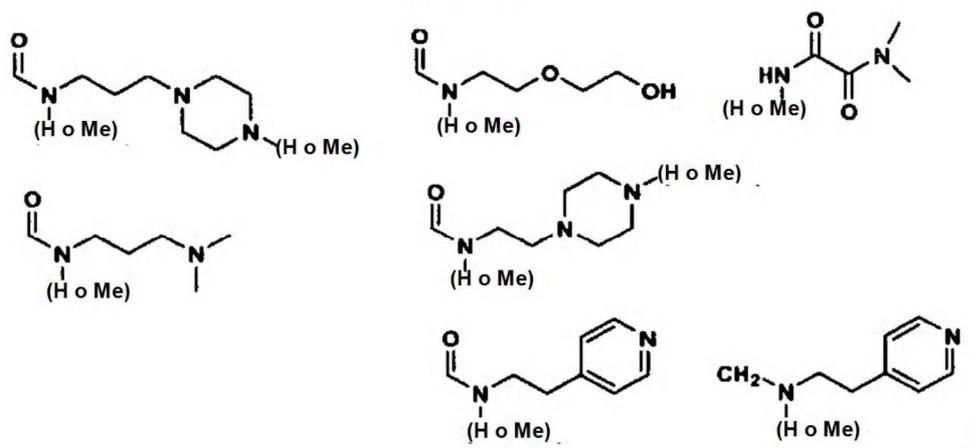
Z se selecciona del grupo que consiste en CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, fenilo, cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalqueno C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, piridinilo, alcoxilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, un heteroarilo monocíclico de 5 miembros que contiene 1 a 2 nitrógenos, un N ligado a un heterocíclico de 6 miembros que contiene 1 ó 2 nitrógenos, una lactama C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> unida por el nitrógeno de la lactama o un ciano, en el que dicho arilo o heteroarilo o lactama están independientemente opcionalmente

20 sustituidos con uno a dos grupos seleccionados entre halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

B está seleccionada del grupo que consiste en cloro, metoxilo, tetrazolilo, -triazolilo, pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazinilo y XR<sup>8a</sup>, en el que éstos están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F;

25 F está seleccionada del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1-3</sub>), heterocíclico, hidroximetilo, halógeno, -COOH, -COO-alquilo (C<sub>1-3</sub>), amino, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,





$R^{8a}$  es un miembro seleccionado del grupo que consiste en  $C(O)CH_3$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHCH_3$  y  $C(O)N(CH_3)_2$ ;  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  están seleccionadas cada una independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo; con la condición de que no más de dos pueden ser metilo; X está seleccionada del grupo que consiste en NH y  $NCH_3$ .

- 5 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que uno entre U o V es ciano y el otro es bien hidrógeno o ciano; y Z es fenilo.
3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que
- 10 B está seleccionada del grupo que consiste en metoxilo o -triazolilo, en el que éstos están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo F.
4. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad antiviral eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
- 15 5. La composición de la reivindicación 4 que comprende además un segundo compuesto que tiene actividad contra el VIH.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, útil para el tratamiento de la infección por VIH, que comprende además una cantidad antiviral eficaz de un agente de tratamiento del SIDA seleccionado del grupo que consiste en:
- 20 (a) un agente contra el virus del SIDA;  
 (b) un agente anti-infectivo;  
 (c) un inmunomodulador; y  
 (d) inhibidores de la entrada del VIH.
7. Un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en el tratamiento de un mamífero infectado con un virus.
- 25 8. Un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en combinación con una cantidad antiviral eficaz de un agente de tratamiento del SIDA seleccionado del grupo que consiste en: un agente contra el virus del SIDA; un agente antiinfectivo; un inmunomodulador; y un inhibidor de la entrada del VIH, para su uso en el tratamiento de un mamífero infectado con un virus.
- 30 9. El compuesto para su uso según la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que dicho virus es VIH.
10. Uso de un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un mamífero infectado con un virus.
11. Uso según la reivindicación 10, en el que el virus es el VIH.