

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 750**

51 Int. Cl.:

**C07D 209/18** (2006.01)

**C07D 401/06** (2006.01)

**C07D 403/12** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 403/14** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/496** (2006.01)

**A61K 31/5377** (2006.01)

**A61P 31/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2003 E 03737068 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013 EP 1575493**

54 Título: **Indol, azaindol y derivados de sulfonilureidopiperazina heterocíclicos relacionados**

30 Prioridad:

**20.06.2002 US 390195 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**05.03.2014**

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)  
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD P.O.  
BOX 4000  
PRINCETON NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:

**KADOW, JOHN F.;  
REGUEIRO-REN, ALICIA y  
XUE, QIUFEN MAY**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 445 750 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

Indol, azaindol y derivados de sulfonilureidopiperazina heterocíclicos relacionados

**Campo de la invención**

5 La presente invención proporciona compuestos que tienen propiedades de fármaco y bioinfluyentes, sus composiciones farmacéuticas y procedimientos de uso. En particular, la invención se refiere a nuevos derivados de sulfonilureidopiperazina heterocíclicos que poseen una exclusiva actividad antivírica. Más en concreto, la presente invención se refiere a compuestos útiles para el tratamiento del VIH y SIDA.

**Técnica Antecedente**

10 La infección por VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana-1) sigue siendo un problema médico importante, y se ha calculado que, a finales de 2002, 42 millones de personas estaban infectadas en el mundo. El número de casos de VIH y SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) ha aumentado con rapidez. En 2002, se indicaron aproximadamente 5,0 millones de nuevas infecciones, y 3,1 millones de personas murieron de SIDA. Los fármacos disponibles en la actualidad para el tratamiento del VIH incluyen nueve inhibidores de la transcriptasa inversa (RT) nucleosídicos o las combinaciones aprobadas de una sola píldora (zidovudina o AZT (o Retrovir®), didanosin (o Videx®), estavudina (o Zerit®), lamivudina (o 3TC o Epivir®), zalcitabina (o DDC o Hivid®), succinato de abacavir (o Ziagen®), sal de disoproxilfumarato de tenofovir (o Viread®), Combivir® (contiene 3TC más AZT), Trizivir® (contiene abacavir, lamivudina, y zidovudina); tres inhibidores de la transcriptasa no nucleosídicos: nevirapina (o Viramune®), delavirdina (o Rescriptor®) y efavirenz (o Sustiva®); y siete inhibidores de proteasa peptidomiméticos o las formulaciones aprobadas: saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, y Kaletra® (lopinavir y ritonavir). Cada uno de estos fármacos solo puede contener de forma transitoria la replicación vírica si se emplea por sí solo. Sin embargo, cuando se emplean en combinación, estos fármacos tienen un profundo efecto sobre la viremia y el avance de la enfermedad. De hecho, recientemente se han documentado unas reducciones significativas en las tasas de muerte entre pacientes con SIDA como consecuencia de la aplicación generalizada de la terapia de combinación. Sin embargo, a pesar de estos impresionantes resultados, estas terapias de combinación de fármacos fracasan en 30% al 50% de los pacientes. Una potencia insuficiente del fármaco, el hecho de no cumplir con el tratamiento, una penetración en los tejidos restringida y las limitaciones específicas del fármaco dentro de ciertos tipos de células (por ejemplo, la mayoría de los análogos de nucleósidos no pueden ser fosforilados en las células en reposo) pueden explicar la supresión incompleta de los virus sensibles. Además, la alta velocidad de replicación y el rápido recambio del VIH-1, combinado con la incorporación frecuente de mutaciones, conduce a la aparición de variantes resistentes a fármacos y al fracaso de los tratamientos cuando están presentes concentraciones subóptimas del fármaco (Larder y Kemp; Gulick; Kuritzkes; Morris-Jones *et al.*; Schinazi *et al.*; Vacca y Condra; Flexner; Berkhout y Ren *et al.*; (ref. 6-14)). Por tanto, para proporcionar más opciones de tratamiento son necesarios nuevos agentes anti-VIH que muestren patrones de resistencia diferenciados y una farmacocinética favorable, así como unos perfiles de seguridad.

35 Los fármacos del VIH-1 que se comercializan en la actualidad están dominados por inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos o los inhibidores de proteasa peptidomiméticos. Recientemente, los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (NNRTI) han ido adquiriendo un papel cada vez más importante en la terapia de las infecciones por VIH (Pedersen y Pedersen, ref. 15). Se han descrito al menos 30 clases diferentes de NNRTI en la bibliografía (De Clercq, ref. 16) y se han evaluado varios NNRTI en ensayos clínicos. La dipiridodiazepinona (nevirapina), la benzoxazinona (efavirenz) y los derivados de bis(heteroaril)piperazina (delavirdina) han sido aprobados para un uso clínico. Sin embargo, el principal inconveniente al desarrollo y la aplicación de los NNRTI es la propensión a un surgimiento rápido de cepas resistentes al fármaco, en cultivo de células de tejidos y en individuos tratados, en particular los que reciben una monoterapia. Como consecuencia, existe un interés considerable en la identificación de NNRTI que sean menos propensos al desarrollo de resistencia (Pedersen y Pedersen, ref. 15). Ha aparecido un informe reciente sobre los inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos, "Perspectives on novel therapeutic compounds and strategies for the treatment of HIV infection" (Buckheit, ref. 99). Ha aparecido un informe que cubre tanto los NRTI como los NNRTI (De Clercq, ref. 100). Se ha publicado un resumen del estado actual de los fármacos del VIH (De Clercq, ref. 101).

50 Se han divulgado varios derivados de indol, que incluyen derivados de indol-3-sulfonas, piperazinoindoles, pirazinoindoles, y 5H-indolo[3,2-b][1,5]benzotiazepina como inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH-1 (Greenlee *et al.*, ref. 1; Williams *et al.*, ref. 2; Romero *et al.*, ref. 3; Font *et al.*, ref. 17; Romero *et al.*, ref. 18; Young *et al.*, ref. 19; Genin *et al.*, ref. 20; Silvestri *et al.*, ref. 21). También se han divulgado indol-2-carboxamidas como inhibidores de la adhesión celular y la infección del VIH (Boschelli *et al.*, documento US 5.424.329, ref. 4). Se han divulgado productos naturales del indol 3-sustituídos (semicocliodinol A y B, didesmetilasterriquinona e isococliodinol) como inhibidores de la proteasa del VIH-1 (Fredenhagen *et al.*, ref. 22).

Previamente, se habían divulgado derivados de azaindolamida relacionados desde el punto de vista estructural

(Kato *et al.*, ref. 23; Levacher *et al.*, ref. 24; Dompe Spa, documento WO-09504742, ref. 5(a); SmithKline Beecham PLC, documento WO-09611929, ref. 5(b); Schering Corp., documento US-05023265, ref. 5(c)). Sin embargo, estas estructuras se diferencian de las reivindicadas en la presente porque son azaindolmonoamidas, y no derivados de azaindol de sulfonilureidopiperazina asimétricos, y no se menciona el uso de estos compuestos para tratar infecciones víricas, en particular por VIH. Se han descrito derivados que contienen indol- y azaindolpiperazina en tres PCT diferentes y en solicitudes de patente de EEUU expedidas (ref. 93-95, 106). Ninguna de estas solicitudes describe compuestos de sulfonilureidopiperazina tales como los descritos en esta invención.

No hay nada en estas referencias que pueda interpretarse como que describa o sugiera los nuevos compuestos de esta invención y su uso para inhibir una infección por VIH.

## Referencias citadas

### Documentos de patente

1. Greenlee, W.J., Srinivasan, P.C., Indole reverse transcriptase inhibitors, patente de EEUU 5.124.327.
2. Williams, T.M., Ciccarone, T.M., Saari, W. S., Wai, J.S., Greenlee, W.J., Balani, S.K., Goldman, M.E., Theohrides, A.D., Indoles as inhibitors of HIV reverse transcriptase, patente europea 530907.
3. Romero, D.L., Thomas, R.C., Preparation of substituted indoles as anti-AIDS pharmaceuticals, documento PCT WO 93/01181.
4. Boschelli, D.H., Connor, D.T., Unangst, P.C., Indole-2-carboxamides as inhibitors of cell adhesion, patente de EEUU 5.424.329.
5. (a) Mantovanini, M., Melillo, G., Daffonchio, L., Tropy 7-azaindol-3-ylcarboxyamides as antitussive agents, documento PCT WO 95/04742 (Dompe Spa). (b) Cassidy, F., Hughes, I., Rahman, S., Hunter, D.J., Bisheteroaryl-carbonyl and carboxamide derivatives with 5HT 2C/2B antagonists activity, documento PCT WO 96/11929. (c) Scherlock, M. H., Tom, W.C., Substituted 1H-pyrrolopyridine-3-carboxamides, patente de EEUU 5.023.265.

### Otras publicaciones

6. Larder, B.A., Kemp, S.D., Multiple mutations in the HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT), *Sciences*, 1989, 246,1155-1158.
7. Gulick, R.M., Current antiretroviral therapy: An overview, *Quality of Life Research*, 1997, 6, 471-474.
8. Kuritzkes, D.R., HIV resistance to current therapies, *Antiviral Therapy*, 1997, 2 (suplemento 3), 61-67.
9. Morris-Jones, S., Moyle, G., Easterbrook, P.J., Antiretroviral therapies in HIV-1 infection, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 1997, 6(8),1049-1061.
10. Schinazi, R.F., Larder, B.A., Mellors, J.W., Mutations in retroviral genes associated with drug resistance, *International Antiviral News*, 1997, 5,129-142.
11. Vacca, J.P., Condra, J.H., Clinically effective HIV-1 protease inhibitors, *Drug Discovery Today*, 1997, 2, 261-272.
12. Flexner, D., HIV-protease inhibitors, *Drug Therapy*, 1998, 338, 1281-1292.
13. Berkhout, B., HIV-1 evolution under pressure of protease inhibitors: Climbing the stairs of viral fitness, *J. Biomed. Sci.*, 1999, 6, 298-305.
14. Ren, S., Lien, E.J., Development of HIV protease inhibitors: A survey, *Prog. Drug Res.*, 1998, 51, 1-31.
15. Pedersen, O.S., Pedersen, E.B., Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: the NNRTI boom, *Antiviral Chem. Chemother.*, 1999, 10, 285-314.
16. (a) De Clercq, E., The role of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV-1 infection, *Antiviral Research*, 1998, 38, 153-179. (b) De Clercq, E., Perspectives of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV infection, *IL. Farmaco*, 1999, 54, 26-45.
17. Font, M., Monge, A., Cuartero, A., Elorriaga, A., Martinez-Irujo, J.J., Alberdi, E., Santiago, E., Prieto, I., Lasarte, J.J., Sarobe, P. y Borrás, F., Indoles and pyrazino[4,5-b]indoles as nonnucleoside analog inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase, *Eur. J. Med. Chem.*, 1995, 30, 963-971.
18. Romero, D.L., Morge, R.A., Genin, M.J., Biles, C., Busso, M., Resnick, L., Althaus, I.W., Reusser, F., Thomas,

- R.C. y Tarpley, W.G., Bis(heteroaryl)piperazine (BHAP) reverse transcriptase inhibitors: structure-activity relationships of novel substituted indole analogues and the identification of 1-[(5-methanesulfonamido-1H-indol-2-yl)-carbonyl]-4-[3-[1-methylethyl]amino]-pyridinyl]piperazine momomethansulfonate (U-90152S), a second generation clinical candidate, *J. Med. Chem.*, 1993, 36, 1505-1508.
- 5 19. Young, S.D., Amblard, M.C., Britcher, S.F., Grey, V.E., Tran, L.O., Lumma, W.C., Huff, J.R., Schleif, W.A., Emini, E.E., O'Brien, J.A., Pettibone, D.J., 2-Heterocyclic indole-3-sulfones as inhibitors of HIV-reverse transcriptase, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, 5, 491-496.
- 10 20. Genin, M.J., Poel, T.J., Yagi, Y., Biles, C., Althaus, I., Keiser, B.J., Kopta, L.A., Friis, J.M., Reusser, F., Adams, W.J., Olmsted, R.A., Voorman, R.L., Thomas, R.C. y Romero, D.L., Synthesis and bioactivity of novel bis(heteroaryl)piperazine (BHAP) reverse transcriptase inhibitors: structure-activity relationships and increased metabolic stability of novel substituted pyridine analogs, *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 5267-5275.
- 15 21. Silvestri, R., Artico, M., Bruno, B., Massa, S., Novellino, E., Greco, G., Marongiu, M.E., Pani, A., De Montis, A. y La Colla, P., Synthesis and biological evaluation of 5H-indolo[3,2-b][1,5]benzothiazepine derivatives, designed as conformationally constrained analogues of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase inhibitor L-737,126, *Antiviral Chem. Chemother.*, 1998, 9, 139-148.
22. Fredenhagen, A., Petersen, F., Tintelnot-Blomley, M., Rosel, J., Mett, H. y Hug, P.J., Semicochliodinol A and B: Inhibitors of HIV-1 protease and EGF-R protein Tyrosine Kinase related to Asterriquinones produced by the fungus *Chrysosporium nardarium*, *Antibiotics*, 1997, 50, 395-401.
- 20 23. Kato, M., Ito, K., Nishino, S., Yamakuni, H., Takasugi, H., New 5-HT<sub>3</sub> (Serotonin-3) receptor antagonists. IV. Synthesis and structure-activity relationships of azabicycloalkaneacetamide derivatives, *Chem. Pharm. Bull.*, 1995, 43, 1351-1357.
24. Levacher, V., Benoit, R., Duflos, J., Dupas, G., Bourguignon, J., Queguiner, G., Broadening the scope of NADH models by using chiral and non chiral pyrrolo [2,3-b] pyridine derivatives, *Tetrahedron*, 1991, 47, 429-440.
- 25 25. Shadrina, L.P., Dormidontov, Yu.P., Ponomarev, V.G., Lapkin, I.I., Reactions of organomagnesium derivatives of 7-aza- and benzoindoles with diethyl oxalate and the reactivity of ethoxalylindoles, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1987, 1206-1209.
26. Sycheva, T.V., Rubtsov, N.M., Sheinker, Yu.N., Yakhontov, L.N., Some reactions of 5-cyano-6-chloro-7-azaindoles and lactam-lactim tautomerism in 5-cyano-6-hydroxy-7-azaindoles, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1987, 100-106.
- 30 27. (a) Desai, M., Watthey, J.W.H., Zuckerman, M., A convenient preparation of 1-arylpiperazines, *Org. Prep. Proced. Int.*, 1976, 8, 85-86. (b) Adamczyk, M., Fino, J.R., Synthesis of procainamide metabolites. N-acetyl desethylprocainamide and desethylprocainamide, *Org. Prep. Proced. Int.*, 1996, 28, 470-474. (c) Rossen, K., Weissman, S.A., Sager, J., Reamer, R.A., Askin, D., Volante, R.P., Reider, P.J., Asymmetric Hydrogenation of tetrahydropyrazines: Synthesis of (S)-piperazine 2-tert-butylcarboxamide, an intermediate in the preparation of the HIV protease inhibitor Indinavir, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 6419-6422. (d) Wang, T., Zhang, Z., Meanwell, N.A., Benzoylation of Dianions: Preparation of mono-Benzoylated Symmetric Secondary Diamines, *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 7661-7662.
- 35 28. Li, H., Jiang, X., Ye, Y.-H., Fan, C., Romoff, T., Goodman, M., 3-(Diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one (DEPBT): A new coupling reagent with remarkable resistance to racemization, *Organic Lett.*, 1999, 1, 91-93.
- 40 29. Harada, N., Kawaguchi, T., Inoue, I., Ohashi, M., Oda, K., Hashiyama, T., Tsujihara, K., Synthesis and antitumor activity of quaternary salts of 2-(2'-oxoalkoxy)-9-hydroxyellipticines, *Chem. Pharm. Bull.*, 1997, 45, 134-137.
30. Schneller, S. W., Luo, J.-K., Synthesis of 4-amino-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (1,7-Dideazaadenine) and 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ol (1,7-Dideazahypoxanthine), *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 4045-4048.
- 45 31. Shiotani, S., Tanigochi, K., Furopyridines. XXII [1]. Elaboration of the C-substituents alpha to the heteronitrogen atom of furo[2,3-b]-, -[3,2-b]-, -[2,3-c]- and -[3,2-c]pyridine, *J. Het. Chem.*, 1997, 34, 901-907.
32. Minakata, S., Komatsu, M., Ohshiro, Y., Regioselective functionalization of 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine via its N-oxide, *Synthesis*, 1992, 661-663.
- 50 33. Klemm, L. H., Hartling, R., Chemistry of thienopyridines. XXIV. Two transformations of thieno[2,3-b]pyridine 7-oxide (1), *J. Het. Chem.*, 1976, 13, 1197-1200.

34. Antonini, I., Claudi, F., Cristalli, G., Franchetti, P., Crifantini, M., Martelli, S., Synthesis of 4-amino-1- $\beta$ -D-ribofuranosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (1-Deazatubercidin) as a potential antitumor agent, *J. Med. Chem.*, 1982, 25,1258-1261.
- 5 35. (a) Regnouf De Vains, J.B., Papet, A.L., Marsura, A., New symmetric and unsymmetric polyfunctionalized 2,2'-bipyridines, *J. Het. Chem.*, 1994, 31, 1069-1077. (b) Miura, Y., Yoshida, M., Hamana, M., Synthesis of 2,3-fusedquinolines from 3-substituted quinoline 1-oxides, Part II, *Heterocycles*, 1993, 36, 1005-1016. (c) Profft, V.E., Rolle, W., Uber 4-merkaptoverbindungendes 2-methylpyridins, *J. Prakt. Chem.*, 1960, 283 (11), 22-34.
36. Nesi, R., Giomi, D., Turchi, S., Tedeschi, P., Ponticelli, F., A new one step synthetic approach to the isoxazolo[4,5-b]pyridine system, *Synth. Comm.*, 1992, 22, 2349-2355.
- 10 37. (a) Walser, A., Zenchoff, G., Fryer, R.I., Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. 75. 7-Hydroxyaminobenzodiazepines and derivatives, *J. Med. Chem.*, 1976, 19, 1378-1381. (b) Barker, G., Ellis, G.P., Benzopyrone, Part I, 6-Amino- and 6-hydroxy-2-substituted chromones, *J. Chem. Soc.*, 1970, 2230-2233.
38. Ayyangar, N.R., Lahoti, R J., Daniel, T., An alternate synthesis of 3,4-diaminobenzophenone and mebendazole, *Org. Prep. Proced. Int.*, 1991, 23, 627-631.
- 15 39. Mahadevan, I., Rasmussen, M., Ambident heterocyclic reactivity: The alkylation of pyrrolopyridines (azaindoles, diazaindenes), *Tetrahedron*, 1993, 49, 7337-7352.
40. Chen, B.K., Saksela, K., Andino, R., Baltimore, D., Distinct modes of human immunodeficiency type 1 proviral latency revealed by superinfection of nonproductively infected cell lines with recombinant luciferase-encoding viruses, *J. Virol.*, 1994, 68, 654-660.
- 20 41. Bodanszky, M., Bodanszky, A., "The Practice of Peptide Synthesis", 2<sup>a</sup> ed., Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, Alemania, 1994.
42. Albericio, F. *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 9678.
43. Knorr, R. *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 1927.
- 25 44. (a) Jaszay Z.M. *et al.*, *Synth. Commun.*, 1998 28, 2761 y las referencias citadas en ello. (b) Bernasconi, S. *et al.*, *Synthesis*, 1980, 385.
45. (a) Jaszay Z.M. *et al.*, *Synthesis*, 1989, 745 y las referencias citadas en ello. (b) Nicolaou, K.C. *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, 38, 1669.
46. Ooi, T. *et al.*, *Synlett.*, 1999, 729.
47. Ford, R.E. *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1986, 29, 538.
- 30 48. (a) Yeung, K.-S. *et al.*, resultados no publicados de Bristol-Myers Squibb. (b) Wang, W. *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 2501.
49. Brook, M.A. *et al.*, *Synthesis*, 1983, 201.
50. Yamazaki, N. *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1972, 5047.
51. Barry A. Bunin, "The Combinatorial Index", 1998, Academic Press, San Diego/Londres, pp. 78-82.
- 35 52. Richard C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2<sup>a</sup> ed. 1999, John Wiley and Sons, Nueva York.
53. M.D. Mullican *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1991, 34, 2186-2194.
54. Protective groups in organic synthesis, 3<sup>a</sup> ed., Theodora W. Greene and Peter G.M. Wuts, Nueva York, Wiley, 1999.
- 40 55. Katritzky, Alan R. Lagowski, Jeanne M., *The principles of heterocyclic Chemistry*, Nueva York, Academic Press, 1968.
56. Paquette, Leo A., *Principles of modern heterocyclic chemistry*, Nueva York, Benjamin.
57. Katritzky, Alan R., Rees, Charles W., *Comprehensive heterocyclic chemistry: the structure, reactions, synthesis, and uses of heterocyclic compounds*, 1<sup>a</sup> ed., Oxford (Oxfordshire), Nueva York, Pergamon Press, 1984, 8 v.
58. Katritzky, Alan R., *Handbook of heterocyclic*, 1<sup>a</sup> ed., Oxford (Oxfordshire), Nueva York, Pergamon Press, 1985.

59. Davies, David I., *Aromatic Heterocyclic*, Oxford, Nueva York, Oxford University Press, 1991.
60. Ellis, G.P., *Synthesis of fused*, Chichester [Sussex], Nueva York, Wiley, c1987-c1992, *Chemistry of heterocyclic compounds*, v. 47.
61. Joule, J.A., Mills, K., Smith, G.F., *Heterocyclic Chemistry*, 3<sup>a</sup> ed., Londres, Nueva York, Chapman & Hall, 1995.
- 5 62. Katritzky, Alan R., Rees, Charles W., Scriven, Eric F.V., *Comprehensive heterocyclic chemistry II: a review of the literature, 1982-1995*.
63. *The structure, reactions, synthesis, and uses of heterocyclic compounds*, 1<sup>a</sup> ed., Oxford, Nueva York, Pergamon, 1996, 11 v. en 12: ill., 28 cm.
- 10 64. Eicher, Theophil, Hauptmann, Siegfried, *The chemistry of heterocycles: structure, reactions, syntheses, and applications*, Stuttgart, Nueva York, G. Thieme, 1995.
65. Grimmett, M.R., *Imidazole and benzimidazole, Synthesis*, Londres, San Diego, Academic Press, 1997.
66. *Advances in heterocyclic chemistry*, publicado Nueva York por Academic Press, comenzando en 1963-presente.
67. Gilchrist, T.L. (Thomas Lonsdale), *Heterocyclic chemistry*, 3<sup>a</sup> ed., Harlow, Essex, Longman, 1997, 414 p.: ill., 24 cm.
- 15 68. Farina, Vittorio, Roth, Gregory P., *Recent advances in the Stille reaction*, *Adv. Met.-Org. Chem.*, 1996, 5, 1-53.
69. Farina, Vittorio, Krishnamurthy, Venkat, Scott, William J.. *The Stille reaction*, *Org. React. (N.Y.)* (1997), 50, 1-652.
70. Stille, J.K., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1986, 25, 508-524.
71. Norio Miyaura y Akio Suzuki, *Chem. Rev.*, 1995, 95, 2457.
- 20 72. Home, D.A., *Heterocycles*, 1994, 39, 139.
73. Kamitori, Y. *et al.*, *Heterocycles*, 1994, 37(1), 153.
74. Shawali, J. *Heterocyclic Chem.*, 1976, 13, 989.
75. a) Kende, A.S. *et al.*, *Org. Photochem. Synth.*, 1972, 1, 92. b) Hankes, L.V., *Biochem. Prep.*, 1966, 11, 63. c) *Synth. Meth.*, 22, 837.
- 25 76. Hulton *et al.*, *Synth. Comm.*, 1979, 9, 789.
77. Pattanayak, B.K. *et al.*, *Indian J. Chem.*, 1978, 16, 1030.
78. *Chemische Berichte*, 1902, 35, 1545.
79. *Chemische Berichte*, *ibid*, **1911**, 44, 493.
80. Moubarak, I., Vessiere, R., *Synthesis*, 1980, vol. 1, 52-53.
- 30 81. *Ind J. Chem.*, 1973, 11, 1260.
82. Roomi *et al.*, *Can. J. Chem.*, 1970, 48, 1689.
83. Sorrel, T.N., *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 1589.
84. Nitz, T.J. *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 5828-5832.
85. Bowden, K. *et al.*, *J. Chem. Soc.*, 1946, 953.
- 35 86. Nitz, T.J. *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 5828-5832.
87. Scholkopf *et al.*, *Angew. Int. Ed. Engl.*, 1971, 10(5), 333.
88. (a) Behun, J.D., Levine, R.J., *Org. Chem.*, 1961, 26, 3379. (b) Rossen, K., Weissman, S.A., Sager, J., Reamer, R.A., Askin, D., Volante, R.P., Reider, P.J., *Asymmetric Hydrogenation of tetrahydropyrazines: Synthesis of (S)-piperazine 2-tert-butylcarboxamide, an intermediate in the preparation of the HIV protease inhibitor Indinavir*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 6419-6422. (c) Jenneskens, L.W., Mahy, J., den Berg, E.M.M. de B.-v., Van der Hoef, I.,
- 40

Lugtenburg, J., Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 1995, 114, 97.

89. Wang, T., Zhang, Z., Meanwell, N.A., Benzoylation of Dianions: Preparation of mono-Benzoylated Symmetric Secondary Diamines, J. Org. Chem., 1999, 64, 7661-7662.

5 90. (a) Adamczyk, M., Fino, J.R., Synthesis of procainamide metabolites. N-acetyl desethylprocainamide and desethylprocainamide, Org. Prep. Proced. Int., 1996, 28, 470-474. (b) Wang, T., Zhang, Z., Meanwell, N.A., Regioselective mono-Benzoylation of Unsymmetrical Piperazines, J. Org. Chem., en imprenta.

91. Masuzawa, K., Kitagawa, M., Uchida, H., Bull. Chem. Soc. Jpn., 1967, 40, 244-245.

92. Furber, M., Cooper, M.E., Donald, D.K., Tetrahedron Lett., 1993, 34, 1351-1354.

10 93. Blair, Wade S., Deshpande, Milind, Fang, Haiquan, Lin, Pin-fang, Spicer, Timothy P., Wallace, Owen B., Wang, Hui, Wang, Tao, Zhang, Zhongxing, Yeung, Kap-sun, Preparation of antiviral indoleoxoacetyl piperazine derivatives, patente de EEUU 6.469.006, Preparation of antiviral indoleoxoacetyl piperazine derivatives, solicitud internacional PCT (PCT/US00/14359), documento WO 0076521 A1, presentado el 24 de mayo, 2000, publicad el 21 de diciembre, 2000.

15 94. Wang, Tao, Wallace, Owen B., Zhang, Zhongxing, Meanwell, Nicholas A., Bender, John A., Antiviral azaindole derivatives, patente de EEUU 6476034, y Wang, Tao, Wallace, Owen B., Zhang, Zhongxing, Meanwell, Nicholas A., Bender, John A., Preparation of antiviral azaindole derivatives, solicitud internacional PCT (PCT/US01/02009), documento WO 0162255 A1, prestnado el 19 de enero, 2001, publicado el 30 de agosto, 2001.

20 95. Wallace, Owen B., Wang, Tao, Yeung, Kap-Sun, Pearce, Bradley C., Meanwell, Nicholas A., Qiu, Zhilei, Fang, Haiquan, Xue, Qiufen May, Yin, Zhiwei, Composition and antiviral activity of substituted indoleoxoacetic piperazine derivatives, patente de EEUU 6.573.262, concedida el 3 de junio, 2003, que se corresponde con la solicitud internacional PCT (PCT/US01/20300), documento WO 0204440 A1, presentado el 26 de junio, 2001, publicado el 17 de enero, 2002.

96. J.L. Marco, S.T. Ingate, y P. M. Chinchon, Tetrahedron, 1999, 55, 7625-7644.

97. C. Thomas, F. Orecher, y P. Gmeiner, Synthesis, 1998, 1491.

25 98. M.P. Pavia, S.J. Lobbstaël, C.P. Taylor, F.M. Hershenson, y D. W. Miskell.

99. Buckheit, Robert W., Jr., Expert Opinion on Investigational Drugs, 2001, 10(8), 1423-1442.

100. Balzarini, J., De Clercq, E., Antiretroviral Therapy, 2001, 31-62.

101. E. De Clercq, Journal of Clinical Virology, 2001, 22, 73-89.

102. Merour, Jean-Yves, Joseph, Benoit, Curr. Org. Chem. (2001), 5(5), 471-506.

30 103. T.W. von Geldern *et al.*, J. Med. Chem., 1996, 39, 968.

104. M. Abdaoui *et al.*, Tetrahedron, 2000, 56, 2427.

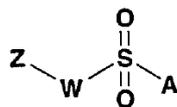
105. W.J. Spillane *et al.*, J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1, 1982, 3, 677.

35 106. Wang, Tao, Wallace, Owen B., Zhang, Zhongxing, Meanwell, Nicholas A., Kadow, John F. Yin, Zhiwei, Composition and Antiviral Activity of Substituted Azaindoleoxoacetic Piperazine Derivatives, solicitud de patente de EEUU n.º de serie 10/214.982, presentada el 7 de agosto, 2002, que es una solicitud de continuación en parte del n.º de serie de EEUU 10/038.306, presentada el 2 de enero, 2002 (que se corresponde con la solicitud internacional PCT (PCT/US02/00455), documento WO 02/062423 A1, presentado el 2 de enero, 2002, publicado el 15 de agosto, 2002.

### **Sumario de la invención**

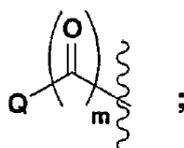
40 La presente invención comprende compuestos de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, que son agentes antivíricos eficaces, en particular como inhibidores del VIH.

Una realización de la invención son compuestos de fórmula I, que incluyen sus sales farmacéuticamente aceptables:



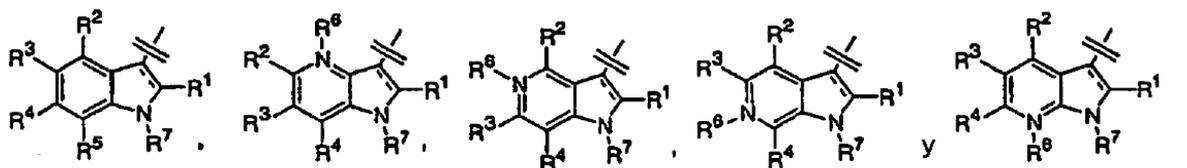
(I)

en la que:

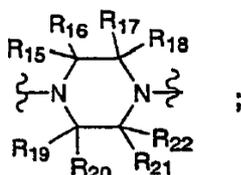


Z es

Q se selecciona del grupo que consiste en:



-W- es



5  $R^1, R^2, R^3, R^4,$  y  $R^5$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro,  $\text{COOR}^8, \text{XR}^9$  y B;

$R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}$  y  $R^{22}$  son cada uno independientemente H o alquilo( $\text{C}_{1-6}$ ); en el que el alquilo( $\text{C}_{1-6}$ ) está opcionalmente sustituido con uno a tres miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, amino, OH, CN y  $\text{NO}_2$ ;

10 m es 2;

$R^6$  es O o no existe;

$R^7$  es  $(\text{CH}_2)_n\text{R}^{10}, \text{SO}_2\text{NH}_2, \text{SO}_2\text{NHMe}$  o  $\text{SO}_2\text{NMe}_2$ ;

n es 0-6;

$R^{10}$  se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo( $\text{C}_{1-6}$ ),  $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo( $\text{C}_{1-6}$ ),  $\text{C}(\text{O})$ -fenilo y  $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ ;

15  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son cada uno independientemente H, alquilo( $\text{C}_{1-6}$ ) o fenilo;

-- representa un enlace carbono-carbono o no existe;

A es  $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ;

20  $R^{13}$  y  $R^{14}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo( $\text{C}_{1-6}$ ), alqueno( $\text{C}_{1-6}$ ), alquino( $\text{C}_{1-6}$ ), alcoxi( $\text{C}_{1-6}$ ), cicloalquilo( $\text{C}_{1-6}$ ), fenilo, y heteroarilo; en el que dicho alquilo( $\text{C}_{1-6}$ ), fenilo y heteroarilo independientemente están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes, o de uno a tres

sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de F; o R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup>, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene de 3 a 6 átomos;

el heterocíclico se selecciona del grupo que consiste en azetidino, piperidino, piperazino, pirrolidino, morfolino, tiomorfolino, tetrahydrofurano y tetrahydropirano;

5 el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridino, pirazino, piridazino, pirimidino, furano, tienilo, benzotienilo, tiazolo, isotiazolo, oxazolo, benzooxazolo, isoxazolo, imidazolo, benzoimidazolo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxadiazolo, tiadiazolo, pirazolo, tetrazolo, triazino, triazolo y triazolilo;

10 B se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo(C<sub>1-6</sub>), C(O)NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, fenilo y heteroarilo; en el que dicho alquilo(C<sub>1-6</sub>), fenilo y heteroarilo independientemente están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes, o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de F;

15 F se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo(C<sub>1-6</sub>), ciano, fenilo, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1-6</sub>), halógeno, bencilo, -NR<sup>21</sup>C(O)-alquilo(C<sub>1-6</sub>), -NR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>, morfolino, nitro, -S(alquilo(C<sub>1-6</sub>)), -SPh, NR<sup>25</sup>S(O)<sub>2</sub>-R<sup>26</sup>, piperazino, N-Me-piperazino, C(O)H, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>28</sup> y -CONR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>; en el que dicho alquilo(C<sub>1-6</sub>), heteroarilo, o fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes, o con uno a tres grupos metilo; el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en furano, tienilo, tiazolo, isotiazolo, oxazolo, isoxazolo, imidazolo, oxadiazolo, tiadiazolo, pirazolo, tetrazolo, triazolilo, piridino, pirazino, piridazino, y pirimidino;

20 el heterocíclico se selecciona del grupo que consiste en aziridino, azetidino, pirrolidino, piperazino, N-metilpiperazino, piperidino, tetrahydrofurano, tetrahydropirano, azepino y morfolino;

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>28</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C<sub>1-6</sub>);

X se selecciona del grupo que consiste en NR<sup>31</sup>, O y S;

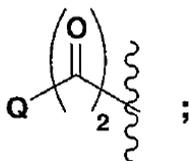
25 R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>29</sup>, R<sup>30</sup>, y R<sup>31</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C<sub>1-6</sub>), alcoxi(C<sub>1-6</sub>), fenilo y heteroarilo; en el que dicho alquilo(C<sub>1-6</sub>), fenilo, y heteroarilo independientemente están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos J iguales o diferentes; el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en furano, tienilo, tiazolo, isotiazolo, oxazolo, isoxazolo, imidazolo, oxadiazolo, tiadiazolo, pirazolo, tetrazolo, triazolilo, piridino, pirazino, piridazino, y pirimidino;

30 J se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C<sub>1-6</sub>), hidroxilo, alcoxi(C<sub>1-6</sub>), halógeno, bencilo, -NR<sup>32</sup>C(O)-alquilo(C<sub>1-6</sub>), -NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>, -S(alquilo(C<sub>1-6</sub>)), -SPh, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>28</sup> y -CONR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>; en el que dicho alquilo(C<sub>1-6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes; y

R<sup>32</sup> y R<sup>33</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C<sub>1-6</sub>); en el que dicho alquilo(C<sub>1-6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos halógeno, metilo, o CF<sub>3</sub> iguales o diferentes.

Una realización preferida de la invención son los compuestos de fórmula I, según se indicó anteriormente, que incluyen sus sales farmacéuticamente aceptables,

35 Z es



R<sup>1</sup> es hidrógeno;

-- representa un enlace carbono-carbono; y

R<sup>6</sup> no existe.

40 Otra realización preferida de la invención son los compuestos de fórmula I, según se indicó anteriormente, que incluyen sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

R<sup>7</sup> es hidrógeno; y

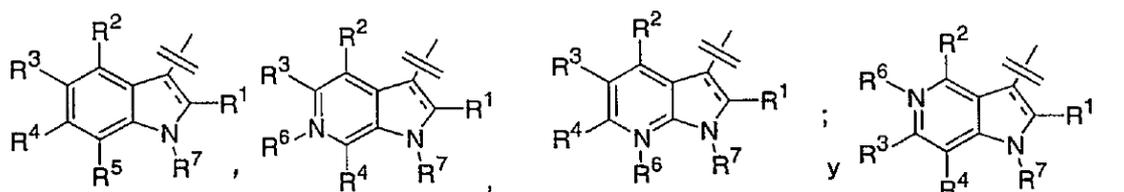
R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> son cada uno independientemente H o metilo, con la condición de que un

máximo de uno de R<sup>15</sup>-R<sup>22</sup> sea metilo.

Otra realización preferida de la invención son los compuestos de fórmula I, según se indicó anteriormente, que incluyen sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

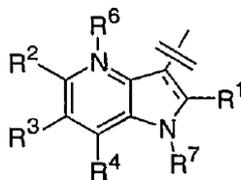
Q es un miembro seleccionado de los grupos (A) y (B) que consisten en:

5 (A)



con la condición de que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> sean cada uno independientemente hidrógeno, metoxi o halógeno; y

(B)



con la condición de que R<sup>2</sup> sea hidrógeno, metoxi o halógeno.

10 Otra realización preferida de la invención son los compuestos de fórmula I, según se indicó anteriormente, que incluyen sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

B se selecciona del grupo que consiste en -C(O)NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, fenilo y heteroarilo; en el que dicho fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes, o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F.

15 Otra realización preferida de la invención son los compuestos de fórmula I, según se indicó anteriormente, que incluyen sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

A se selecciona del grupo que consiste en -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHfurilo, -NHPh, morfolinilo, N-Me-piperazinilo, -N(-CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, -N(-CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, -N(-CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, y pirazolilo.

Otra realización preferida de la invención son los compuestos de fórmula I, según se indicó anteriormente, que incluyen sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

20 B es -C(O)NHMe o -C(O)NH-heteroarilo; en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, -NHC(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -metoxi, -COOH, -CH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>.

Otra realización preferida de la invención son los compuestos de fórmula I, según se indicó anteriormente, que incluyen sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

25 A se selecciona del grupo que consiste en -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHfurilo, -NHPh, morfolinilo, N-Me-piperazinilo, -N(-CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, -N(-CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, -N(-CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, y pirazolilo; y

B es -triazolilo o pirazolilo que está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, -NHC(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -metoxi, -COOH, -CH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>.

30 Otra realización preferida de la invención son los compuestos de fórmula I, según se indicó anteriormente, que incluyen sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que el compuesto se selecciona de los ejemplos 1-14.

Otra realización de la presente invención es un método para tratar mamíferos infectados por un virus, en el que dicho virus es opcionalmente VIH, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz antivírica de un compuesto de fórmula I, que incluye sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más vehículos, excipientes o

diluyentes farmacéuticamente aceptables; pudiendo administrarse opcionalmente el compuesto de fórmula I con una cantidad eficaz antivírica de un agente para el tratamiento del SIDA seleccionado del grupo que consiste en: (a) un agente antivírico del SIDA; (b) un agente antiinfeccioso; (c) un inmunomodulador; y (d) inhibidores de la entrada del VIH.

5 Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz antivírica de un compuesto de fórmula I, que incluye sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente cualquier combinación con una cantidad eficaz antivírica de un agente para el tratamiento del SIDA seleccionado del grupo que consiste en: (a) un agente antivírico del SIDA; (b) un agente antiinfeccioso; (c) un inmunomodulador; y (d) inhibidores de la entrada del VIH.

### **Descripción detallada de la invención**

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

### **Definiciones**

A menos que se indique lo contrario, se aplican las siguientes definiciones.

La expresión "alquilo C<sub>1-6</sub>", tal como se emplea en la presente y en las reivindicaciones (a menos que se indique lo contrario) significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, amilo, hexilo y similares.

20 "Ph" significa fenilo.

"Hal" se refiere a cloro, bromo, yodo o flúor.

Un grupo "arilo" se refiere a grupos policíclicos monocíclicos o de anillos condensados formados solo por carbonos (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono) que tiene un sistema de pi-electrones completamente conjugado. Los ejemplos, sin limitación, de grupos arilo son fenilo, naftalenilo y antracenilo. El grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el grupo o grupos preferiblemente son uno o más seleccionados de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclicico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalíclicoxi, tiohidroxilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalíclicoxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino y -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, en el que R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, carbonilo, C-carboxi, sulfonilo, trihalometilo, y, combinado, un anillo heteroalíclicico de cinco o seis miembros.

Tal como se emplea en la presente, un "heteroarilo" se refiere a un anillo monocíclico o condensado (es decir, anillos que comparten pares de átomos adyacentes) que tienen en el anillo o anillos uno o más átomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y, además, tienen un sistema de pi-electrones completamente conjugado. A menos que se indique lo contrario, el grupo heteroarilo puede estar unido a un átomo de carbono o de nitrógeno dentro del grupo heteroarilo. Debe advertirse que el término heteroarilo pretende incluir un N-óxido del heteroarilo de origen, si dicho N-óxido es químicamente factible, según se conoce 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, triaziniltriazina, tetrazinilo, y tetrazolilo. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituidos preferiblemente son uno o más seleccionados de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclicico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalíclicoxi, tiohidroxilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalíclicoxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino, y -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, en el que R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> son como se definió anteriormente.

Tal como se emplea en la presente, un "heteroalíclicico" se refiere a un grupo de anillo de 3-8 miembros condensado o monocíclico, preferiblemente un grupo de anillo de 3-6 miembros, que tiene en el anillo o anillos uno o más átomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos se seleccionan de los que proporcionan disposiciones estables de los enlaces y no pretenden incluir sistemas que no podrían existir. Los anillos también pueden tener uno o más dobles enlaces. Sin embargo, los anillos no tienen un sistema de pi-electrones completamente conjugado. Los ejemplos, sin limitación, de grupos heteroalíclicicos son azetidino, piperidino, piperazino, imidazolinilo, tiazolidinilo, 3-pirrolidin-1-ilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y tetrahidropiranilo. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituidos preferiblemente son uno o más seleccionados de alquilo,

5 cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalíclicoxi, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalíclicoxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometansulfonamido, trihalometansulfonilo, sililo, guanilo, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, en el que R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> son como se definió anteriormente.

10 Un grupo "alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos de cadena lineal y de cadena ramificada. Preferiblemente, el grupo alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (cuando en la presente se indica un intervalo numérico, por ejemplo, "1-20", esto 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).  
 15 Más preferiblemente, es un alquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Lo más preferiblemente, es un alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituyentes son preferiblemente uno o más seleccionados individualmente de trihaloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalíclicoxi, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalíclicoxi, ciano, halo, nitro,  
 20 carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometansulfonamido, trihalometansulfonilo, y combinados, un anillo heteroalíclico de cinco o seis miembros.

25 Un grupo "cicloalquilo" se refiere a un anillo condensado o monocíclico formado solo por carbonos (es decir, anillos que comparten un par de átomos de carbono adyacentes), en el que uno o más anillos no tienen un sistema de pi-electrones completamente conjugado. Los ejemplos, sin limitación, de grupos cicloalquilo son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexadieno, cicloheptano, cicloheptatrieno y adamantano. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituyentes son preferiblemente uno o más seleccionados individualmente de alquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalíclicoxi, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalíclicoxi, ciano,  
 30 halo, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometansulfonamido, trihalometansulfonilo, sililo, guanilo, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, en el que R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> son como se definió anteriormente.

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

35 Un grupo "alquino" se refiere a un grupo alquilo, según se define en la presente, que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono.

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

Un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo y a un grupo -O-cicloalquilo, según se define en la presente.

Un grupo "ariloxi" se refiere a un grupo -O-arilo y a un grupo -O-heteroarilo, según se define en la presente.

35 Un grupo "heteroariloxi" se refiere a un grupo heteroaril-O-, siendo heteroarilo según se define en la presente.

Un grupo "heteroalíclicoxi" se refiere a un grupo heteroalíclico-O-, siendo heteroalíclico según se define en la presente.

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

Un grupo "tioalcoxi" se refiere a un grupo S-alquilo y a un grupo -S-cicloalquilo, según se define en la presente.

40 Un grupo "tioariloxi" se refiere a un grupo -S-arilo y a un grupo -S-heteroarilo, según se define en la presente.

Un grupo "tioheteroariloxi" se refiere a un grupo heteroarilo-S-, siendo heteroarilo según se define en la presente.

Un grupo "tioheteroalíclicoxi" se refiere a un grupo heteroalíclico-S-, siendo heteroalíclico según se define en la presente.

45 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 (enlazado a través de un carbono del anillo) y heteroalíclico (enlazado a través de un carbono del anillo), según se define cada uno en la presente.

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" según se define en la presente.

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

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

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

5 Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo  $R"C(O)O-$ , siendo R" según se define en la presente.

Un grupo "ácido carboxílico" se refiere a un grupo C-carboxi, 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 se define en la presente.

Un grupo "trihalometansulfonilo" se refiere a un grupo  $Z_3CS(=O)_2-$ , siendo Z según se definió anteriormente.

10 Un grupo "trihalometansulfonamido" se refiere a un grupo  $Z_3CS(=O)_2NR^x-$ , siendo Z y  $R^x$  según se definen en la presente.

Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo  $-S(=O)-R$ ", siendo R" según se define en la presente y, además, solo como un enlace; es decir,  $-S(O)-$ .

15 Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo  $-S(=O)_2R$ ", siendo R" según se define en la presente y, además, solo como un enlace; es decir,  $-S(O)_2-$ .

Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un grupo  $-S(=O)_2NR^xR^y$ , siendo  $R^x$  y  $R^y$  según se definen en la presente.

Un grupo "N-sulfonamido" se refiere a un grupo  $R"S(=O)_2NR^x-$ , siendo  $R^x$  según se define en la presente.

Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un grupo  $-OC(=O)NR^xR^y$  según se define en la presente.

Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo  $R^xOC(=O)NR^y$ , siendo  $R^x$  y  $R^y$  según se definen en la presente.

20 Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo  $-OC(=S)NR^xR^y$ , siendo  $R^x$  y  $R^y$  según se definen en la presente.

Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo  $R^xOC(=S)NR^y$ , siendo  $R^x$  y  $R^y$  según se definen en la presente.

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  $R^y$  según se definen en la presente.

Un grupo "C-tioamido" se refiere a un grupo  $-C(=S)NR^xR^y$ , siendo  $R^x$  y  $R^y$  según se definen en la presente.

25 Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo  $R^xC(=O)NR^y$ , siendo  $R^x$  y  $R^y$  según se definen en la presente.

Un grupo "ureido" se refiere a un grupo  $-NR^xC(=O)NR^yR^{y2}$ , siendo  $R^x$  y  $R^y$  según se definen en la presente, y definiéndose  $R^{y2}$  igual que  $R^x$  y  $R^y$ .

Un grupo "guanidino" se refiere a un grupo  $-R^xNC(=N)NR^yR^{y2}$ , siendo  $R^x$ ,  $R^y$  y  $R^{y2}$  según se definen en la presente.

Un grupo "guanilo" se refiere a un grupo  $R^xR^yNC(=N)-$ , siendo  $R^x$  y  $R^y$  según se definen en la presente.

30 Un grupo "ciano" se refiere a un grupo  $-CN$ .

Un grupo "sililo" se refiere a un grupo  $-Si(R)_3$ , siendo R" según se define en la presente.

Un grupo "fosfonilo" se refiere a un grupo  $P(=O)(OR^x)_2$ , siendo  $R^x$  según se define en la presente.

Un grupo "hidrazino" se refiere a un grupo  $-NR^xNR^yR^{y2}$ , siendo  $R^x$ ,  $R^y$  y  $R^{y2}$  según se definen en la presente.

35 Cualesquiera dos grupos R adyacentes pueden combinarse para formar un anillo de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocíclico adicional condensado con el anillo que inicialmente porta esos grupos R.

40 Se sabe en la técnica que los átomos de nitrógeno en los sistemas de heteroarilo puede estar "participando en el doble enlace del anillo heteroarilo", y esto se refiere a la forma de los dobles enlaces en las dos estructuras tautoméricas que comprenden grupos de anillo heteroarilo de cinco miembros. Esto dicta si los nitrógenos pueden estar sustituidos, tal como entienden los químicos expertos en la técnica. La descripción y las reivindicaciones de la presente invención se basan en los principios generales conocidos de los enlaces químicos. Se entiende que las reivindicaciones no incluyen estructuras que se sabe que son inestables o que no pueden existir, basándose en la

bibliografía.

Las sales fisiológicamente aceptables y los profármacos de compuestos descritos en la presente están dentro del alcance de esta invención. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se emplea en la presente y en las reivindicaciones, pretende incluir las sales de adición de bases no tóxicas. Las sales adecuadas incluyen las derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos tales como, sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, 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", tal como se emplea en la presente, también pretende incluir sales de grupos ácidos, tales como un carboxilato, con contraiones tales como amonio, sales de metal alcalino, en particular sodio o potasio, sales de metal alcalinotérreo, en particular calcio o magnesio, y sales con bases orgánicas adecuadas, tales como alquilaminas inferiores (metilamina, etilamina, ciclohexilamina y similares) o con alquilaminas inferiores sustituidas (por ejemplo, alquilaminas sustituidas con hidroxilo, tales como dietanolamina, trietanolamina o tris(hidroximetil)aminometano), o con bases, tales como piperidina o morfolina.

En el procedimiento de la presente invención, la expresión "cantidad eficaz antivírica" significa la cantidad total de cada componente activo del procedimiento que es suficiente para demostrar un beneficio valioso para el paciente, es decir, la curación de trastornos agudos que se caracteriza por la inhibición de la infección por VIH. Cuando se aplica a un principio activo individual, administrado por sí solo, la expresión se refiere a este ingrediente solo. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a las cantidades combinadas de los principios activos que producen el efecto terapéutico, tanto si se administran en combinación como en serie o de modo simultáneo. Los términos "tratar, tratamiento", según se emplean en la presente y en las reivindicaciones, significan prevenir o mejorar enfermedades asociadas con una infección por VIH.

La presente invención también se dirige a combinaciones de los compuestos con uno o más agentes útiles para el tratamiento del SIDA. Por ejemplo, los compuestos de esta invención pueden administrarse de modo eficaz, en periodos de preexposición y/o postexposición, en combinación con cantidades eficaces de antivíricos del SIDA, inmunomoduladores, antiinfecciosos o vacunas, tales como los que aparecen en la siguiente tabla.

#### ANTIVÍRICOS

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
097	Hoechst/Bayer	infección de VIH, SIDA, ARC (inhibidor de transcriptasa inversa (RT) no nucleosídico)
Amprenivir, 141 W94, GW 141	Glaxo Wellcome	infección de VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Abacavir (1592U89), GW 1592	Glaxo Wellcome	infección de VIH, SIDA, ARC (inhibidor de RT)
Acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
Acyclovir	Burroughs Wellcome	infección de VIH, SIDA, ARC, en combinación con AZT
AD-439	Tanox Biosystems	infección de VIH, SIDA, ARC
AD-519	Tanox Biosystems	infección de VIH, SIDA, ARC
Adefovir dipivoxil, AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Angeles, CA)	infección de VIH, ARC, PGL, VIH positivo, SIDA
Alfa-interferón	Glaxo Wellcome	sarcoma de Kaposi, VIH en combinación con Retrovir
Ansamicina LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH), Erbamont (Stamford, CT)	ARC
Anticuerpo que neutraliza el alfa-interferón aberrante	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	SIDA, ARC

ES 2 445 750 T3

lábil al pH		
AR177	Aronex, Pharm	infección de VIH, SIDA, ARC
Beta-fluoro-ddA	Nat'l Cancer Institute	enfermedades asociadas con SIDA
BMS-232623 (CGP-73547)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	infección de VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	infección de VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
CI-1012	Warner-Lambert	infección de VIH-1
Cidofovir	Gilead Science	retinitis de CMV, herpes, papilomavirus
Sulfato de curdlano	AJI Pharma USA	infección de VIH
Inmunoglobina de <i>Cytomegalovirus</i>	MedImmune	retinitis de CMV
Cytovene	Syntex	peligro para la vista
Ganciclovir		CMV periférico, retinitis de CMV
Delaviridine	Pharmacia-Upjohn	infección de VIH, SIDA, ARC (inhibidor de RT)
Sulfato de dextrano	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japón)	SIDA, ARC, VIH positivo asintomático
ddC didesoxicitidina	Hoffman-La Roche	infección de VIH, SIDA, ARC
ddl didesoxiinosina	Bristol-Myers Squibb	infección de VIH, SIDA, ARC; en combinación con AZT/d4T
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	infección de VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Efavirenz (DMP 266) (-)-6-cloro-4-(S)-cuclopropiletinil-4(S)-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, STOCRINE	DuPont Merck	infección de VIH, SIDA, ARC (nonnucleoside inhibidor de RT)
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	infección de VIH
Famciclovir	Smith Kline	herpes zoster, herpes simplex
FTC	Emory University	infección de VIH, SIDA, ARC (inhibidor de transcriptasa inversa)
GS 840	Gilead	infección de VIH, SIDA, ARC (inhibidor de transcriptasa inversa)
HBV097	Hoechst Marion Roussel	infección de VIH, SIDA, ARC (inhibidor de transcriptasa inversa no nucleosídico)
Hipericina	VIMRx Pharm.	infección de VIH, SIDA, ARC
Interferón-beta humano recombinante	Triton Biosciences (Alameda, CA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC
Interferón-alfa-n3	Interferon Sciences	ARC, SIDA

ES 2 445 750 T3

Indinavir	Merck	infección de VIH, SIDA, ARC, VIH positivo asintomático, también en combinación con AZT/ddI/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	retinitis de CMV
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	enfermedades asociadas al VIH
Lamivudine, 3TC	Glaxo Wellcome	infección de VIH, SIDA, ARC (inhibidor de transcriptasa inversa); también con AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	infección de CMV
Nelfinavir	Agouron Pharmaceuticals	infección de VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Nevirapina	Boeheringer Ingelheim	infección de VIH, SIDA, ARC (inhibidor de RT)
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	inhibidor de HIV
Secuencia octapeptídica de péptido T	Peninsula Labs (Belmont, CA)	SIDA
Fosfonoformiato de trisodio	Astra Pharm. Products, Inc.	retinitis de CMV, infección de VIH, otras infecciones de CMV
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	infección de VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Probucol	Vyrex	infección de VIH, SIDA
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	infección de VIH, SIDA, ARC
Ritonavir	Abbott	infección de VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Saquinavir	Hoffmann-LaRoche	infección de VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Estavudina; d4T dideshidrosdesoxi-timidina	Bristol-Myers Squibb	infección de VIH, SIDA, ARC
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	infecciones por HSV y CMV genitales
Virazol Ribavirina	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	VIH positivo asintomático, LAS, ARC
VX-478	Vertex	infección de VIH, SIDA, ARC
Zalcitabina	Hoffmann-LaRoche	infección de VIH, SIDA, ARC, con AZT
Zidovudine; AZT	Glaxo Wellcome	infección de VIH, SIDA, ARC, sarcoma de Kaposi, en combinación con otras terapias
Sal fumarato de Tenofovir disoproxil (Viread®)	Gilead	infección de VIH, SIDA, (inhibidor de transcriptasa inversa)
Combivir®	GSK	infección de VIH, SIDA, (inhibidor de transcriptasa inversa)
Succinato de abacavir (o Ziagen®)	GSK	infección de VIH, SIDA, (inhibidor de transcriptasa inversa)

ES 2 445 750 T3

INMUNOMODULADORES

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
AS-101	Wyeth-Ayerst	SIDA
Bropirimina	Pharmacia Upjohn	SIDA avanzado
Acemannan	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	SIDA, ARC
CL246,738	American Cyanamid Lederle Labs	SIDA, sarcoma de Kaposi
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	infección de VIH
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	bloquea la fusión del VIH con las células CD4+
Gamma interferón	Genentech	ARC, en combinación con TNF (factor de necrosis tumoral)
Factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos	Genetics Institute Sandoz	SIDA
Factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos	Hoechst-Roussel Immunex	SIDA
Factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos	Schering-Plough	SIDA con AZT
Inmunoestimulador del partícula nuclear del VIH	Rorer	VIH seropositivo
IL-2 interleuquina-2	Cetus	SIDA, en combinación con AZT
IL-2 interleuquina-2	Hoffman-LaRoche Immunex	SIDA, ARC, HIV, en combinación con AZT
IL-2 interleuquina-2 (aldeslukina)	Chiron	SIDA, aumento en el 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
Ditiocarmatato de dietilimutiol	Merieux Institute	SIDA, ARC
Alfa-2 interferón	Schering Plough	sarcoma de Kaposi con AZT, SIDA
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
Remune	Remune Immune Response Corp.	inmunoterapéutico
rCD4, CD4 recombinante soluble humano	Genentech	SIDA, ARC

ES 2 445 750 T3

Híbridos de rCD4-IgG		SIDA, ARC
CD4 recombinante soluble humano	Biogen	SIDA, ARC
Interferón alfa-2a	Hoffman-La Roche	sarcoma de Kaposi, SIDA, ARC, en combinación con AZT
T4 soluble SK&F106528	Smith Kline	infección de VIH
Timopentina	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	infección de VIH
Factor de necrosis tumoral, TNF	Genentech	ARC, en combinación con gamma-interferón

ANTIINFECCIOSOS

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Clindamicina con Primaquina	Pharmacia Upjohn	PCP
Fluconazol	Pfizer	meningitis criptocócica, candidiasis
Pastilla de Nistatina	Squibb Corp.	prevención de la candidiasis oral
Ornidil Eflornitina	Merrell Dow	PCP
Isetionato de pentamidina (IM e IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	tratamiento de PCP
Trimetoprim		antibacteriano
Trimetoprim/sulfa		antibacteriano
Piritrexim	Burroughs Wellcome	tratamiento de PCP
Isetionato de pentamidina para inhalación	Fisons Corporation	profilaxis de PCP
Espiramicina	Rhone-Poulenc	diarrea criptosporídica
Intraconazol-R51211	Janssen-Pharm.	histoplasmosis, meningitis criptocócica
Trimetrexato	Warner-Lambert	PCP
Daunorrubicina	NeXstar, Sequus	sarcoma de Kaposi
Eritropoyetina humana recombinante	Ortho Pharm. Corp.	anemia severa asociada con la terapia con AZT
Hormona del crecimiento humana recombinante	Serono	atrofia relacionada con SIDA, caquexia
Acetato de megestrol	Bristol-Myers Squibb	tratamiento de la anorexia asociada con SIDA
Testosterona	Alza, Smith Kline	atrofia relacionada con SIDA
Nutrición entérica total	Norwich Eaton Pharmaceuticals	diarrea y malabsorción relacionadas con SIDA

Además, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse 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 analizan en DRUGS OF THE FUTURE, 1999, 24(12), pp. 1355-1362; CELL, vol. 9, pp. 243-246, 29 de octubre, 1999; y DRUG DISCOVERY TODAY, vol. 5, n.º 5, mayo 2000, pp. 183-194.

5 Se entenderá que el alcance de las combinaciones de los compuestos de esta invención con antiviricos del SIDA, inmunomoduladores, antiinfecciosos, inhibidores de la entrada del VIH o vacunas no se limita a la lista en la anterior tabla, sino que en principio incluye cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento del SIDA.

10 Las combinaciones preferidas son tratamientos simultáneos o alternantes con un compuesto de la presente invención y un inhibidor de la proteasa de VIH y/o un inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH no nucleosídico. Un cuarto componente opcional en la combinación es un inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH nucleosídico, tal como AZT, 3TC, ddC o ddl. Un inhibidor de la proteasa de VIH preferido es el indinavir, que es la sal sulfato del etanolato de N-(2(R)-hidroxi-1-(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4-(S)-hidroxi-5-(1-(4-(3-piridilmetil)-2(S)-N'-(t-butilcarboxamido)piperazinil))pentanamida, y se sintetiza según el documento U.S. 5.413.999. El indinavir  
15 generalmente se administra a una dosificación de 800 mg tres veces diarias. Otros inhibidores de proteasa preferidos son nelfinavir y ritonavir. Otro inhibidor de proteasa de VIH preferido es saquinavir, que se administra en una dosificación de 600 o 1200 mg tid. Los inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH no nucleosídicos preferidos incluyen efavirenz. La preparación de ddC, ddl y AZT también se describe en el documento EPO 0.484.071. Estas combinaciones tienen efectos inesperados sobre la limitación de la expansión y el grado de  
20 infección del VIH. Las combinaciones preferidas incluyen las que integran lo siguiente (1) indinavir con efavirenz, y, opcionalmente, AZT y/o 3TC y/o ddl y/o ddC; (2) indinavir, y cualquiera de 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 141W94 y 1592U89; (5) zidovudina y lamivudina.

25 En estas combinaciones, el compuesto de la presente invención y otros principios activos pueden administrarse por separado o juntos. Además, la administración de un elemento puede ser anterior, al mismo tiempo o posterior a la administración del otro u otros principios.

### **Abreviaturas**

30 A lo largo de la descripción de la invención y en los ejemplos se emplean las siguientes abreviaturas, la mayoría de las cuales son abreviaturas convencionales muy conocidas por los expertos en la técnica. Algunas de las abreviaturas utilizadas son las siguientes:

h = hora u horas

ta = temperatura ambiente

mol = mol o moles

mmol = milimol o milimoles

35 g = gramo o gramos

mg = miligramo o miligramos

ml = mililitro o mililitros

TFA = ácido trifluoroacético

DCE = 1,2-dicloroetano

40 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

45 P-EDC = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida sobre un soporte polimérico

EDC = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

DMF = *N,N*-dimetilformamida

Base de Hunig = *N,N*-diisopropiletilamina

mCPBA = ácido *meta*-cloroperbenzoico

azaindol = 1*H*-pirrolopiridina

5 4-azaindol = 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina

5-azaindol = 1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina

6-azaindol = 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina

7-azaindol = 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina

PMB = 4-metoxibencilo

10 DDQ = 2,3-dicloro-5, 6-diciano-1,4-benzoquinona

OTf = trifluorometansulfonoxi

NMM = 4-metilmorfolina

PIP-COPh = 1-benzoilpiperazina

NaHMDS = hexametildisilazida de sodio

15 EDAC = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

TMS = trimetilsililo

DCM = diclorometano

DCE = dicloroetano

MeOH = metanol

20 THF = tetrahidrofurano

EtOAc = acetato de etilo

LDA = diisopropilamida de litio

TMP-Li = 2,2,6,6-tetrametilpiperidinil-litio

DME = dimetoxietano

25 DIBALH = hidruro de diisobutilaluminio

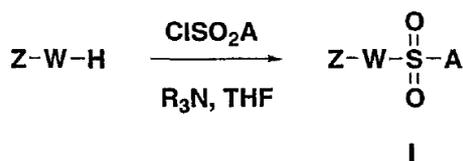
HOBT = 1-hidroxibenzotriazol

CBZ = benciloxicarbonilo

PCC = clorocromato de piridinio

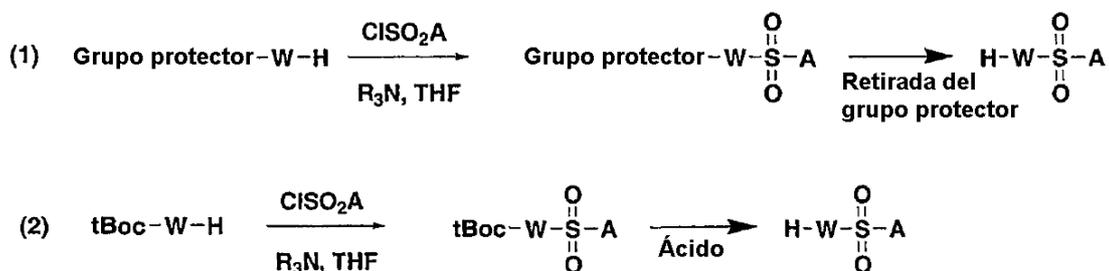
30 Los procedimientos de síntesis general para preparar los nuevos análogos de fórmula I de la presente invención que contienen sulfonilureidopiperazina indoloxoacética se describen a continuación.

Esquema A



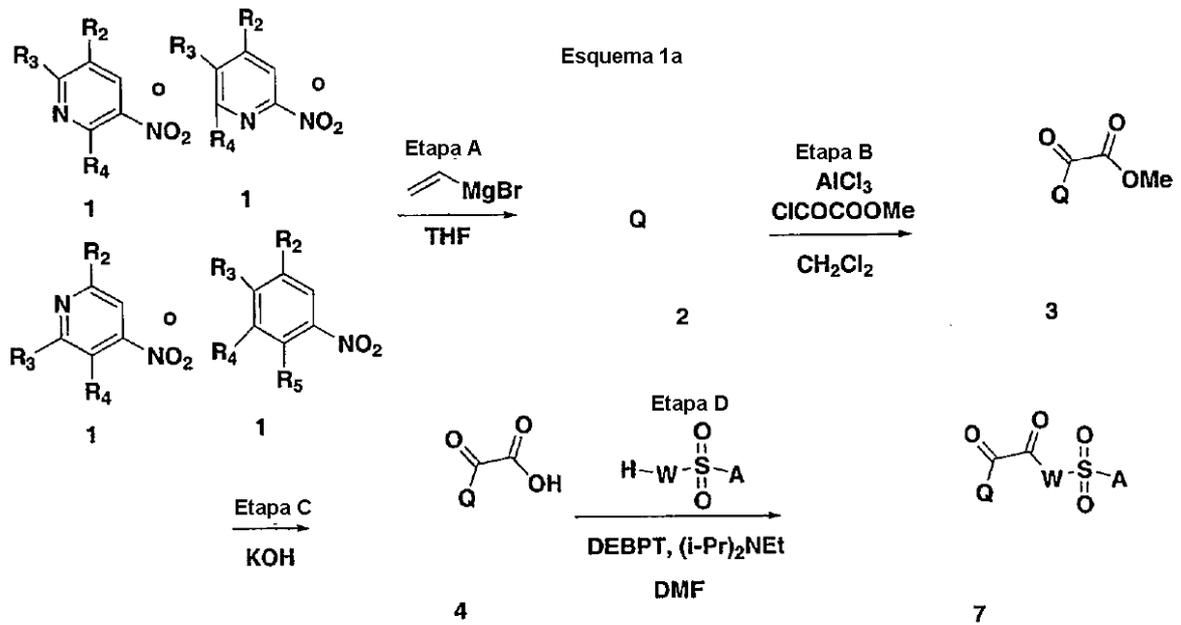
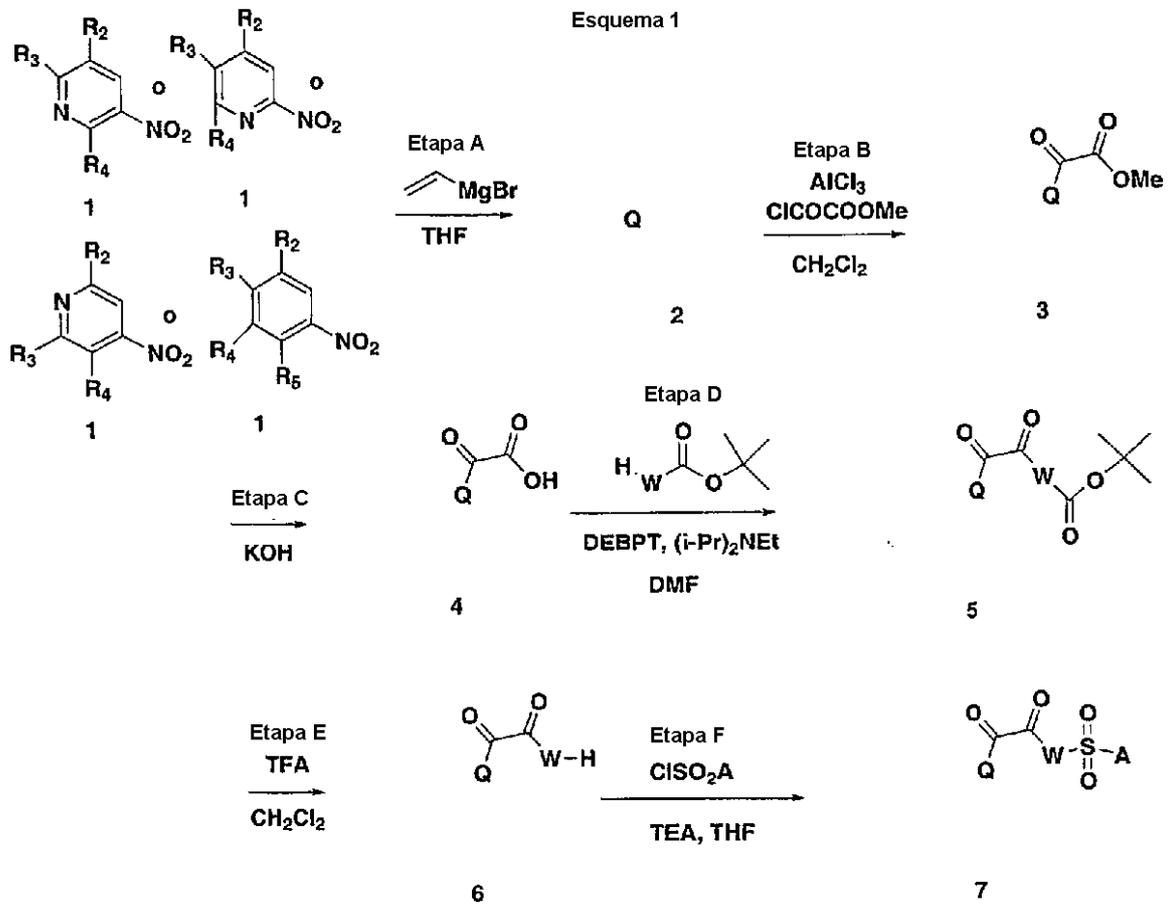
- 5 La sulfamoiación de los compuestos de fórmula Z-W-H puede lograrse utilizando un cloruro de sulfamoilo (2-3 eq.) en presencia de una amina terciaria (3-10 eq.), tal como trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente aprótico anhidro, tal como THF, acetonitrilo o DMF, a una temperatura que varía de 0 °C a 25 °C para producir los compuestos de fórmula I. La reacción puede controlarse mediante LC/MS. Los cloruros de sulfamoilo pueden comprarse o prepararse con facilidad a partir de ácidos sulfámicos o aminas siguiendo procedimientos de la bibliografía (véase, por ejemplo, T. W. von Geldern *et al.*, J. Med. Chem., 1996, 39, 968; M. Abdaoui *et al.*, Tetrahedron, 2000, 56, 2427; W.J. Spillane *et al.*, J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1, 1982, 3, 677).

Esquema AA

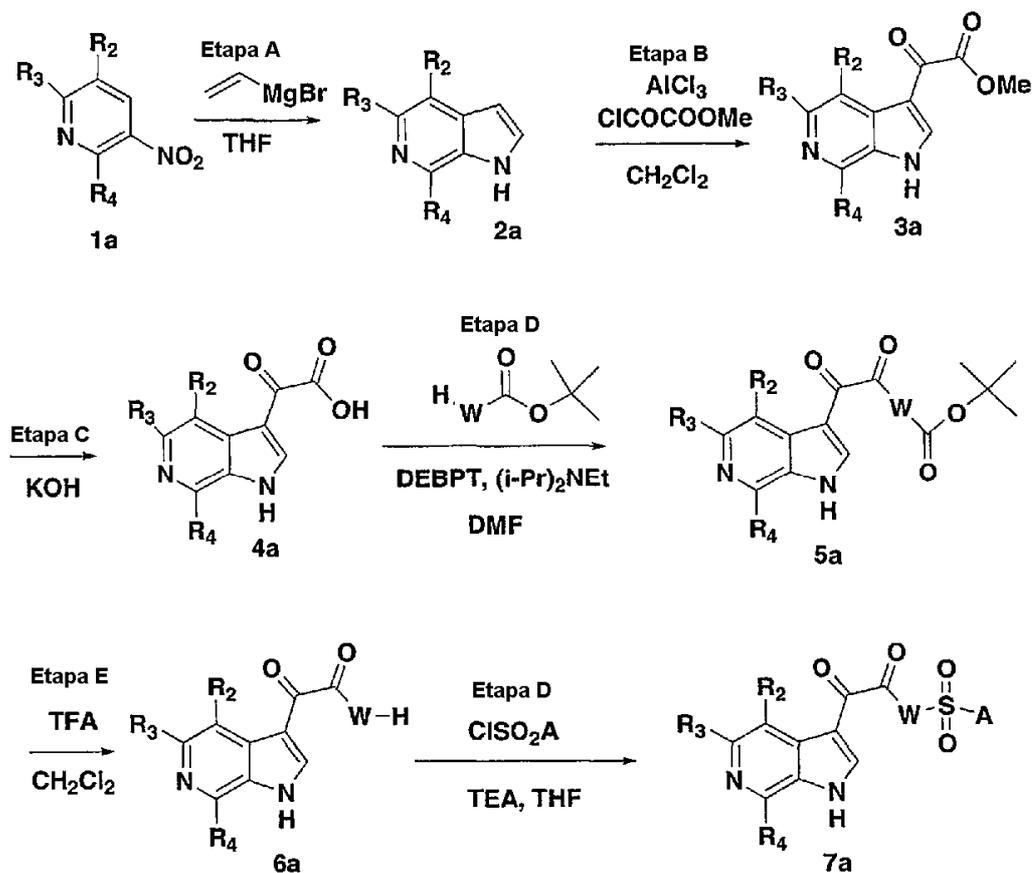


- 10 Tal como se muestra en el esquema AA, H-W-SO<sub>2</sub>-A puede prepararse utilizando una metodología similar, excepto que Z es reemplazado por un grupo protector, tal como Boc. La retirada del grupo protector bajo condiciones convencionales para proteger el grupo del material, tal como HCl acuoso o TFA como en el caso de Boc, genera H-W-SO<sub>2</sub>-A, que ya está listo para el acoplamiento que se describe en la siguiente etapa D.

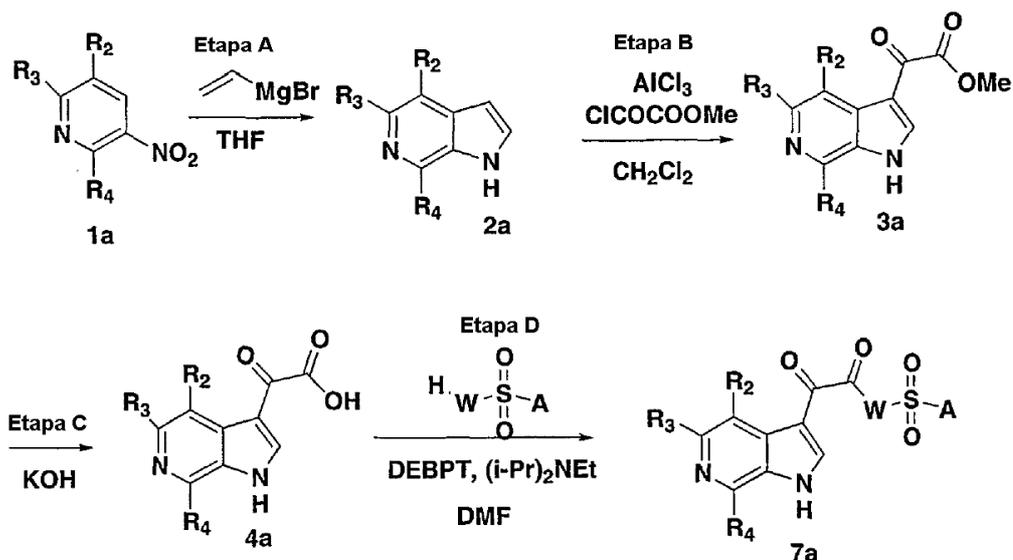
- 15 Los procedimientos para preparar Z (según se define en la fórmula I de la descripción de la invención) se describen en las referencias de Blair, Wang, Wallace, o Wang 93-95 y 106, respectivamente. Otros procedimientos generales para construir Q y Z de fórmula I sustituidos con azaindol y los intermedios útiles para su síntesis se describen en los siguientes esquemas.



Esquema 1b



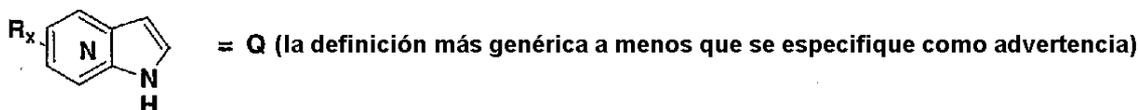
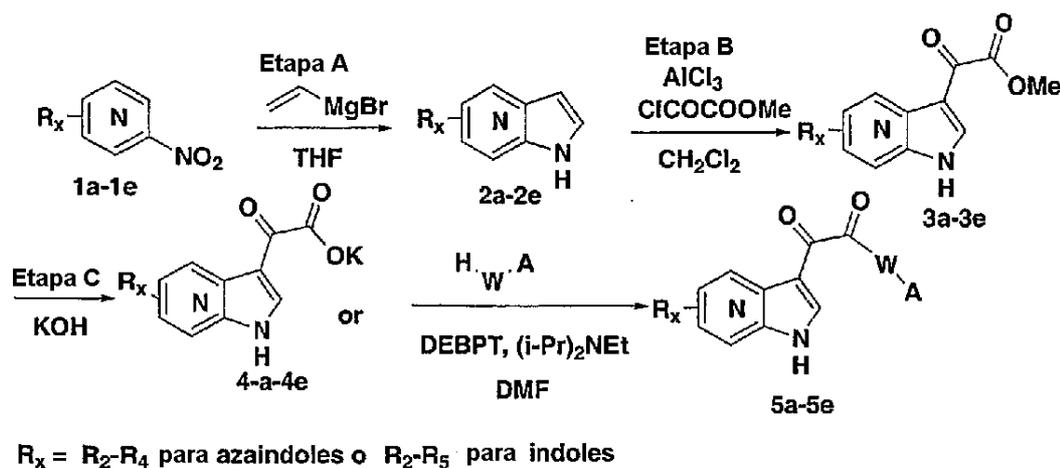
Esquema 1c



La etapa A en los esquemas 1,1a,1b,1c, o 1f muestra la síntesis de un intermedio de azaindol o indol, 2 o 2a-2e, a través de la conocida reacción de Bartoli, en la que el bromuro de vinilmagnesio reacciona con un grupo nitro del arilo o heteroarilo, tal como en 1, para formar un anillo que contiene nitrógeno de cinco miembros, tal como se muestra. Algunas referencias para la anterior transformación incluyen: Bartoli *et al.* a) *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 2129. b) *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1 1991, 2757. c) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1991, 657. d) *Synthesis*

- (1999), 1594. En el procedimiento preferido, una disolución de bromuro de vinilmagnesio en THF (generalmente 1,0 M pero de 0,25 a 3,0 M) se añade gota a gota a una disolución de la nitropiridina en THF a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  bajo una atmósfera inerte de nitrógeno o de argón. Después de completar la adición, se deja que la temperatura de la reacción aumente hasta  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  y después se agita durante aproximadamente 12 h antes de extinguir con una disolución de cloruro de amonio acuosa al 20%. La reacción se extrae con acetato de etilo y después se trata de una manera típica utilizando un agente secante, tal como sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio. Los productos generalmente se purifican utilizando una cromatografía sobre gel de sílice. Los mejores resultados se logran en general utilizando bromuro de vinilmagnesio recién preparado. En algunos casos puede utilizarse cloruro de vinilmagnesio en lugar de bromuro de vinilmagnesio.
- Los azaindoles sustituidos pueden prepararse mediante procedimientos descritos en la bibliografía o pueden adquirirse de fuentes comerciales. Por tanto, existen muchos procedimientos para realizar la etapa A en la bibliografía, y los ejemplos específicos son demasiado numerosos incluso para listarlos. Se ha publicado un informe sobre la síntesis de 7-azaindoles (Merour *et. al.*, referencia 102). Las síntesis alternativas de azaindoles y los procedimientos generales para realizar la etapa A incluyen, pero no se limitan a los descritos en las siguientes referencias (a-k a continuación): a) Prokopov, A. A., Yakhontov, L.N., *Khim.-Farm. Zh.*, 1994, 28(7), 30-51; b) Lablache-Combiér, A., *Heteroaromatics. Photoinduced Electron Transfer*, 1988, pt. C, 134-312; c) Saify, Zafar, Said, Pak. *J. Pharmacol.*, 1986, 2(2), 43-46; d) Bisagni, E., *Jerusalem Symp. Quantum Chem. Biochem.*, 1972, 4, 439-445; e) Yakhontov, L.N., *Usp. Khim.*, 1968, 37(7), 1258-1287; f) Willette, R.E., *Advan. Heterocycl. Chem.*, 1968, 9, 27-105; g) Mahadevan, I.; Rasmussen, M., *Tetrahedron*, 1993, 49(33), 7337-7352; h) Mahadevan, I., Rasmussen, M.J., *Heterocycl. Chem.*, 1992, 29(2), 359-367; i) Spivey, A.C., Fekner, T., Spey, S.E., Adams, H.J., *Org. Chem.*, 1999, 64(26), 9430-9443; j) Spivey, A.C., Fekner, T., Adams, H., *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39(48), 8919-8922; k) *Advances in Heterocyclic Chemistry* (Academic Press), 1991, vol. 52, pp. 235-236, y las referencias en estos.

Esquema 1f



- $R_6$  está vacío.
- $R_2$  no se muestra (por conveniencia) pero se considera hidrógeno. Otros grupos  $R_2$  funcionarían de modo similar en estas transformaciones dentro de los límites de reactividad conocidos por los expertos en la técnica.
- $R_7$  es hidrógeno.

- El esquema 1f muestra un procedimiento resumido para representar los intermedios utilizados para las reacciones en los esquemas 1a-1c, y los esquemas 2-7 y Q genérico. Se entiende, para los objetivos del esquema 1f y posteriores esquemas, que 1b se emplea para sintetizar 2b-5b, 1c proporciona 2c-5c, y 1d proporciona 2d-5d, etc. Los sustituyentes  $R_x$  representan para los azaindoles  $R_2-R_4$  y para los indoles  $R_2-R_5$ . En las fórmulas de los siguientes esquemas puede mostrarse uno de los sustituyentes, pero se entiende que cada fórmula puede representar los azaindoles o indoles genéricos apropiados para mantener sucinta la solicitud.

- En la etapa B, los intermedios 3 pueden prepararse mediante la reacción del indol o azaindol, el intermedio 2, con un exceso de CICOCOOMe en presencia de Arch (cloruro de aluminio) (Sycheva *et al.*, ref. 26, Sycheva, T.V.,

Rubtsov, N.M., Sheinker, Yu.N., Yakhontov, L.N., Some reactions of 5-cyano-6-chloro-7-azaindoles and lactam-lactim tautomerism in 5-cyano-6-hydroxy-7-azaindoles, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1987, 100-106). Generalmente se emplea un disolvente inerte, tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, pero también pueden utilizarse otros, tales como THF, Et<sub>2</sub>O, DCE, dioxano, benceno, o tolueno, solos o en mezclas. Otros ésteres de oxalato, tales como monoésteres etílicos o bencílicos del ácido oxálico, también pueden ser suficientes para cualquiera de los procedimientos mostrados anteriormente. Los ésteres más lipófilos facilitan el aislamiento durante las extracciones acuosas. Los ésteres fenólicos o fenólicos sustituidos (tales como pentafluorofenol) permiten el acoplamiento directo del grupo protector de HW, tal como Boc-piperazina, en la etapa D sin activación. Se emplean catalizadores de ácido de Lewis, tales como tetracloruro de estaño, cloruro de titanio IV, y cloruro de aluminio, en la etapa B, siendo el cloruro de aluminio el más preferido. Como alternativa, el azaindol se trata con un reactivo de Grignard, tal como MeMgI (yoduro de metilmagnesio), bromuro de metilmagnesio o bromuro de etilmagnesio, y un haluro de cinc, tal como ZnCl<sub>2</sub> (cloruro de cinc) o bromuro de cinc, seguido de la adición de un monoéster de cloruro de oxalilo, tal como ClCOCOOEt (clorooxoacetato de metilo) u otro éster, como se indicó anteriormente, para producir el azaindol glioxil éster (Shadrina *et al.*, ref. 25). Se emplean ésteres del ácido oxálico, tales como oxalato de metilo, oxalato de etilo o los anteriores. Para esta secuencia pueden utilizarse disolventes apróticos, tales como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, benceno, tolueno, DCE, o similares, solos o en combinación. Además de los monoésteres de cloruro de oxalilo, el propio cloruro de oxalilo puede hacerse reaccionar con el azaindol y después hacerse reaccionar con una amina apropiada, tal como un derivado de piperazina.

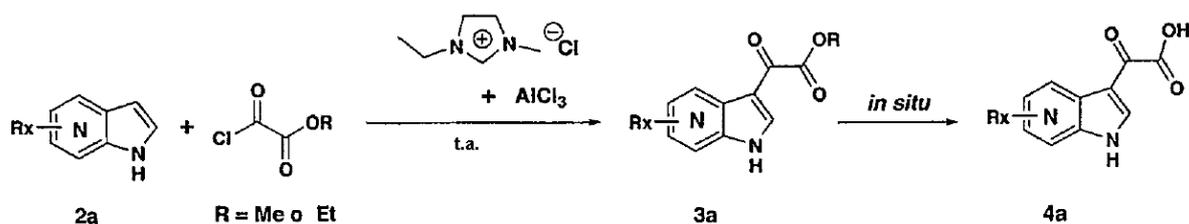
**En la etapa C**, la hidrólisis del éster metílico (intermedio 3a, esquema 1) produce una sal de potasio del intermedio 4a, que se acopla con derivados de piperazina protegidos, tales como BOC-piperazina, tal como se muestra en la etapa D del esquema 1. Algunas condiciones típicas emplean hidróxido de sodio metanólico o etanólico, seguido de una acidificación cuidadosa con ácido clorhídrico acuoso de diversa molaridad, pero se prefiere HCl 1 M. La acidificación no se utiliza en muchos casos para las condiciones preferidas, tal como se describió anteriormente. También puede emplearse hidróxido de litio o hidróxido de potasio, y pueden añadirse cantidades variables de agua a los alcoholes. También pueden utilizarse propanoles o butanoles como disolventes. Pueden emplearse unas temperaturas elevadas hasta los puntos de ebullición de los disolventes, si la temperatura ambiente no es suficiente. Como alternativa, puede realizarse una hidrólisis en un disolvente no polar, tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o THF en presencia de B. Pueden emplearse unas temperaturas de -78 °C hasta el punto de ebullición del disolvente, pero se prefiere -10 °C. Otras condiciones para la hidrólisis de ésteres se listan en la referencia 41 y esta referencia y muchas otras condiciones para la hidrólisis de ésteres son muy conocidas por los químicos expertos en la técnica.

#### Procedimientos alternativos para la etapa B y C

##### Cloroaluminato de imidazolio

Los inventores han descubierto que el cloroaluminato de 1-alkil-3-alkilimidazolio líquido iónico es útil en general para estimular la acilación de tipo Friedel-Crafts de indoles y azaindoles. El líquido iónico se genera mezclando cloruro de 1-alkil-3-alkilimidazolio con cloruro de aluminio a temperatura ambiente con agitación vigorosa. Se prefiere una proporción molar de 1:2 o 1:3 de cloruro de 1-alkil-3-alkilimidazolio a cloruro de aluminio. Un cloroaluminato de imidazolio útil concreto para la acilación del azaindol con clorooxoacetato de metilo o etilo es el cloroaluminato de 1-etil-3-metilimidazolio. La reacción se realiza generalmente a temperatura ambiente, y el azaindolglioxil éster puede aislarse. De modo más conveniente, los inventores han descubierto que el glioxil éster puede hidrolizarse *in situ* a temperatura ambiente tras un tiempo de reacción prolongado (generalmente durante la noche) para obtener el correspondiente ácido de glioxilo (intermedio 4a) para la formación de la amida (esquema 2).

Esquema 2



Un procedimiento experimental representativo es el siguiente: se agita cloruro de 1-etil-3-metilimidazolio (2 equiv.; adquirido en TCI; pesado bajo una corriente de nitrógeno) en un matraz de fondo redondo secado en estufa, a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y se añade cloruro de aluminio (6 equiv.; polvo anhidro envasado bajo una atmósfera de argón en ampollas, se prefiere el adquirido en Aldrich; pesado bajo una corriente de nitrógeno). La mezcla se agita vigorosamente para formar un líquido, al cual después se añade azaindol (1

equiv.) y se agita hasta que se obtiene una mezcla homogénea. A la mezcla de reacción se le añade gota a gota cloroacetato de metilo o etilo (2 equiv.) y después se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfría en un baño de agua helada y la reacción se extingue mediante la adición cuidadosa de un exceso de agua. Los precipitados se filtran, se lavan con agua y se secan a un vacío elevado para producir el ácido azaindolglioxílico. Para algunos ejemplos pueden ser necesarios 3 equivalentes de cloruro de 1-etil-3-metilimidazolio y cloroacetato.

Referencias relacionadas: (1) Welton, T., *Chem Rev.*, 1999, 99, 2071; (2) Surette, J.K.D., Green, L., Singer, R.D., *Chem. Commun.*, 1996, 2753; (3) Saleh, R.Y., documento WO 0015594.

**En la etapa D**, los intermedios ácidos QC(O)C(O)OH (que también pueden representarse como Z-OH) o 4a, de la etapa C del esquema 1, 1a, 1b, o 1c, respectivamente, se acoplan con lo que se muestra en el esquema 1 y 1b, una piperazina protegida, por ejemplo 1-piperazincarboxilato de t-butilo (Boc-piperazina) o, tal como se muestra en el esquema 1a y 1c, el intermedio H-W-SO<sub>2</sub>-A (en el que W corresponde a la reivindicación 1 y H es hidrógeno) puede acoplarse con el ácido utilizando reactivos de acoplamiento formadores de enlaces peptídicos o enlaces amida convencionales. La combinación de EDAC y trietilamina en tetrahidrofurano o BOPCl y diisopropiletilamina en cloroformo se ha utilizado con más frecuencia, pero pueden utilizarse otros reactivos de acoplamiento, tales como PyBop. Otra condición de acoplamiento útil emplea HATU (L.A. Carpino *et al.*, *J.Chem.Soc. Chem Comm.*, 1994,201-203; A. Virgilio *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116,11580-11581). Un procedimiento general para utilizar este reactivo es un ácido (1 eq.) y H-W-Boc o H-W-SO<sub>2</sub>-A o una sal HCl (2 eq.) en DMF que se agitan a temperatura ambiente durante entre 1 h y 2 días. Se añade HATU (2 eq.) en una porción y después DMAP (3 eq.). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 a 15 h (el avance de la reacción se controla por procedimientos convencionales, es decir, TLC, LC/MS). La mezcla se filtra a través de papel de filtro para recoger el sólido. El filtrado se concentra y se añade agua. La mezcla se vuelve a filtrar y el sólido se lava con agua. El sólido se combina y se lava con agua. Los químicos orgánicos expertos en la técnica conocen muchos reactivos para los acoplamientos de enlaces amida y casi todos son aplicables para formar productos de amida acoplada. Tal como se mencionó anteriormente, DEPBT (3-(dietoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona) y *N,N*-diisopropiletilamina, conocida normalmente como base de Hunig, representan otro procedimiento eficaz para formar el enlace amida (etapa D) y proporcionar los compuestos de la reivindicación 1. El DEPBT se compra en Aldrich o se prepara según el procedimiento de la ref. 28, Li, H., Jiang, X., Ye, Y.-H., Fan, C., Romoff, T., Goodman, M., *Organic Lett.*, 1999, 1, 91-93. Generalmente se emplea un disolvente inerte, tal como DMF o THF, pero también pueden utilizarse otros disolventes apróticos.

La reacción de construcción del enlace amida puede realizarse utilizando las condiciones preferidas descritas anteriormente, las condiciones de EDC descritas a continuación, otras condiciones de acoplamiento descritas en esta solicitud o, como alternativa, aplicando las condiciones o los reactivos de acoplamiento para la construcción de enlaces amida descritos a continuación en esta solicitud para la construcción de los sustituyentes R<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>. En esta solicitud se ofrecen algunos ejemplos específicos no limitantes.

Como alternativa, el ácido puede convertirse en un éster metílico utilizando un exceso de diazometano en THF/éter. El éster metílico en THF seco puede hacerse reaccionar con la amida de litio del intermedio H-W. La amida de litio de H-W, Li-W, se forma haciendo reaccionar el intermedio 1 con bistrimetilsililamida de litio en THF durante 30 minutos en un baño de enfriamiento de agua helada. Las amidas de sodio o potasio pueden formarse de modo similar y utilizarse si se desea una reactividad adicional. Pueden utilizarse otros ésteres, tales como etílico, fenílico o pentafluorofenílico, y se formarían utilizando la metodología convencional.

Debe advertirse que, en muchos casos, las reacciones se muestran solo para una posición de un intermedio, tal como la posición R<sub>5</sub>, por ejemplo. Debe entenderse que dichas reacciones pueden utilizarse en otras posiciones, tales como R<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>, de los diversos intermedios. Las condiciones de reacción y los procedimientos ofrecidos en los ejemplos específicos pueden aplicarse en líneas generales a los compuestos con otra sustitución y otras transformaciones en esta solicitud. Los esquemas 1 y 2 describen esquemas de reacción generales para que los compuestos Q sustituidos de forma adecuada (indoles y azaindoles) se conviertan en compuestos de fórmula I. Aunque estos esquemas son muy generales, otras permutaciones, tales como portar un precursor o precursores a los sustituyentes R<sub>2</sub> a través de R<sub>5</sub> por medio del esquema de reacción, y después convertirlos a un compuesto de fórmula I en la última etapa, también son procedimientos de la invención contemplados. Los ejemplos no limitantes de dichas estas estrategias aparecen en los siguientes esquemas. Los procedimientos para acoplar piperazinamidas a derivados de oxoacetilo se describen en las referencias de Blair, Wang, Wallace, o Wang 93-95 y 106, respectivamente, y en la patente de EEUU 6.469.006, concedida el 22 de octubre, 2002; la patente de EEUU 6.476.034, concedida el 5 de noviembre, 2002; la solicitud de patente de EEUU n.º de serie 10/027.612, presentada el 19 de diciembre, 2001, que es una continuación en parte del documento U.S. n.º de serie 09/888.686, presentado el 25 de junio, 2001 (que se corresponde con el documento PCT WO 02/04440, publicado el 17 de enero, 2002); y la solicitud de patente de EEUU n.º de serie 10/214.982, presentada el 7 de agosto, 2002, que es una continuación en parte del documento U.S. n.º de serie 10/038.306, presentado el 2 de enero, 2002 (que se corresponde con el

5 documento PCT WO 02/62423, publicado el 15 de agosto, 2002). Los procedimientos utilizados para acoplar ácidos indol- o azaindoloxoacéticos a piperazinamidas en estas referencias pueden utilizarse de modo análogo para formar los compuestos de esta invención, excepto que se emplean piperazinsulfonilureas en lugar de piperazinbenzamidas. Debe mencionarse que los procedimientos incorporados de estas solicitudes incluyen la preparación de materiales de partida y transformaciones que son útiles para permitir la preparación de los compuestos de esta invención.

10 **En la etapa E**, la escisión del grupo protector (intermedio 5a, esquema 1) proporciona la piperazina 6a. Algunas condiciones típicas para la eliminación del BOC emplean un ácido, tal como HCl o TFA en una mezcla 1:1 de H<sub>2</sub>O y otro disolvente, tal como THF, MeOH o acetonitrilo. Como alternativa, la ruptura puede realizarse con una disolución anhidra de TFA al 20% en cloruro de metileno.

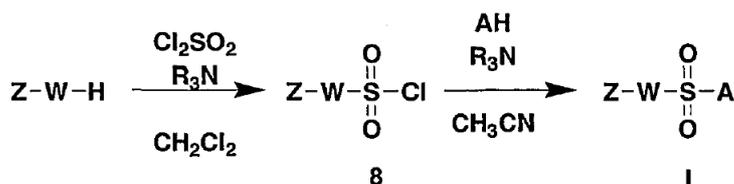
**En la etapa F**, la sulfamoiación del intermedio de piperazina 6a se realizó como se describe en el esquema A. Por tanto, una disolución del intermedio 6a en tetrahidrofurano anhidro se trató con cloruro de sulfamoilo (2-3 eq.) en presencia de trietilamina (3-10 eq.) a temperatura ambiente durante 18 h para producir la sulfonilurea 7a.

15 Las reacciones de construcción del enlace amida mostradas en la etapa D del esquema 1 pueden realizarse utilizando las condiciones especializadas descritas en la presente o, como alternativa, aplicando las condiciones o los reactivos de acoplamiento para la construcción de enlaces amida descritas en Wallace, referencia 95. En esta solicitud se ofrecen algunos ejemplos no limitantes específicos.

Como alternativa, los compuestos de fórmula I pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula 6a (presentados con la fórmula general Z-W-H), según se muestra en el esquema B.

20

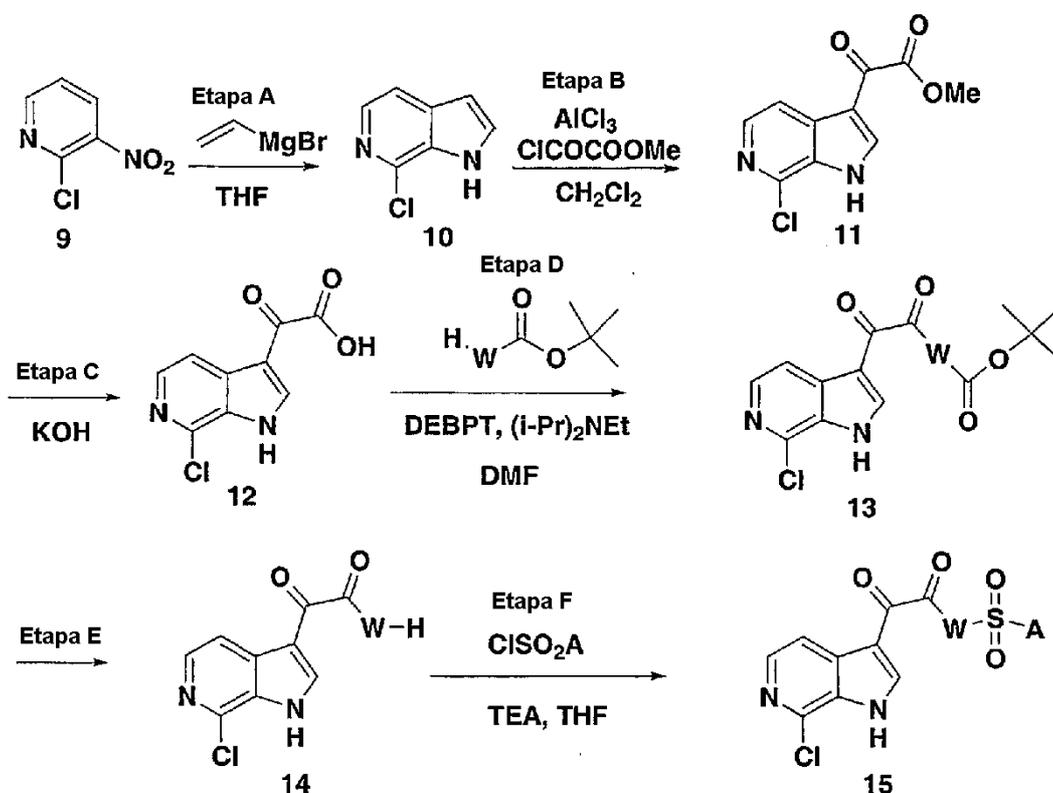
Esquema B



25 Los compuestos de fórmula Z-W-H pueden tratarse con aminas terciarias, tales como base de Hunig o trietilamina (1 eq.-2 eq.) y cloruro de sulfurilo (0,5 eq.) en un disolvente aprótico anhidro, tal como cloruro de metileno o THF, generalmente a unas temperaturas entre 0 °C y 25 °C. A veces pueden utilizarse temperatura mayores (25 °C-75 °C) para generar el intermedio 8 de cloruro de sulfamoilo. El intermedio 8 puede convertirse en los compuestos de fórmula I mediante una reacción con aminas primarias o secundarias (2 eq.-3 eq.) en presencia de una amina terciaria (3 eq.-10 eq.), tal como una base de Hunig o trietilamina, en un disolvente aprótico anhidro, tal como acetonitrilo, cloruro de metileno o THF, a unas temperaturas que varían de 0 °C a 25 °C, aunque pueden utilizarse temperaturas de reacción mayores (25 °C-75 °C).

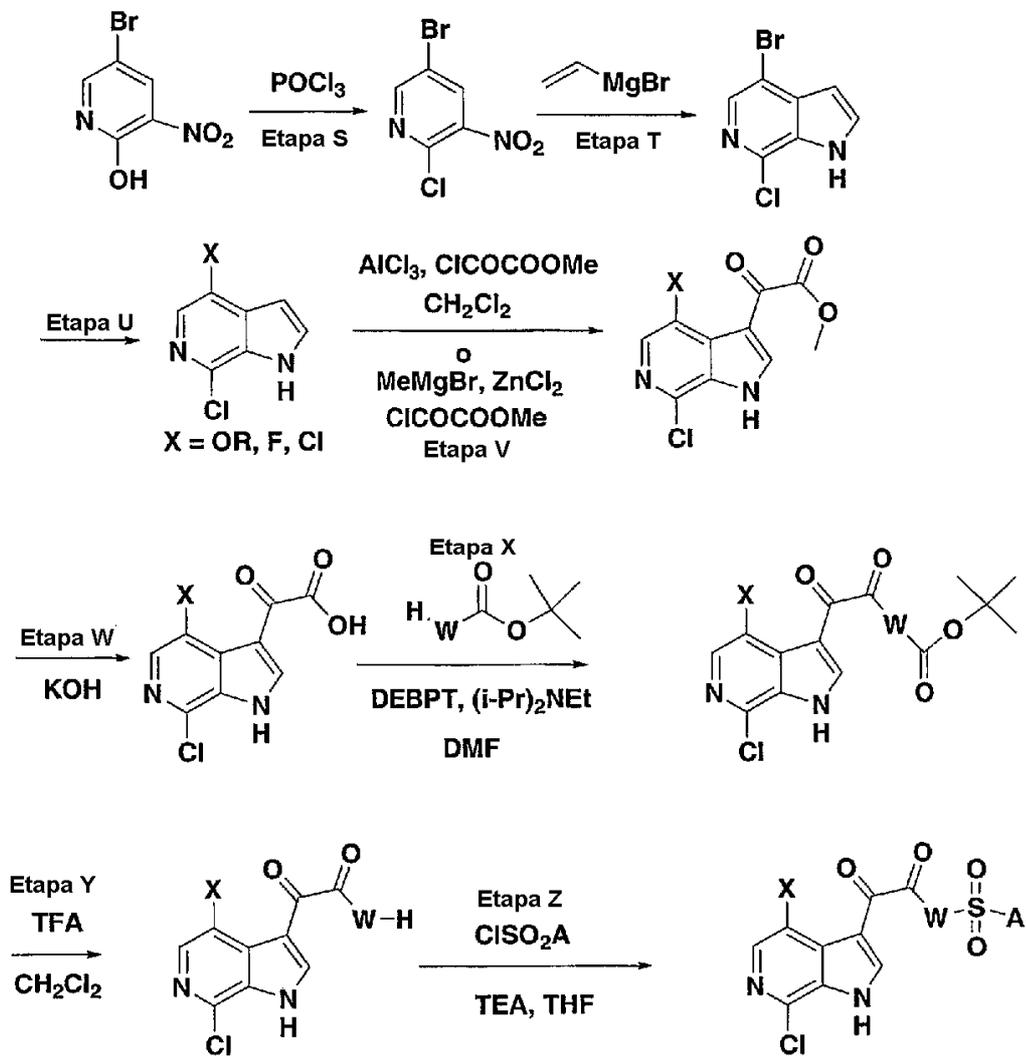
30 Otros procedimientos para sintetizar, modificar y unir grupos están contenidos en las referencias 93-95 o 106, tal como se han incorporado anteriormente o se describen a continuación.

Esquema 3

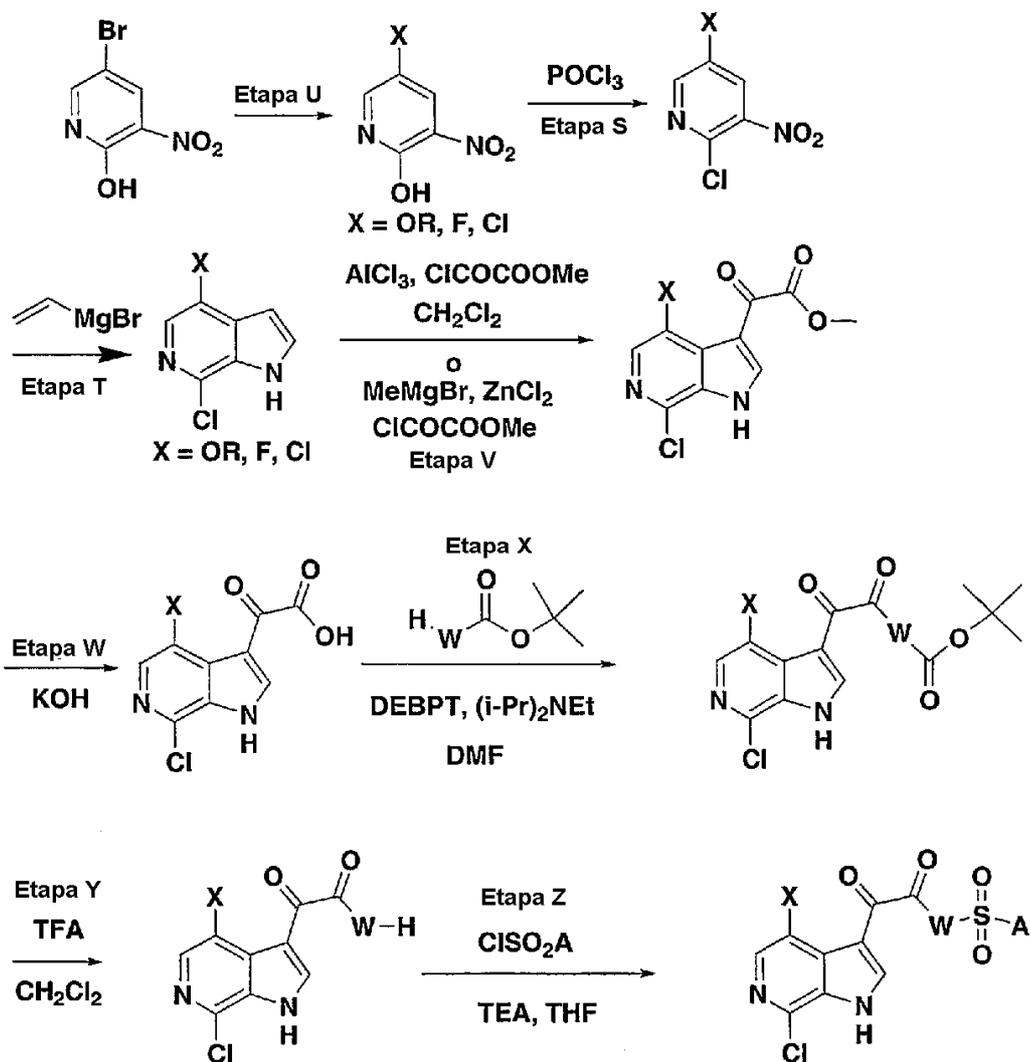


Los esquemas 1 y 3 proporcionan ejemplos más específicos de la transformación previamente descrita en el esquema A. Los intermedios 9-15 se preparan mediante las metodologías descritas para los intermedios 1a-7a en el esquema 1. El esquema 4 es otra realización de las transformaciones descritas en los esquemas 1 y 3. La conversión del fenol en el cloruro (etapa S, esquema 4) puede realizarse según los procedimientos descritos en Reimann, E., Wichmann, P., Hoefner, G., *Sci. Pharm.*, 1996, 64(3), 637-646; y Katritzky, A.R., Rachwal, S., Smith, T.P., Steel, P.J., *J. Heterocycl. Chem.*, 1995, 32(3), 979-984. La etapa T del esquema 4 puede realizarse como se describe para la etapa A del esquema 1. El intermedio de bromo después puede convertirse en los intermedios de alcoxi, cloro, o flúor según se muestra en la etapa U del esquema 4. Cuando la etapa U es la conversión del bromuro en los derivados de alcoxi, la conversión puede realizarse haciendo reaccionar el bromuro con un exceso de metóxido de sodio en metanol con sales cuprosas, tales como bromuro de cobre I, yoduro de cobre I, y cianuro de cobre I. La reacción puede realizarse a unas temperaturas entre la temperatura ambiente y 175 °C, pero más habitualmente será de aproximadamente 115 °C o 100 °C. La reacción puede realizarse en un recipiente de presión o un tubo sellado para evitar que se escapen los volátiles, tales como metanol. Las condiciones preferidas utilizan 3 eq. de metóxido de sodio en metanol, CuBr como catalizador de la reacción (de 0,2 a 3 equivalentes, siendo preferido 1 eq. o menos), y una temperatura de reacción de 115 °C. La reacción se realiza en un tubo sellado o un recipiente de reacción sellado. La conversión del bromuro en los derivados de alcoxi también puede realizarse según los procedimientos descritos en Palucki, M., Wolfe, J.P., Buchwald, S.L., *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119(14), 3395-3396; Yamato, T., Komine, M., Nagano, Y., *Org. Prep. Proc. Int.*, 1997, 29(3), 300-303; Rychnovsky, S.D., Hwang, K., *J. Org. Chem.*, 1994, 59(18), 5414-5418. La conversión del bromuro en el derivado de flúor (etapa U, esquema 4) puede realizarse según Antipin, I.S., Vigalok, A.I., Konovalov, A.I., *Zh. Org. Khim.*, 1991, 27(7), 1577-1577; y Uchibori, Y., Umeno, M., Seto, H., Qian, Z., Yoshioka, H., *Synlett.*, 1992, 4, 345-346. La conversión del bromuro en el derivado de cloro (etapa U, esquema 5) puede realizarse según los procedimientos descritos en Gilbert, E.J., Van Vranken, D.L., *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118(23), 5500-5501; Mongin, F., Mongin, O., Trecourt, F., Godard, A., Queguiner, G., *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37(37), 6695-6698; y O'Connor, K.J., Burrows, C.J., *J. Org. Chem.*, 1991, 56(3), 1344-1346. Las etapas V, W, X, Y y Z del esquema 4 se realizan según los procedimientos previamente descritos para las etapas B, C, D, E y F del esquema 1, respectivamente. Las etapas del esquema 4 pueden realizarse en diferente orden, según se muestra en el esquema 5 y el esquema 6.

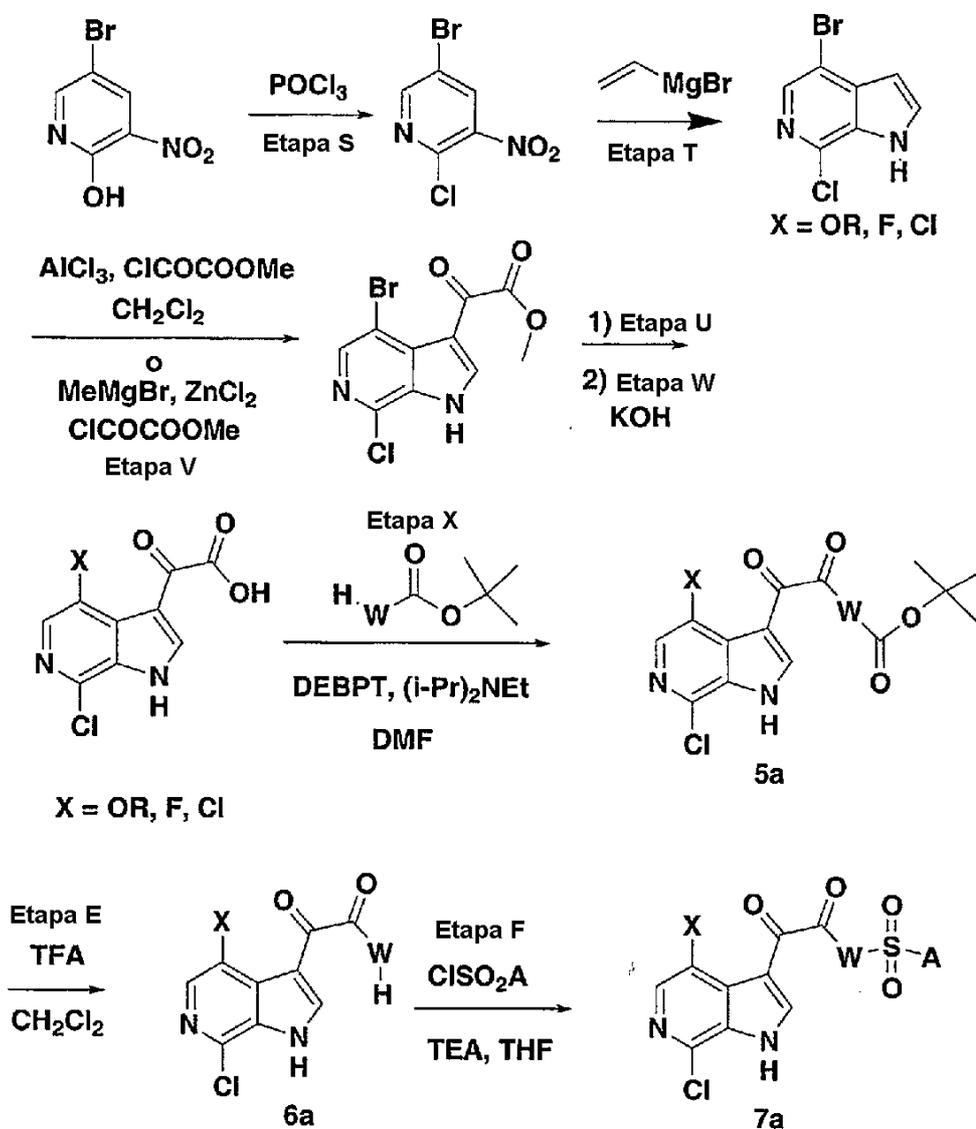
Esquema 4



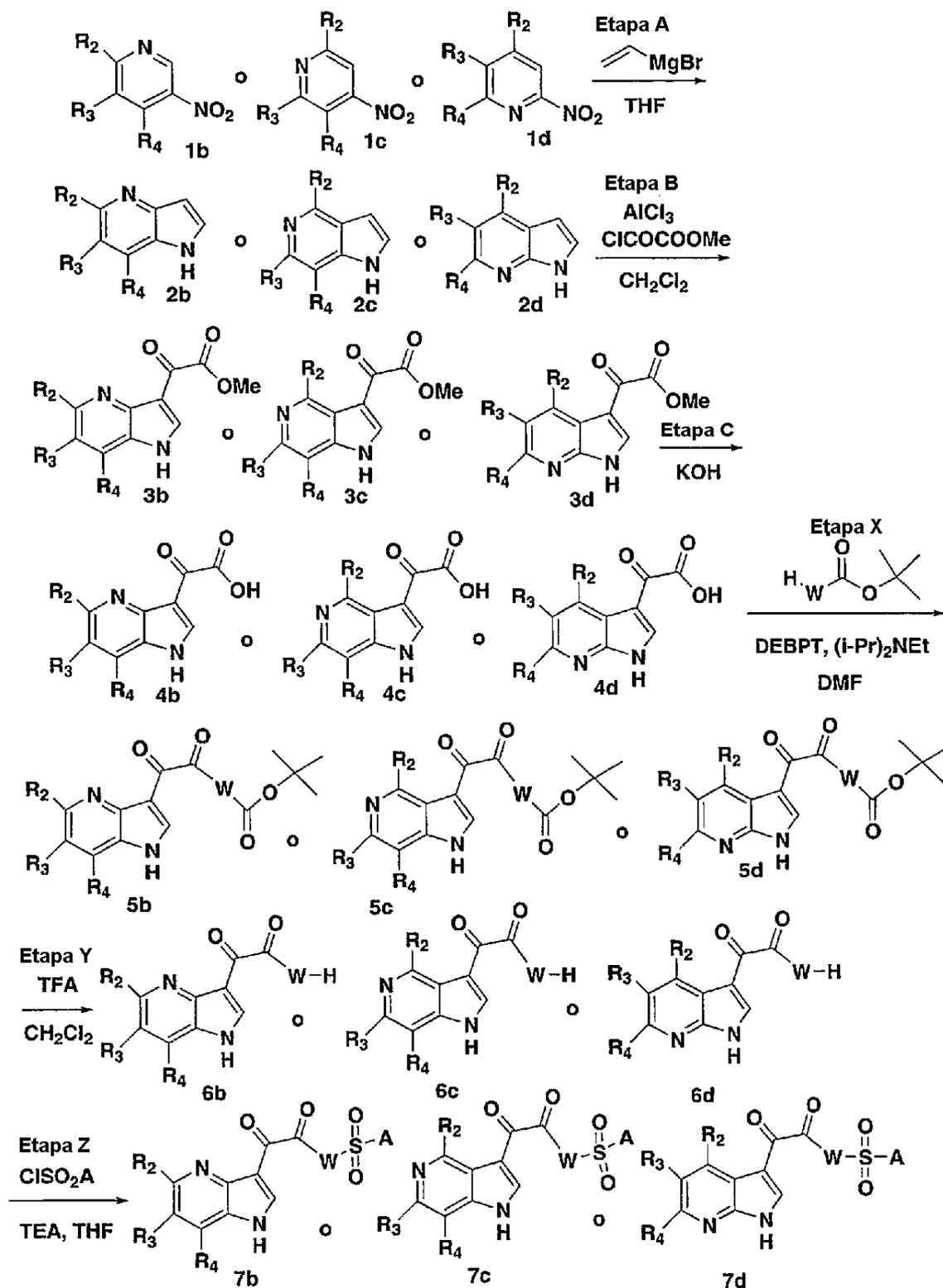
Esquema 5



Esquema 6



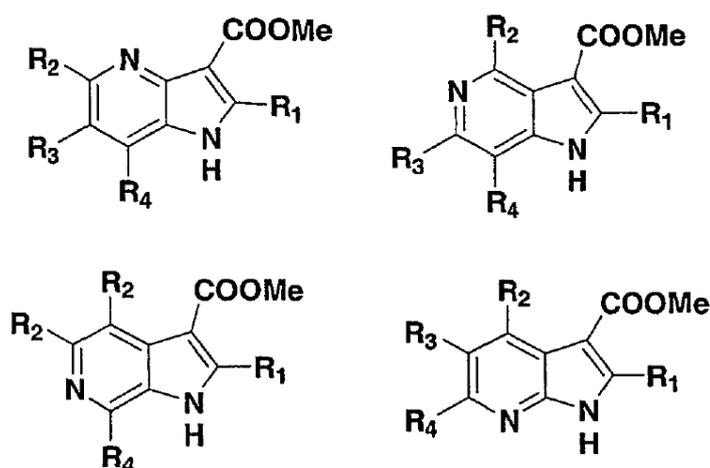
Esquema 7



El esquema 7 muestra la síntesis de los derivados de 4-azaindol 2b-7b, los derivados de 5-azaindol 2c-7c, y los derivados de 7-azaindol 2d-7d. Los procedimientos empleados para sintetizar 1b-5b, 1c-5c y 1d-5d son los mismos procedimientos descritos para la síntesis de 1a-5a, según se describe en el esquema 1. Se entiende que, para los objetivos del esquema 7, se emplea 1b para sintetizar 2b-5b, 1c proporciona 2c-5c, y 1d proporciona 2d-5d.

5 Los compuestos en los que existe un único carbonilo entre el azaindol y el grupo W pueden prepararse según el procedimiento de Kelarev, V.I., Gasanov, S.Sh., Karakhanov, R.A., Polivin, Yu.N., Kuatbekova, K.P., Panina, M.E., Zh. Org. Khim, 1992, 28(12), 2561-2568. En este procedimiento los azaindoles se hacen reaccionar con cloruro de tricloroacetilo en piridina, y después con KOH en metanol para proporcionar los 3-carbometoxiazaindoles mostrados en el esquema 3, que después pueden hidrolizarse al ácido y llevarse a través de la secuencia mostrada en el esquema para proporcionar los compuestos de fórmula I, en la que un único carbonilo enlaza el resto azaindol y el grupo W.

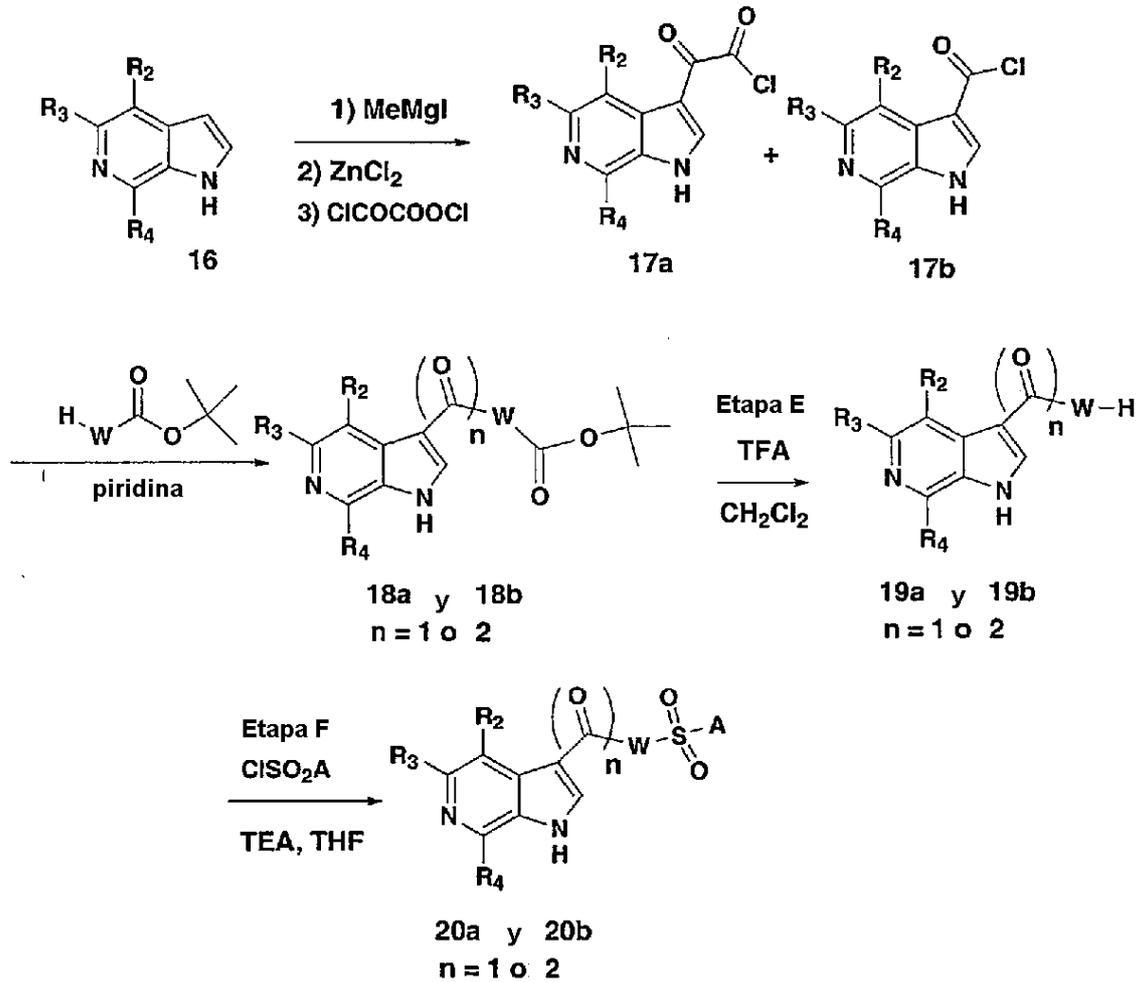
Esquema 8



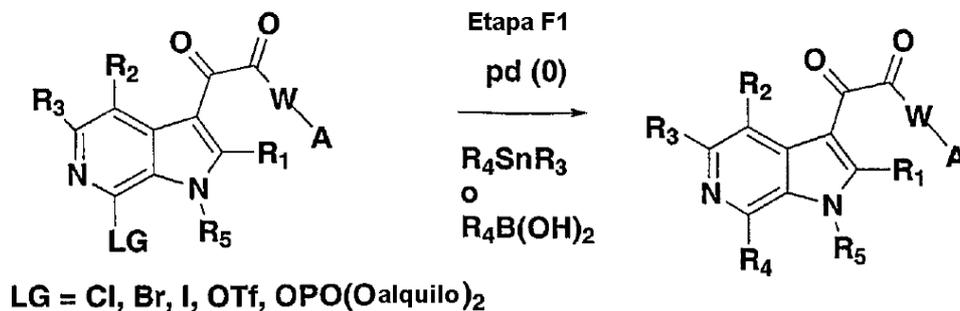
10 Un procedimiento alternativo para realizar la secuencia indicada en las etapas B-D (mostradas en el esquema 9) implica tratar un azaindol, tal como 16, obtenido mediante procedimientos descritos en la bibliografía o de fuentes comerciales, con MeMgI y ZnCl<sub>2</sub>, seguido de la adición de ClCOCOCl (cloruro de oxalilo) en THF o Et<sub>2</sub>O para producir una mezcla de cloruro de glioxilo de azaindol, 17a, y un cloruro de acilo de azaindol, 17b. La mezcla

15 de compuestos, 18a y 18b, en los que uno o dos grupos carbonilo enlazan el azaindol y el grupo W. Una separación por procedimientos cromatográficos que son muy conocidos en la técnica proporciona 18a y 18b puros. La conversión de 18a y 18b en 20a y 20b puede realizarse siguiendo las etapas E y F. Esta secuencia se resume en el siguiente esquema 9.

Esquema 9



Esquema 15

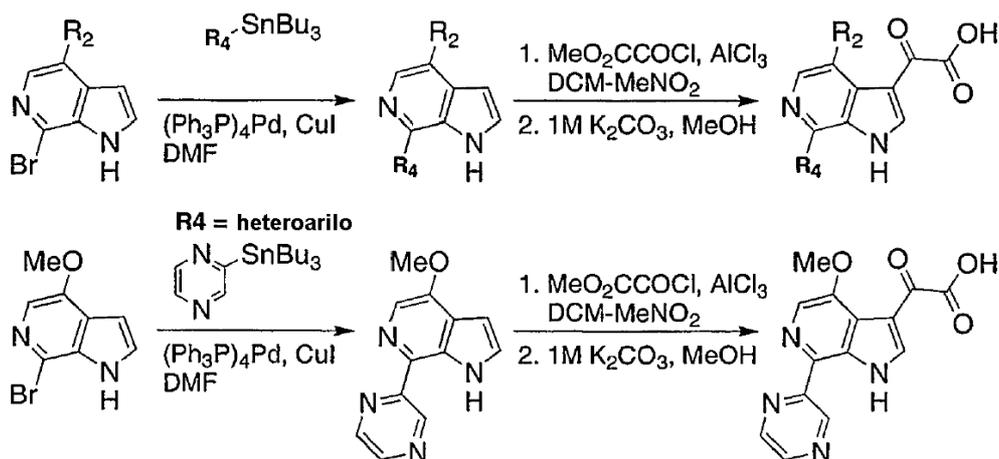


**Etapa F**

5 Tal como se muestra arriba en el esquema 15, etapa F1, los azaindoles sustituidos que contienen un cloruro, bromuro, yoduro, triflato, o fosfonato se someten a reacciones de acoplamiento con un boronato (reacciones de tipo Suzuki) o un estanano (acoplamiento de tipo Stille) para proporcionar indoles o azaindoles sustituidos. Este tipo de acoplamiento, tal como se mencionó previamente, también puede utilizarse para funcionalizar haluros de vinilo, triflatos o fosfonatos para añadir grupos D o A o precursores. Los estananos y boronatos se preparan mediante

procedimientos de la bibliografía convencionales o según se describe en la sección experimental de esta solicitud. Los indoles, azaindoles, o alquenos sustituidos pueden someterse a un acoplamiento mediado por metales para proporcionar los compuestos de fórmula I, en la que R<sub>4</sub> es arilo, heteroarilo, o heterocíclico, por ejemplo. Los intermedios de indol o azaindol (halógenos, triflatos, fosfonatos) pueden someterse a un acoplamiento de tipo Stille con heteroarilestananos, tal como se muestra en el esquema 15, con los correspondientes reactivos de vinilo, según se ha descrito en esquemas anteriores. Las condiciones para esta reacción son muy conocidas en la técnica y a continuación se ofrecen tres ejemplos de referencias: a) Farina, V., Roth, G.P., Recent advances in the Stille reaction, *Adv. Met.-Org. Chem.*, 1996, 5, 1-53. b) Farina, V., Krishnamurthy, V., Scott, W.J., *The Stille reaction*, *Org. React.* (N.Y.), 1997, 50, 1-652. y c) Stille, J.K., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1986, 25, 508-524. Otras referencias para las condiciones de acoplamiento generales también se encuentran en la referencia de Richard C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2ª ed. 1999, John Wiley and Sons, Nueva York. Todas estas referencias proporcionan numerosas condiciones a disposición de los expertos en la técnica, además de los ejemplos específicos proporcionados en el esquema 15 y en las realizaciones específicas. Se reconocerá que un estano de indol también puede acoplarse a un haluro o triflato de arilo o heterocíclico para construir los compuestos de fórmula I. También puede emplearse un acoplamiento de Suzuki (Norio Miyaura y Akio Suzuki, *Chem. Rev.*, 1995, 95, 2457) entre un intermedio de triflato, bromo, o cloroazaindol y un boronato adecuado, y en esta solicitud aparecen algunos ejemplos específicos. También pueden realizarse acoplamientos catalizados por paladio de estanos y boronatos entre intermedios de haloazaindol o indol o haluros de vinilo o triflatos de vinilo o sustratos de vinilo similares, y se han utilizado ampliamente para esta invención. Los procedimientos preferidos para acoplar un cloro o bromoazaindol o un haluro de vinilo y un estano emplean dioxano, en cantidades estequiométricas o en exceso del reactivo de estaño (hasta 5 equivalentes), de 0,1 a 1 eq. de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en dioxano, calentado durante 5 a 15 h de 110 °C a 120 °C. Pueden emplearse otros disolventes, tales como DMF, THF, tolueno, o benceno. Otro procedimiento adecuado para acoplar un haloindol o azaindol con un tributilheteroarilo adecuado u otro estano emplea habitualmente un ligero exceso (1,1 eq.) hasta varios equivalentes del estano, 0,1 eq. de CuI, 0,1 equivalentes de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), todos los cuales habitualmente están disueltos en DMF seca (aproximadamente 5 mmol de haluro por 25 ml de DMF, pero esta concentración puede reducirse para reacciones más lentas, o aumentarse si la solubilidad es importante). La reacción habitualmente se calienta a una temperatura elevada de aproximadamente 90 °C, y la reacción habitualmente se realiza en un recipiente de reacción sellado o un tubo sellado. Cuando la reacción se completa, habitualmente se deja enfriar, se filtra a través de cartuchos de ácido metansulfónico SCX con MeOH para eliminar el óxido de trifenilfosfina, y después se purifica mediante procedimientos de cristalización o cromatográficos convencionales. Los ejemplos de la utilidad de estas condiciones se muestran en el siguiente Z.

Esquema Z



Como alternativa, el acoplamiento de tipo Stille entre un estano (aproximadamente 1,1 eq.) y un haluro de vinilo, heteroarilo, o arilo, puede avanzar mejor utilizando  $\text{bvPd}2(\text{dba})3$  (de 0,05 a 0,1 eq.) como catalizador, y tri-2-furilfosfina (aproximadamente 0,25 eq.) como el ligando añadido. La reacción habitualmente se calienta en THF o dioxano a una temperatura entre 70 °C y 90 °C. Los procedimientos preferidos para el acoplamiento de Suzuki de un cloroazaindol y un boronato emplean DMF:agua 1:1 como disolvente, 2 equivalentes de carbonato de potasio como base estequiométrica o en exceso del reactivo de boro (hasta 5 equivalentes), de 0,1 a 1 eq. de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), calentándose durante 5 a 15 h de 110 °C a 120 °C. A veces se emplea menos agua. Otra condición útil para acoplar un ácido heteroaril- o arilborónico con una cantidad estequiométrica de triflato o haluro de vinilo utiliza DME como disolvente (aproximadamente 33 mmol de haluro por 3 ml de DME), aproximadamente 4 eq. de carbonato de sodio 2 M, y 0,05 eq. de  $\text{Pd}2\text{dba}3$ , calentados en un tubo sellado o un

recipiente sellado a 90 °C durante aproximadamente 16 h. Los tiempos de reacción varían según el sustrato. Otro procedimiento útil para el acoplamiento implica el uso del acoplamiento de un bromuro o cloruro de arilo, heteroarilo o vinilcinc acoplado con un haluro de vinilo, arilo o heteroarilo empleando tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) calentado en THF. En la sección experimental se encuentran ejemplos de procedimientos detallados para preparar los reactivos de cinc a partir de los haluros a través de un intercambio de bromuro de litio y después un transmetalación con las condiciones de reacción. Si las condiciones convencionales no sirven, pueden emplearse nuevas condiciones y catalizadores especializados. También puede encontrarse un análisis sobre los detalles, las condiciones y las alternativas para realizar los acoplamientos mediados por metales descritos anteriormente en el libro "Organometallics in Organic Synthesis, A Manual", 2002, 2ª ed. M. Schlosser editor, John Wiley and Sons, West Sussex, Reino Unido, ISBN 0 471 984167.

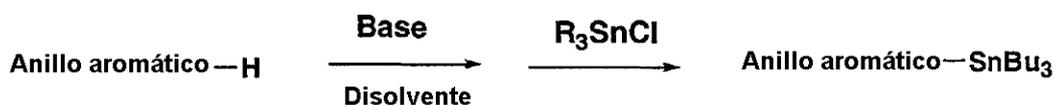
Algunas referencias (y las referencias contenidas en ellas) que describen catalizadores que son útiles para el acoplamiento con cloruros de arilo y heteroarilo son: Littke, A.F., Dai, C., Fu, G.C., J. Am. Chem. Soc., 2000, 122(17), 4020-4028; Varma, R.S., Naicker, K.P., Tetrahedron Lett., 1999, 40(3), 439-442; Wallow, T.I., Novak, B.M., J. Org. Chem., 1994, 59(17), 5034-5037; Buchwald, S., Old, D.W., Wolfe, J.P., Palucki, M., Kamikawa, K., Chieffi, A., Sadighi, J.P., Singer, R.A., Ahman, J., solicitud internacional PCT WO 0002887 2000; Wolfe, J.P., Buchwald, S.L., Angew. Chem., edición internacional, 1999, 38(23), 3415; Wolfe, J.P., Singer, R.A., Yang, B.H., Buchwald, S.L., J. Am. Chem. Soc., 1999, 121(41), 9550-9561; Wolfe, J.P., Buchwald, S.L., Angew. Chem., edición internacional, 1999, 38(16), 2413-2416; Bracher, F., Hildebrand, D., Liebigs Ann. Chem., 1992, 12, 1315-1319; y Bracher, F., Hildebrand, D., Liebigs Ann. Chem., 1993, 8, 837-839.

Como alternativa, el boronato o estano puede formarse sobre el azaindol mediante procedimientos conocidos en la técnica, y el acoplamiento se realiza de manera inversa con halógenos o triflatos basados en arilo o heteroarilo.

Los agentes de boronato o estano conocidos pueden adquirirse en fuentes comerciales o prepararse siguiendo documentos descritos. Otros ejemplos para la preparación de reactivos de estaño o reactivos de boronato están contenidos en la sección experimental y en las referencias 93-95 y 106.

Pueden prepararse nuevos agentes de estano mediante una de las siguientes vías que no deben considerarse como limitantes.

## Esquema de estaño-01

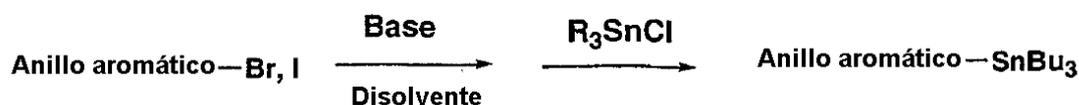


Base = LDA, TMP-Li, n-BuLi, S-BuLi, t-BuLi

Disolvente = THF, éter, DME

R = Me, Bu

## Esquema de estaño-02

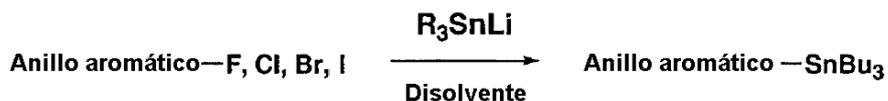


Base = n-BuLi, S-BuLi, t-BuLi

Disolvente = THF, éter, DME

R = Me, Bu

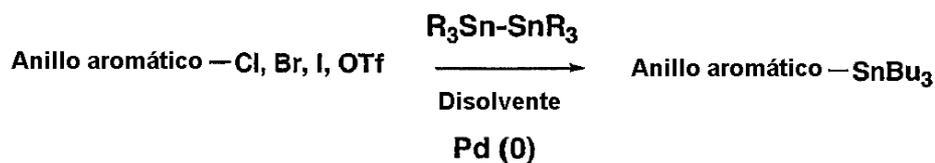
Esquema de estaño-03



Disolvente = THF, éter, DME

R = Me, Bu

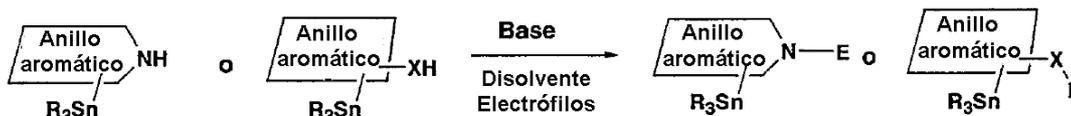
Esquema de estaño-04



5 Disolvente = dioxano, tolueno

R = Me, Bu

Esquema de estaño-05



E = electrófilo = R'-haluro, R'COCl, R'OCOCI, R'R''NCOCl, RSO<sub>2</sub>Cl, R'NCO, R'NSO, R'NCNR''

Disolvente = CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, THF, éter, DMF

10 R = Me, Bu

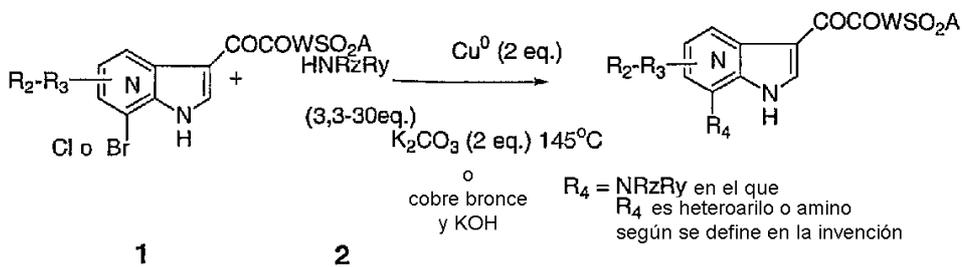
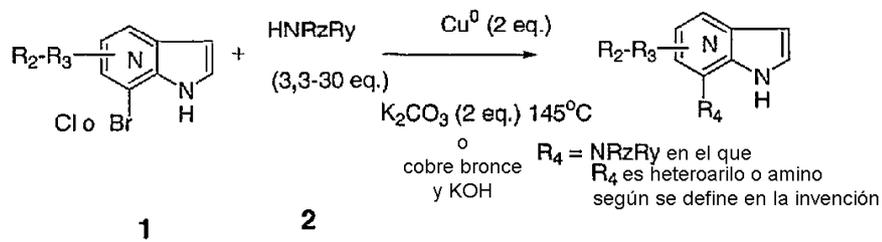
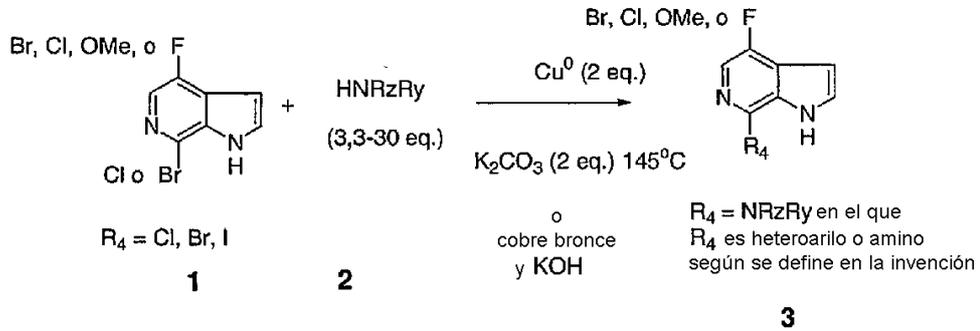
Base = NaH, BuLi, LDA, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, DBU, DMAP, NaHMDS

15 Los reactivos de boronato se preparan como se describe en la referencia 71. La reacción del litio o de reactivos de Grignard con boratos de trialquilo genera boronatos. Como alternativa, los acoplamientos catalizados por paladio de reactivos de alcoxidiboro o alquildiboro con haluros de arilo o heteroarilo pueden proporcionar reactivos de boro para su uso en acoplamientos de tipo Suzuki. Algunos ejemplos de condiciones para el acoplamiento de un haluro con (MeO)BB(OMe)<sub>2</sub> utilizan PdCl<sub>2</sub>(dppf), KOAc, DMSO, a 80 °C hasta que la reacción se completa, seguido por un análisis de TLC o HPLC.

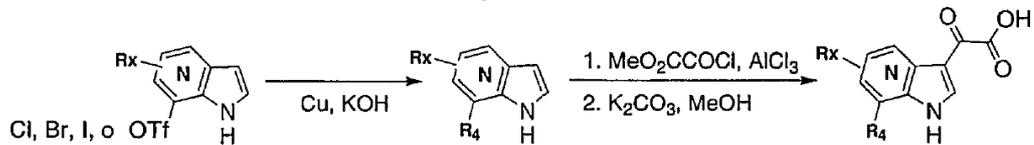
En la siguiente sección experimental se proporcionan ejemplos relacionados.

20 Los procedimientos para la adición directa de reactivos organometálicos de arilo o heteroarilo a heterociclos que contienen alfa-cloro nitrógeno o los N-óxidos de heterociclos que contienen nitrógeno son conocidos y pueden aplicarse a los azaindoles. Algunos ejemplos son Shiotani *et al.*, J. Heterocyclic Chem., 1997, 34(3), 901-907; Fourmigue *et al.*, J. Org. Chem., 1991, 56(16), 4858-4864.

Esquema 12

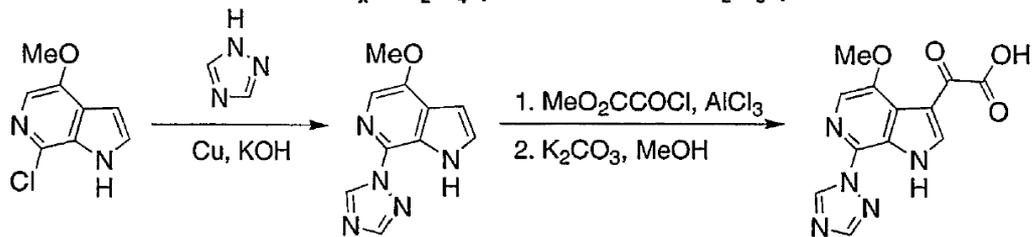


Esquema 13



( $\text{R}_4\text{H}$  es un heteroarilo o amina con N-H libre)

$\text{R}_x = \text{R}_2\text{-R}_4$  para azaindoles o  $\text{R}_2\text{-R}_5$  para indoles



Tal como se muestra en los esquemas 12 y 13, una mezcla del intermedio de haloindol o haloazaindol, 1-2 equivalentes de polvo de cobre, siendo preferido 1 equivalente para la serie de 4-F,6-azaindol, y 2 equivalentes

para la serie de 4-metoxi,6-azaindol; 1-2 equivalentes de carbonato de potasio, siendo preferido 1 equivalente para la serie de 4-F,6-azaindol, y 2 equivalentes para la serie de 4-metoxi,6-azaindol; y 2-30 equivalentes del correspondiente reactivo heterocíclico, siendo preferido 10 equivalentes; se calentó a 135-160 °C durante 4 a 9 horas, siendo preferido 5 horas a 160 °C para la serie de 4-F,6-azaindol y siendo preferido 7 horas a 135 °C para la serie de 4-metoxi,6-azaindol. La mezcla de reacción se enfría hasta la temperatura ambiente y se filtra a través de papel de filtro. El filtrado se diluye con metanol y se purifica mediante HPLC preparativa o gel de sílice. En muchos casos no es necesaria una cromatografía, y el producto puede obtenerse mediante cristalización con metanol.

Como alternativa, la instalación de aminas o heteroarilos N-enlazados puede realizarse calentando de 1 a 40 equivalentes de la amina apropiada y un equivalente del cloruro, bromuro o yoduro de azaindol apropiado con cobre bronce (de 0,1 a 10 equivalentes (preferiblemente con aproximadamente 2 equivalentes), y de 1 a 10 equivalentes de hidróxido de potasio finamente pulverizado (preferiblemente con aproximadamente 2 equivalentes). Pueden emplearse unas temperaturas de 120 °C a 200 °C, siendo preferido en general 140-160 °C. Para los materiales de partida volátiles puede emplearse un reactor sellado. La reacción se emplea de modo más habitual cuando el halógeno que se está desplazando está en la posición 7 de un 6-aza o 4-azaindol, pero el procedimiento puede realizarse con la serie 5-aza o cuando el halógeno está en una posición diferente (posible posición 4-7). Tal como se muestra anteriormente, la reacción puede emplearse sobre azaindoles no sustituidos en la posición 3 o con intermedios que contienen el dicarbonilo o la dicarbonilpiperazinsulfonlurea intacta.

### Química

Todos los datos de la cromatografía líquida (LC) se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS utilizando un detector de UV-vis SPD-10AV, determinándose los datos de la espectrometría de masas (MS) con una plataforma Micromass para LC en el modo de electronebulización.

#### Procedimiento de LC/MS (es decir, identificación del compuesto)

Nota: se emplea una columna A a menos que se indique lo contrario para la preparación de los intermedios o los ejemplos

Columna A: columna YMC ODS-A S7 de 3,0 x 50 mm

Columna B: columna PHX-LUNA C18 de 4,6 x 30 mm

Columna C: columna XTERRA ms C18 de 4,6 x 30 mm

Column D: columna YMC ODS-A C18 de 4,6 x 30 mm

Columna E: columna YMC ODS-A C18 de 4,6 x 33 mm

Columna F: columna YMC C18 S5 de 4,6 x 50 mm

Columna G: columna XTERRA C18 S7 de 3,0 x 50 mm

Gradiente: desde disolvente A al 100%/disolvente B al 0% hasta disolvente A al 0%/disolvente B al 100%,  $R_t$  en min.

Tiempo de gradiente: 2 minutos

Tiempo de mantenimiento: 1 minuto

Caudal: 5 ml/min

Longitud de onda del detector: 220 nm

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%

Los compuestos purificados mediante HPLC preparativa se diluyeron en MeOH (1,2 ml) y se purificaron siguiendo los siguientes procedimientos en un sistema de HPLC preparativa automática Shimadzu LC-10A o sobre un sistema de HPLC preparativa automática Shimadzu LC-8A con la misma longitud de onda del detector (SPD-10AV UV-VIS) y sistemas disolventes (A y B) que lo anterior.

#### Procedimiento de HLPC preparativa (es decir, purificación del compuesto)

Procedimiento de purificación: gradiente inicial (B al 40%, A al 60%) aumentando hasta un gradiente final (B al 100%, A al 0%) a lo largo de 20 minutos, mantenimiento 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 C18 S5 de 20 x 100 mm

Longitud de onda del detector: 220 nm

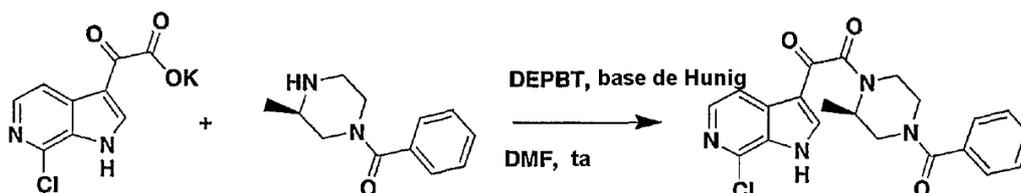
## 5 Procedimientos generales y de ejemplos extraídos de aplicaciones análogas de oxoacetilpiperazinamida

Los procedimientos descritos en las referencias 93-95 y 106 son ejemplos de procedimientos aplicables para sintetizar los compuestos de fórmula I en esta solicitud y los utilizados para su síntesis. Las siguientes líneas directrices son ilustrativas pero no limitantes.

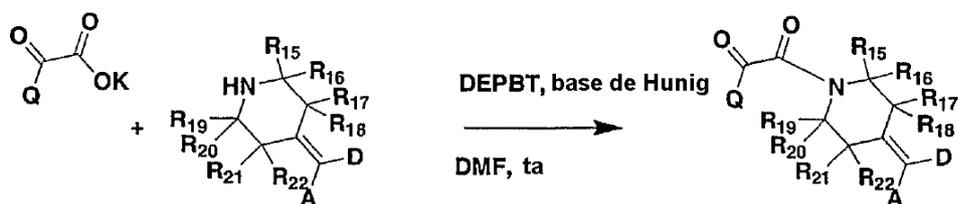
Pueden utilizarse los procedimientos de Bartoli generales (bromuro de vinilmagnesio) para preparar los indoles o azaindoles funcionalizados descritos en las solicitudes para preparar nuevos indoles o azaindoles a partir de los nitroaromáticos o heteroaromáticos apropiados para esta solicitud. Por ejemplo, en el documento PCT/US02/00455 (PCT WO 02/062423), el procedimiento general para preparar el intermedio 2a (7-cloro-6-azaindol) a partir de 2-cloro-3-nitropiridina puede considerarse un procedimiento general que ilustra las condiciones que pueden utilizarse para preparar los azaindoles para esta solicitud. Esto debería ser obvio, puesto que es necesaria la misma clase de intermedios en ambas invenciones. De modo similar, el procedimiento general de la misma solicitud para preparar el intermedio 3a, (7-cloro-6-azaindol-3-il)oxoacetato de metilo, proporciona los detalles experimentales para realizar la etapa B de los esquemas 1-7 en esta solicitud. De modo similar, el procedimiento general de la misma solicitud para preparar el intermedio 4a ((7-cloro-6-azaindol-3-il)oxoacetato de potasio) proporciona un ejemplo del procedimiento general para hidrolizar ésteres oxoacéticos (etapa C de los esquemas 1-1c, 3-7). Los procedimientos generales para realizar las mismas etapas en la serie del indol se proporcionan en las referencias 93 y 95. Un ejemplo de la preparación con una reacción de Bartoli de un indol funcionalizado aparece en la preparación del intermedio 1 del documento PCT/US01/20300 (patente de EEUU 6.573.262), en el que se describe la preparación de 4-fluoro-7-bromoazaindol a partir de 2-fluoro-5-bromonitrobenzoceno. Posteriores procedimientos para la preparación de los intermedios 2 y 3 describen procedimientos para añadir el oxoacetato de alquilo y después para la hidrólisis del éster para proporcionar la sal carboxilato y después el ácido carboxílico después de una acidificación. Así, la química descrita en las solicitudes previas incorporadas para preparar los intermedios de azaindol e indol es obviamente aplicable, puesto que los compuestos deseados son los mismos.

Los procedimientos para realizar el acoplamiento de los ácidos indol o azaindolo oxoacéticos con piperazinamidas se describen en las referencias 93-95 y 106. Estos también pueden utilizarse como procedimientos para preparar las piperazinsulfonilureas de esta invención, tomando los procedimientos experimentales y utilizando una piperazinsulfonilurea o piperazina protegida con mon en lugar de la piperazinamida. Esto es posible porque ambos grupos tienen una amina libre con una actividad relativamente similar, y puesto que las otras porciones de la piperazinbenzamida y la piperizinsulfonilurea son relativamente no reactivas con muchas condiciones, pueden ser instaladas de modo similar. Por ejemplo, la preparación del intermedio 4 del documento PCT/US01/20300 y la preparación del intermedio 5a del documento PCT/US02/00455 describen acoplamientos de una piperazinbenzamida o metilpiperazinbenzamida con un ácido indol o azaindolo oxoacético o sal carboxilato, respectivamente (el ácido o la sal se puede utilizar de modo intercambiable). Estos mismos procedimientos pueden utilizarse directamente para la preparación de los compuestos de esta invención, empleando las piperazinsulfonilureas deseadas en lugar de las piperazinamidas utilizadas.

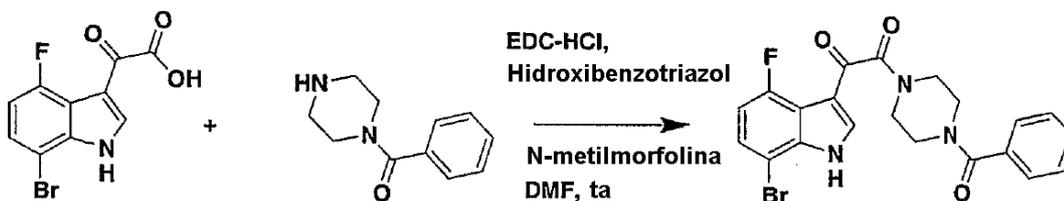
40 La preparación del intermedio 5a del documento PCT/US02/00455



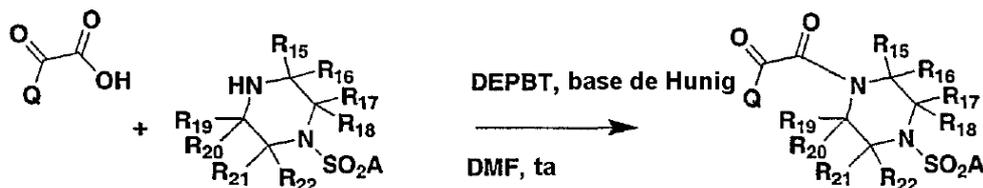
puede utilizarse como procedimiento para



La preparación del intermedio 4 del documento PCT/US01/20300



puede utilizarse como procedimiento para

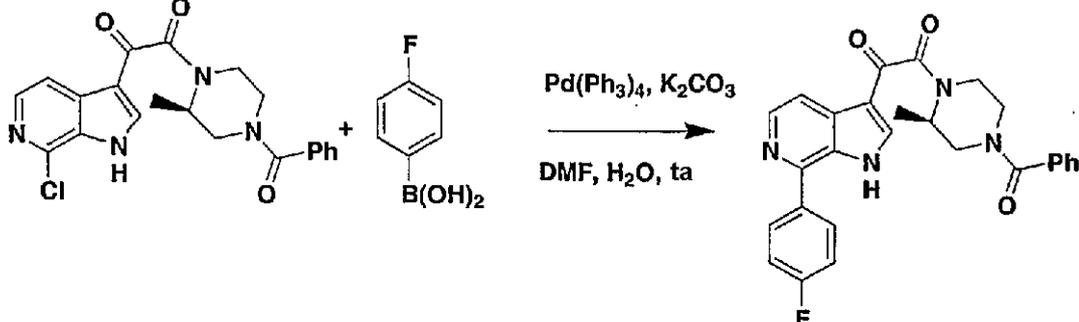


5 Tras haber sido unidos a través de un enlace amida similar, los restos piperazinbenzamidias y piperazinsulfonilurea son relativamente inertes y, así, las condiciones de reacción utilizadas para funcionalizar indoles o azaindoles en presencia de piperazinbenzamidias son útiles para realizar las mismas transformaciones en presencia de las piperazinsulfonilureas. Así, los procedimientos y las transformaciones descritas en las referencias 93-95 y 106 que incluyen los procedimientos experimentales que describen procedimientos para funcionalizar el resto indol o azaindol en la serie de la piperazinamida son generalmente aplicables para la construcción y la funcionalización de las piperazinsulfonil de esta invención. Estas mismas solicitudes describen procedimientos generales y preparaciones específicas para obtener los reactivos de estano y ácido borónico utilizados para sintetizar los compuestos de fórmula I.

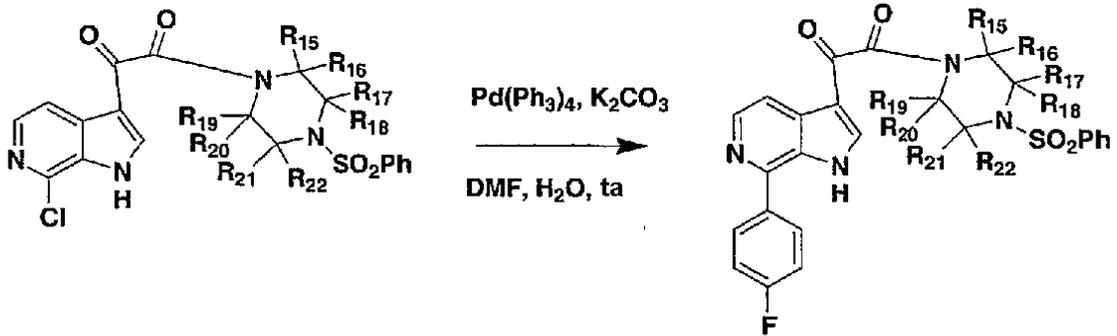
Preparación del ejemplo 1 del documento PCT/US02/00455

El típico procedimiento de acoplamiento de boro/paladio

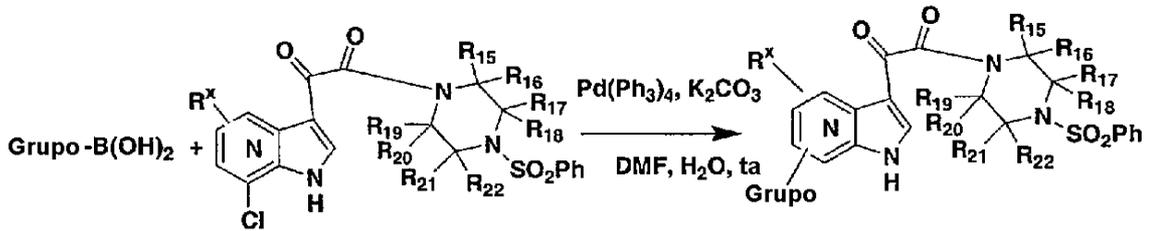
15



puede utilizarse como un procedimiento para



o incluso como un procedimiento para



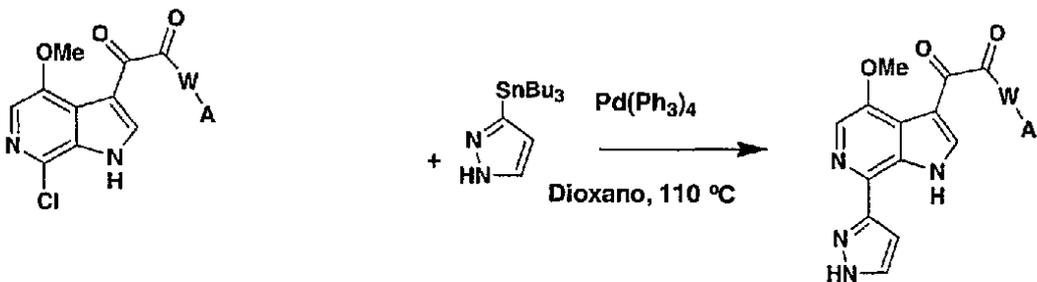
indol o azaindol funcionalizado

en el que R<sup>x</sup> es como se describe para el esquema 7

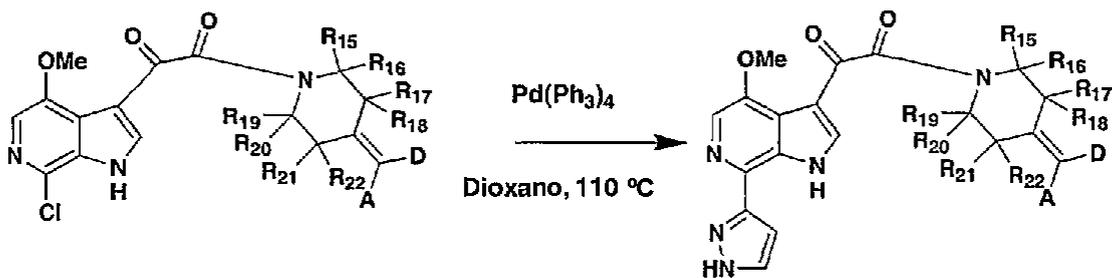
Preparación del ejemplo 39 del documento PCT/US02/00455

5

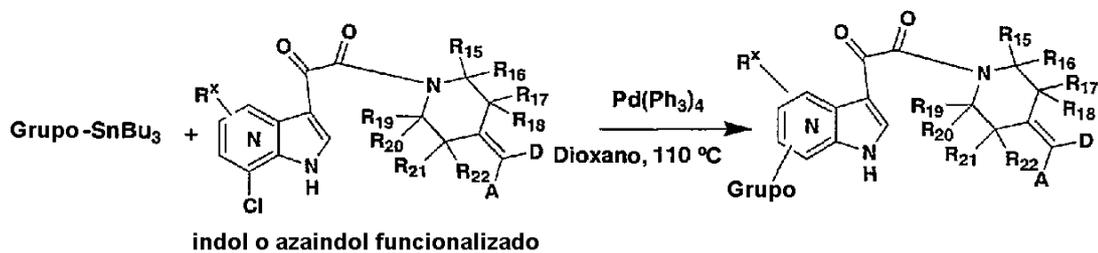
Un ejemplo del típico procedimiento de acoplamiento de estano/paladio



puede utilizarse como un procedimiento para



o incluso como un procedimiento para

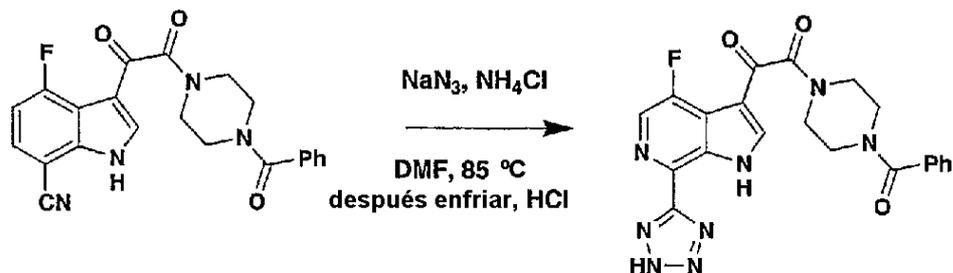


en el que R<sup>x</sup> es como se describe para el esquema 7

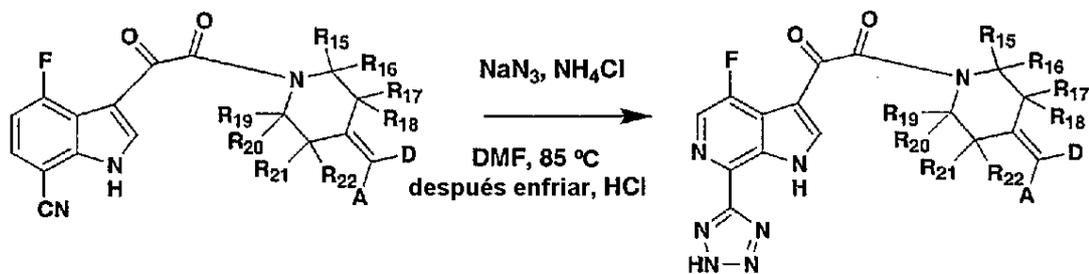
Preparación del ejemplo 20 del documento PCT/US01/20300

Un ejemplo para demostrar cómo los procedimientos de funcionalización de oxoacetilpiperazinbenzamidias pueden utilizarse para realizar transformaciones similares en los correspondiente piperidinalquenos

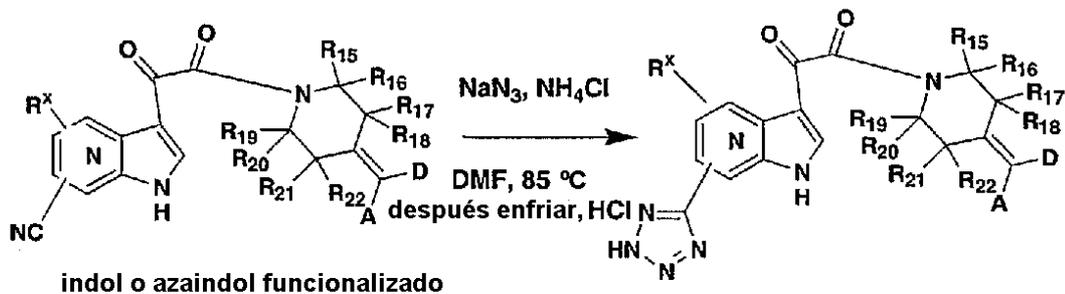
5



puede utilizarse como un procedimiento para



o incluso como un procedimiento para



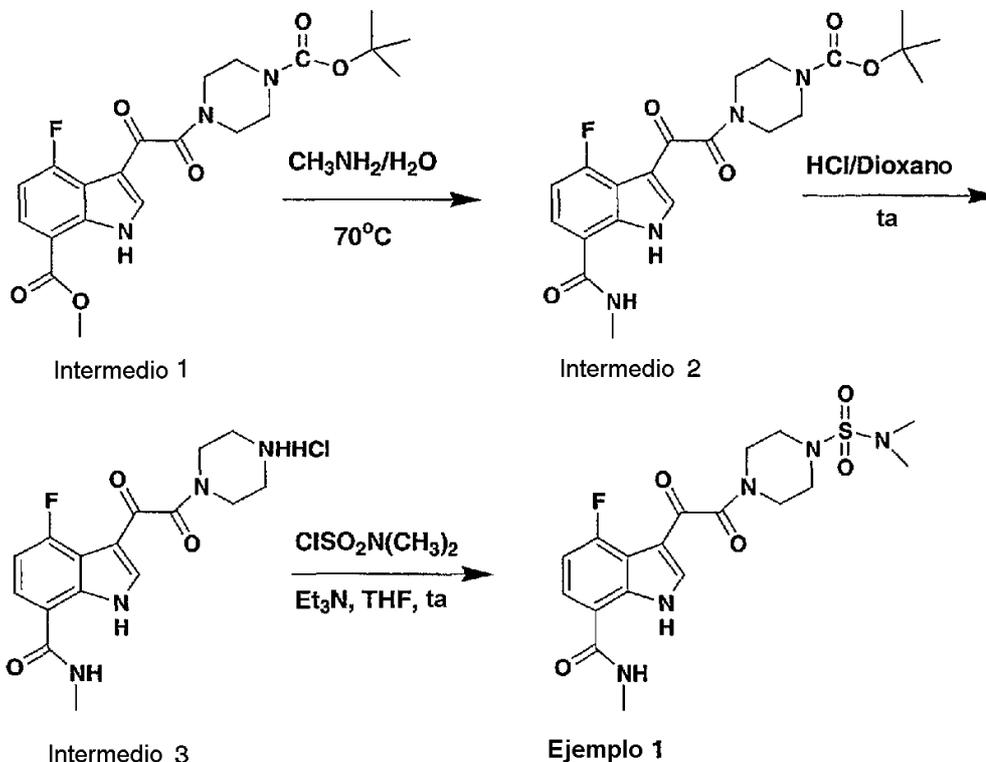
en el que R<sup>x</sup> es como se describe para el esquema 7

#### Preparación de los intermedios y ejemplos

10 Todos los materiales de partida, a menos que se indique lo contrario, pueden obtenerse de fuentes comerciales. Se

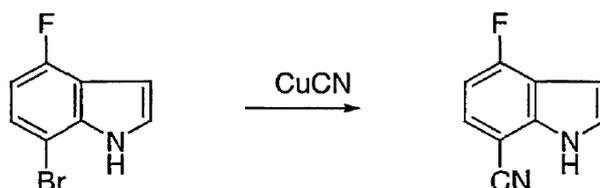
proporcionan procedimientos para la preparación de intermedios.

### Ejemplo 1



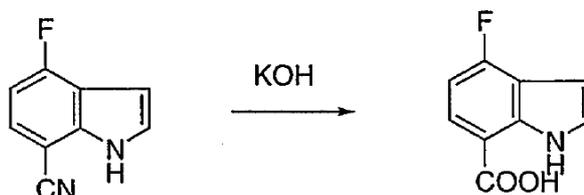
**Preparación del intermedio 1.** El intermedio 1 se preparó según los procedimientos descritos por Wallace, O.B. *et al.*, solicitud internacional PCTWO0204440, y se describe en las siguientes etapas A-D.

### 5 ETAPA A



Una mezcla de 4-fluoro-7-bromoindol (600 mg, 2,8 mmol) y  $\text{CuCN}$  (1,004 g, 11,2 mmol) en DMF (4 ml) se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió sobre una disolución de amoníaco en MeOH (30 ml, sat.) y el residuo se retiró mediante filtración. El filtrado se añadió a una mezcla de agua (20 ml)/amoníaco (20 ml, sat. ac.) y se extrajo con EtOAc/éter (1/1) hasta que un análisis de TLC mostró que no había producto en la fase acuosa. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (2 x 200 ml) y agua (200 ml), y se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ); una evaporación al vacío produjo 4-fluoro-7-cianoindol como un sólido de color amarillo tostado (310 mg, 69%).

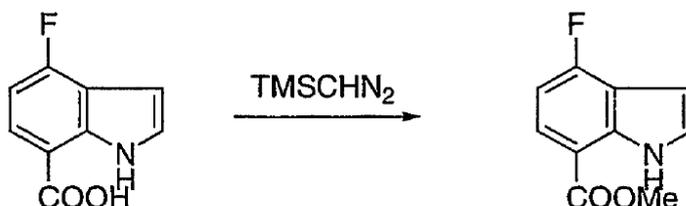
### ETAPA B



A una disolución de  $\text{KOH}$  (13,04 g, 0,232 mol) en  $\text{H}_2\text{O}$  al 14%/EtOH (50 ml) se le añadió 4-fluoro-7-cianoindol (900

mg, 5,60 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 12 horas, se enfrió lentamente hasta la temperatura ambiente, y se concentró al vacío hasta aproximadamente 30 ml. El residuo se acidificó hasta pH 2 con HCl (aproximadamente 5,5 N ac.). El precipitado se filtró, se lavó con un exceso de agua, y se secó a un vacío elevado para producir 4-fluoro-7-carboxiindol como un sólido blanco (conversión del 100%). El material se utilizó sin más purificación.

### ETAPA C



A una suspensión de 4-fluoro-7-carboxiindol en una mezcla de MeOH (18 ml)/PhH (62 ml) se le añadió (trimetilsilil)diazometano (8,8 ml, 17,6 mmol, 2 M en hexano). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se extinguió con un exceso de ácido acético y se evaporó al vacío. El material oleoso bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida utilizando un gradiente de elución (desde hexano hasta EtOAc al 10%/hexano) para producir 4-fluoro-7-carbometoxiindol como un sólido blanco (1,04 g, 83% en dos etapas).

### ETAPA D

Se añadió cloruro de oxalilo (1,2 eq.) gota a gota a una disolución de 4-fluoro-7-carbometoxiindol (1 eq.) preparado como se describió anteriormente, en THF seco a 0 °C. Después de 5 min, el baño de enfriamiento se retiró y se dejó que la reacción se calentase hasta la temperatura ambiente hasta que se determinó que se había completado mediante LCMS. La mezcla después se concentró a presión reducida para proporcionar el cloruro de oxoacetilo bruto. Se añadió trietilamina (8,88 mmol, 1,23 ml) y 1-Boc-piperazina (7,4 mmol, 1,38 g) a una disolución de cloruro de 3-oxoacetilo de 4-fluoro-7-carbometoxiindol bruto (7,4 mmol) en THF (70 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) y después la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio para producir un intermedio 1 bruto. Este intermedio 1 bruto se utilizó sin más purificación en la siguiente etapa. MS (ESI<sup>+</sup>): 333 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Preparación del intermedio 2

Una mezcla del intermedio 1 (1,0 g, 2,3 mmol) y metilamina al 40% en agua (40 ml) se calentó hasta 70 °C en un matraz sellado durante 5 hr. La disolución resultante después se concentró en un evaporador rotatorio y se secó al vacío para producir el intermedio 2 (1,0 g, 99%) que se utilizó en la siguiente etapa sin más purificación. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,12-8,11 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,38-6,29 (m, 1H), 3,72-3,47 (m, 8H), 3,07-3,05 (d, 3H), 1,55 (s, 9H). MS (ESI<sup>+</sup>): 334 (M+H-Boc)<sup>+</sup>.

#### Preparación del intermedio 3

El intermedio 2 (1,0 g, 2,3 mmol) se trató con cloruro de hidrógeno (7 ml, 28 mmol, 4 N en dioxano) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 hr, la mezcla resultante se concentró y se secó al vacío para producir el intermedio 3 (1,0 g, 99%) que se utilizó en la siguiente etapa sin más purificación. MS (ESI<sup>+</sup>): 333 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1

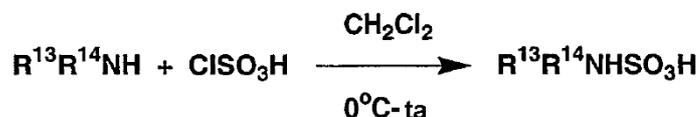
Una disolución de THF (1 ml) del intermedio 3 (50 mg, 0,14 mmol) se trató con trietilamina (39 µl, 0,28 mmol), seguido de cloruro de dimetilsulfamoilo (30 µl, 0,28 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 16 h, y después se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en metanol y se purificó sobre una HPLC preparativa para producir el compuesto del título (16 mg, 27%). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,09 (s, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,43-6,38 (sa, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,31-3,30 (m, 2H), 3,07-3,05 (m, 3H), 2,83 (s, 6H). MS (ESI<sup>+</sup>): 440 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Procedimiento general para la preparación de cloruros de sulfamoilo no disponibles en el mercado

Los cloruros de sulfamoilo se prepararon en dos etapas a partir de aminas disponibles en el mercado siguiendo el procedimiento A o B.

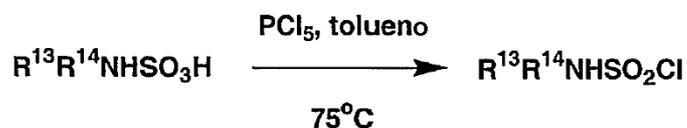
##### Procedimiento A

Etapa 1



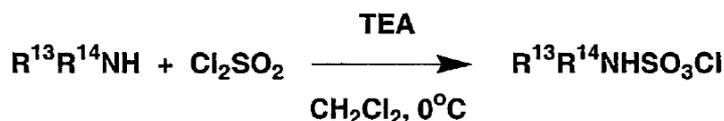
5 La correspondiente amina (3 mmol) se disolvió en cloruro de metileno anhidro (3 ml) y se colocó en un baño de hielo. Se añadió ácido clorosulfónico (1 mmol) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 min. Se retiró el baño de hielo y se continuó la agitación durante 1 h a ta. El ácido sulfámico precipitó como sólidos blancos que se recogieron mediante filtración, se secaron al vacío y se emplearon en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 2



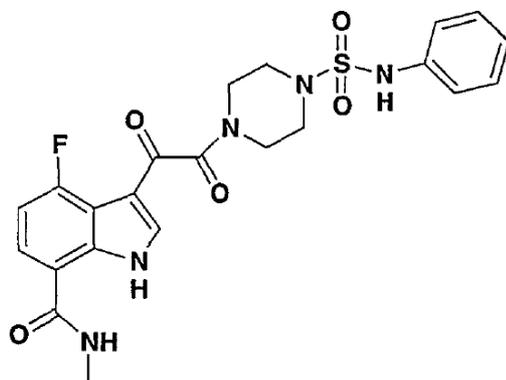
El correspondiente ácido sulfámico de la etapa 1 (1 mmol) se suspendió en tolueno anhidro (1 ml) y la mezcla se calentó a 75 °C durante 2 h. La mezcla homogénea se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron al vacío y el cloruro de sulfamoilo se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

10 Se prepararon los siguientes cloruros de sulfamoilo siguiendo en el procedimiento A: cloruro de fenilsulfamoilo, cloruro de metilsulfamoilo.

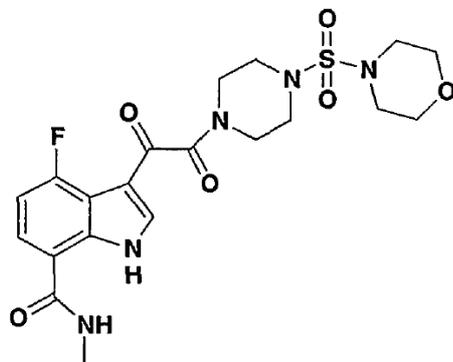
Procedimiento B

15 Se disolvió la correspondiente amina (10 mmol) en cloruro de metileno anhidro (20 ml) y se trató con trietilamina (10 mmol). La mezcla se colocó en un baño de hielo y se añadió cloruro de sulfonilo (20 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, y después a ta durante 1 h. Se empleó una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio (50 ml) para extinguir la reacción, y las fases orgánicas se extrajeron con cloruro de metileno (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El cloruro de sulfamoilo se empleó sin más purificación.

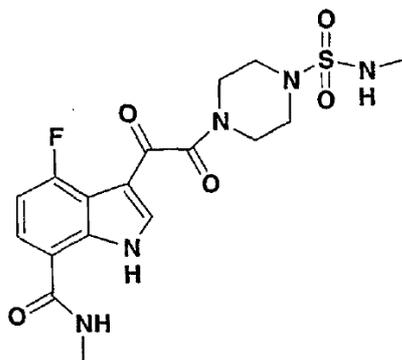
Se prepararon los siguientes cloruros de sulfamoilo siguiendo el procedimiento B: cloruro de morfolinossulfamoilo.

20 **Ejemplo 2**

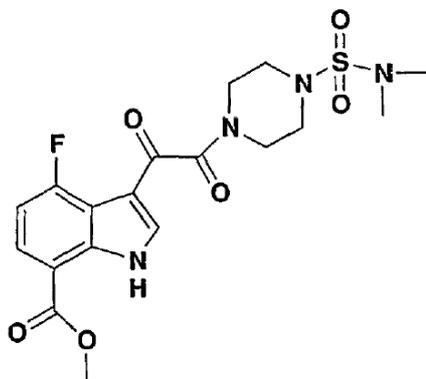
El ejemplo 2 se preparó a partir del intermedio 3 siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando cloruro de fenilsulfamoilo. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8,11 (s, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,30-7,21 (m, 3H), 7,10-7,09 (m, 1H), 7,03-6,97 (m, 1H), 3,0 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,96 (s, 3H). MS (ESI $^+$ ): 488 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 3**

El ejemplo 3 se preparó a partir del intermedio 3 siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando cloruro de morfolinosulfamoilo. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,12 (d, 1H,  $J = 3,0$  Hz), 7,44 -7,40 (m, 1H), 7,01- 6,95 (m, 1H), 6,34 (sa, 1H), 3,84-3,81 (m, 2H), 3,74-3,71 (m, 4H), 3,61-3,58 (m, 2H), 3,40-3,33 (m, 4H), 3,25-3,22 (m, 4H), 3,06 (d, 3H,  $J = 3$  Hz). MS (ESI $^+$ ): 482 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 4**

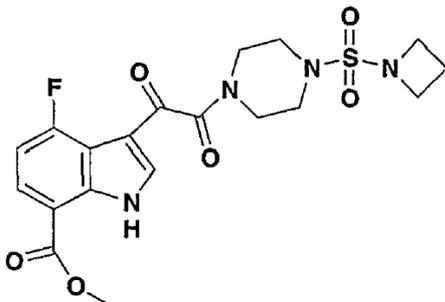
El ejemplo 4 se preparó a partir del intermedio 3 siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando cloruro de metilsulfamoilo y acetonitrilo como disolvente en lugar de cloruro de metileno. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8,20 (s, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 3,86-3,84 (m, 2H), 3,61-3,59 (m, 2H), 3,36-3,32 (m, 2H), 3,24-3,22 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,68 (s, 3H). MS (ESI $^+$ ): 426 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 5**

El intermedio 1 (80 mg, 0,18 mmol) se trató con una disolución de TFA al 20% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se sometió a un evaporador rotatorio, se redisolvió en acetonitrilo (2 ml) y se trató con trietilamina (41  $\mu\text{l}$ , 0,54 mmol) y cloruro de dimetilsulfamoilo (39  $\mu\text{l}$ , 0,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h, después se retiraron los volátiles al vacío y el producto bruto se cromatografió sobre gel de sílice utilizando una disolución de MeOH al 5%/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto del título se reunieron, se concentraron y se purificaron utilizando una HPLC preparativa de fase inversa

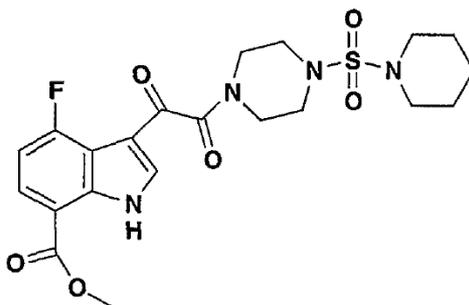
para producir el compuesto del título como un sólido blanco (37 mg, 47%). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,71 (sa, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,82 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,33 (m, 4H), 2,84 (s, 6H). MS ( $\text{ESI}^+$ ): 441 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Ejemplo 6



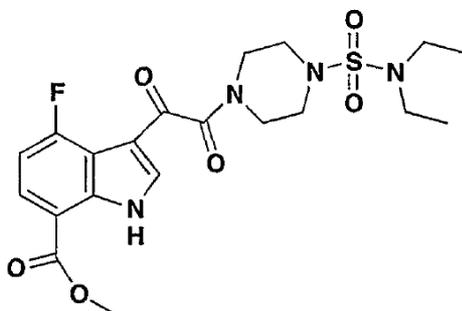
- 5 El ejemplo 6 se preparó a partir del intermedio 1 siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 5 utilizando cloruro de ciclobutilsulfamoilo. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 10,68 (sa, 1H), 8,15-8,11 (m, 1H), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,05-6,98 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,01-3,28 (m, 12H), 2,27-2,24 (m, 2H). LC/MS: ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  ( $\text{m}+\text{H}$ ) $^+$  = 453,  $R_t$  = 1,24 min.

#### Ejemplo 7

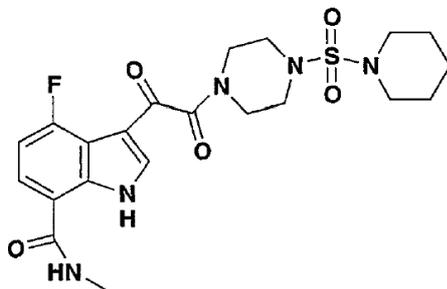


- 10 El ejemplo 7 se preparó a partir del intermedio 1 siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 5 utilizando cloruro de piperidinsulfamoilo. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 10,68 (sa, 1H), 8,14-8,13 (m, 1H), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,04-7,00 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,88-3,21 (m, 12H), 1,62-1,55 (m, 6H). LC/MS: ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  ( $\text{m}+\text{H}$ ) $^+$  = 481,  $R_t$  = 1,40 min.

#### Ejemplo 8

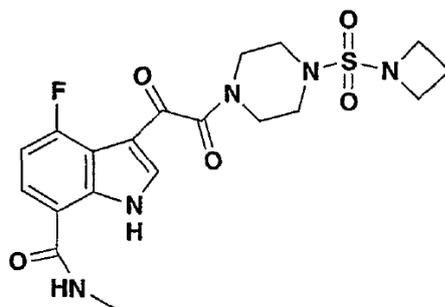


- 15 El ejemplo 8 se preparó a partir del intermedio 1 siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 5 utilizando cloruro de dimetilsulfamoilo. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 10,68 (sa, 1H), 8,13-8,12 (m, 1H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,88-3,26 (m, 12H), 1,20-1,16 (m, 6H). LC/MS: ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  ( $\text{m}+\text{H}$ ) $^+$  = 469,  $R_t$  = 1,36 min.

**Ejemplo 9**

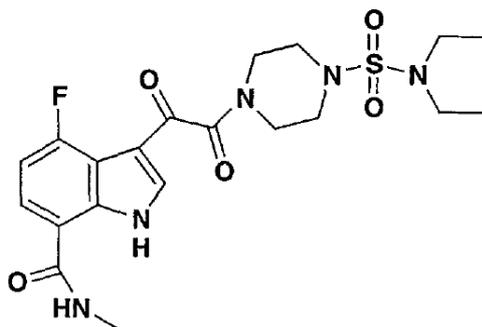
5

El ejemplo 9 se preparó a partir del intermedio 3 siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando cloruro de piperidinsulfamoilo. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO): 12,44 (sa, 1H), 8,69-8,68 (m, 1H), 8,06-8,05 (m, 1H), 7,81-7,79 (m, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 3,69-3,10 (m, 12H), 2,86-2,85 (m, 3H), 1,51-1,50 (m, 6H). LC/MS: (ES $^+$ ) m/z (m+H) $^+$  = 480, Rt = 1,32 min.

**Ejemplo 10**

10

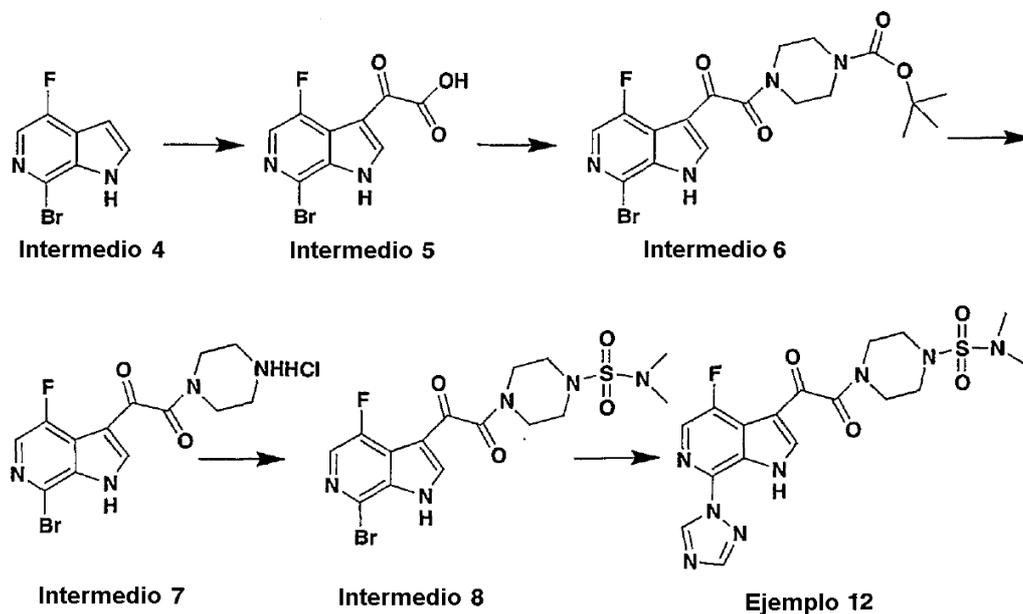
El ejemplo 10 se preparó a partir del intermedio 3 siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando cloruro de ciclobutilsulfamoilo. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO): 12,44 (sa, 1H), 8,69-8,68 (m, 1H), 8,06-8,05 (m, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 3,83-3,10 (m, 12H), 2,86-2,85 (m, 3H), 2,20-2,16 (m, 2H). LC/MS: (ES $^+$ ) m/z (m+H) $^+$  = 452, Rt = 1,12 min.

**Ejemplo 11**

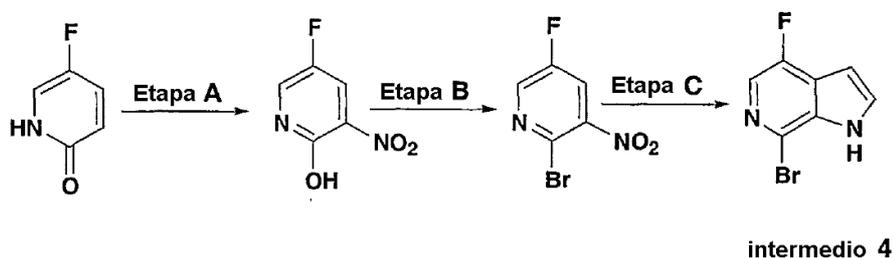
15

El ejemplo 11 se preparó a partir del intermedio 3 siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando cloruro de dimetilsulfamoilo. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO): 12,44 (sa, 1H), 8,69-8,68 (m, 1H), 8,06-8,05 (m, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 3,70-3,00 (m, 12H), 2,86-2,85 (m, 3H), 1,10-1,08 (m, 6H). LC/MS: (ES $^+$ ) m/z (m+H) $^+$  = 468, Rt = 1,25 min.

## Ejemplo 12



## Preparación del intermedio 4



El intermedio 4, 4-fluoro-7-bromo-6-azaindol, se preparó según el siguiente esquema:

- 5
- HNO<sub>3</sub> humeante, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>;
  - POBr<sub>3</sub>/DMF, 100 °C;
  - bromuro de vinilmagnesio, THF, -78 °C a -20 °C

El intermedio 4 se aisló como un sólido marronáceo. MS m/z: (M+H)<sup>+</sup> calc. para C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>BrFN<sub>2</sub>: 214,96, encontrado 214,97. Tiempo de retención de HPLC: 1,28 minutos (columna G).

## Preparación del intermedio 5

- 10
- A una disolución de cloruro de 1-etil-3-metilimidazolio (2,7 g, 18,6 mmol) y cloruro de aluminio (7,5 g, 55,8 mmol) se le añadió el intermedio 4 (2,0 g, 9,3 mmol), seguido de la adición lenta de etiloxalilacetato (2,1 g, 18,6 mmol) a temperatura ambiente. La reacción después se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, y se extinguió mediante la adición lenta de agua helada (20 ml). Un sólido de color marrón claro precipitó y se recogió mediante filtración y se secó al aire para proporcionar el intermedio 5 (2,2 g, 82%). LC/MS: (ES<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 289, Rt = 0,85 min.

## 15 Preparación del intermedio 6

- 20
- Una mezcla del intermedio 5 (574 mg, 2,0 mmol), 1-Boc-piperazina (1,1 g, 6,0 mmol), HOBT hidrato (612 mg, 4,0 mmol), hidrocloreto de 1-(3-(dimetilamino)propil)-3-etilcarbodiimida (764 mg, 4,0 mmol) y N-metilmorfolina (1,3 ml, 12 mmol) en DMF (15 ml) se agitó durante 30 h a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con agua (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La capa orgánica reunida se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió para producir el intermedio 6 como un polvo blanco (667 mg, 73%). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9,34 (s, 1H), 8,26-8,25 (m, 1H), 8,11-8,10 (m, 1H), 3,74-3,50 (m, 8H), 1,57 (s, 9H). LC/MS: (ES<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 457, Rt = 1,43 min.

**Preparación del intermedio 7**

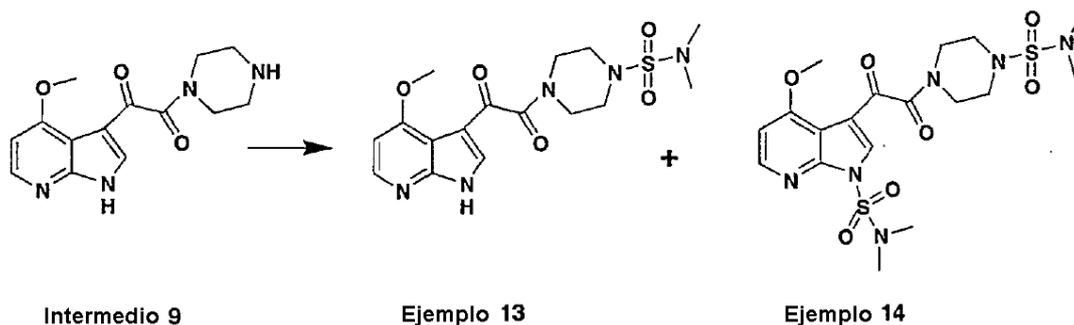
El intermedio 6 (417 mg, 0,92 mmol) se trató con HCl 4 N en dioxano (5 ml, 20 mmol). Después de agitar durante 15 h, la mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio y se secó al vacío. El polvo de color amarillo claro resultante se caracterizó mediante LCMS y se llevó a la siguiente etapa sin purificación. LC/MS: (ES<sup>+</sup>) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 357, Rt = 0,55 min.

**Preparación del intermedio 8**

El intermedio 7 (103 mg, 0,26 mmol) se disolvió en diclorometano (1,5 ml) y se trató con cloruro de dimetilsulfamoilo (56 ul, 0,52 mmol), seguido de trietilamina (100 ul, 0,78 mmol). La reacción se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. El sólido se retiró mediante filtración. El filtrado se concentró y se secó al vacío para proporcionar el intermedio 8 como un sólido amarillo que se utilizó en la siguiente etapa sin más purificación. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9,25 (sa, 1H), 8,26-8,25 (m, 1H), 8,12-8,11 (m, 1H), 3,84-3,31 (m, 8H), 2,85 (s, 6H). LC/MS: (ES<sup>+</sup>) m/z (m+H)<sup>+</sup> = 464, Rt = 1,06 min.

**Preparación del compuesto del ejemplo 12**

Una mezcla del intermedio 8 (53 mg, 0,12 mmol), 1,2,4-triazol (248 mg, 3,5 mmol), polvo de cobre (8 mg, 0,12 mmol) y carbonato de potasio (17 mg, 0,12 mmol) se calentó a 160 °C durante 7 h en un tubo sellado. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de un papel de filtro. El filtrado se diluyó con metanol y se purificó mediante una HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (5,1 mg, 10%). RMN de <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 11,09 (sa, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,32-8,31 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,11-8,10 (m, 1H), 3,85-3,33 (m, 8H), 2,85 (s, 6H). LC/MS: (ES<sup>+</sup>) m/z (m+H)<sup>+</sup> = 451, Rt = 1,12 min.

**Ejemplos 13 y 14**

Los ejemplos 13 y 14 se prepararon a partir del intermedio 9 según se describe en el ejemplo 3 (la síntesis del intermedio 9 se describe en Wang, T. *et al.*, documento PCT WO0162255). El ejemplo 13: RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,33-8,30 (m, 1H), 8,15-8,12 (m, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 4,23 (s, 3H), 4,22-2,83 (m, 7H), 2,84 (s, 6H), 1,42-1,40 (m, 3H). LC/MS: (ES<sup>+</sup>) m/z (m+H)<sup>+</sup> = 410, Rt = 0,87 min. El ejemplo 14: RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,38-8,36 (m, 1H), 8,28-8,23 (m, 1H), 6,81-6,79 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,90-2,85 (m, 7H), 3,07 (s, 6H), 2,85 (s, 6H), 1,42-1,40 (m, 3H). LC/MS: (ES<sup>+</sup>) m/z (m+H)<sup>+</sup> = 517. Rt = 1,30 min.

**Biología**

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

Los materiales y procedimientos experimentales utilizados para obtener los resultados indicados en las tablas 1-2 se describen a continuación.

**Células**

- Producción de los virus: La línea de células de riñón embrionario humanas 293T se propagó en medio de Eagle modificado de Dulbecco (Invitrogen, Carlsbad, CA) que contenía suero bovino fetal al 10% (FBS, Sigma, St. Louis, MO).

- Infección de los virus: La línea de células epiteliales humanas HeLa, que expresa el receptor CD4 del VIH-1, se propagó en medio de Eagle modificado de Dulbecco (Invitrogen, Carlsbad, CA) que contenía suero bovino fetal al 10% (FBS, Sigma, St. Louis, MO) y se suplementó con 0,2 mg/ml de geneticina (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Virus

5 Se produjeron virus indicadores infecciosos de una sola ronda cotransfectando células de riñón embrionario humanas 293 con un vector de expresión de ADN de la envuelta del VIH-1 y un ADNc provírico que contiene una mutación de delección de la envuelta y el gen indicador de luciferasa insertado en lugar de las secuencias nef del VIH-1 (Chen *et al.*, ref. 41). Las transfecciones se realizaron utilizando el reactivo LipofectAMINE PLUS según describe el fabricante (Invitrogen, Carlsbad, CA).

10 Experimento

1. Células HeLa CD4 se cultivaron en placas de 96 pocillos a una densidad celular de  $1 \times 10^4$  células por pocillo en 100  $\mu$ l de medio de Eagle modificado de Dulbecco que contiene suero bovino fetal al 10% y se incubó durante la noche.

15 2. El compuesto se añade en 2  $\mu$ l de una disolución de dimetilsulfóxido, de modo que la concentración final del ensayo sea  $\leq 10 \mu$ M.

3. Entonces se añaden 100  $\mu$ l del virus indicador infeccioso de una sola ronda en medio de Eagle modificado de Dulbecco a las células cultivadas en placa y el compuesto a una multiplicidad de infección (MOI) aproximada de 0,01, dando un volumen final de 200  $\mu$ l por pocillo.

20 4. Las células infectadas por virus se incubaron a 37 °C en un incubador de CO<sub>2</sub>, y se recolectaron 72 h después de la infección.

25 5. La infección vírica se controló midiendo la expresión de luciferasa desde el ADN vírico en las células infectadas utilizando un kit de ensayo de genes indicadores de luciferasa, según describe el fabricante (Roche Molecular Biochemicals, Indianápolis, IN). Los sobrenadantes de las células infectadas se retiraron y se añadieron 50  $\mu$ l de tampón de lisis por pocillo. Después de 15 minutos, se añadieron 50  $\mu$ l de reactivo de ensayo de luciferasa recién reconstituido por pocillo. Entonces se cuantificó la actividad luciferasa midiendo la luminiscencia utilizando un contador de centelleo Wallac Microbeta.

6. Se calculó el porcentaje de inhibición para cada compuesto cuantificando el nivel de expresión de luciferasa en las células infectadas en presencia de cada compuesto como un porcentaje del observado para las células infectadas en ausencia del compuesto y restando este valor determinado de 100.

30 7. Una EC<sub>50</sub> proporciona un procedimiento para comparar la potencia antivírica de los compuestos de la invención. Se calcula la concentración eficaz para una inhibición del 50% (EC<sub>50</sub>) con el programa de ajuste de curvas Microsoft Excel Xlfit. Se generaron curvas para cada compuesto a partir del porcentaje de inhibición calculado a 10 concentraciones diferentes utilizando un modelo logístico de cuatro parámetros (modelo 205). Los datos de EC<sub>50</sub> para los compuestos se muestran en la tabla 2. La tabla 1 es la clave para los datos en la tabla 2.

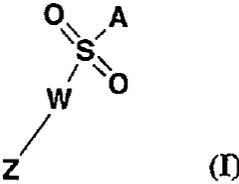
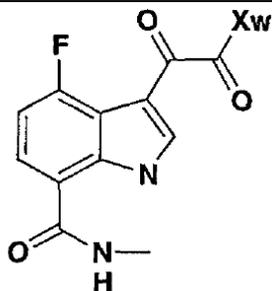
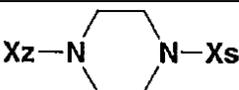
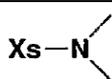
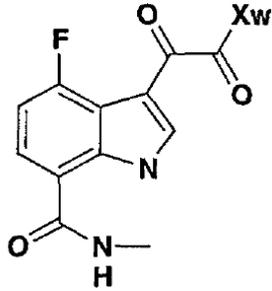
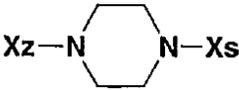
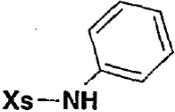
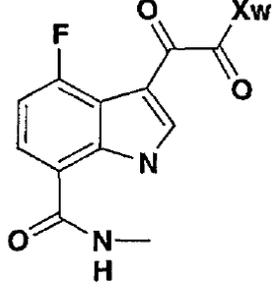
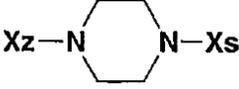
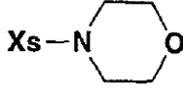
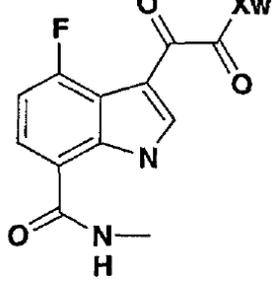
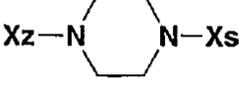
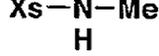
35 Resultados

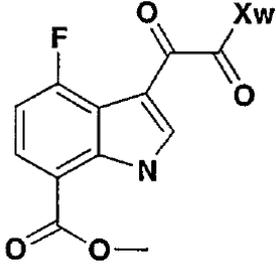
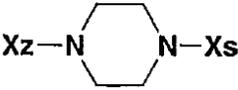
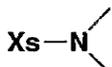
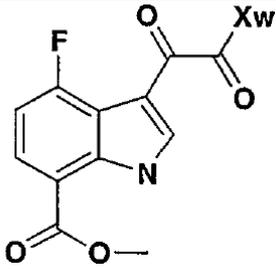
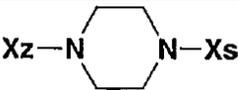
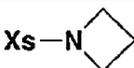
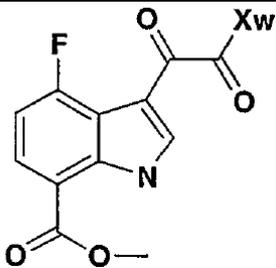
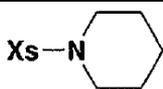
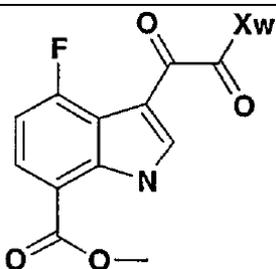
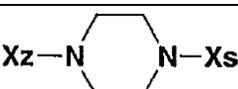
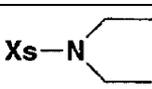
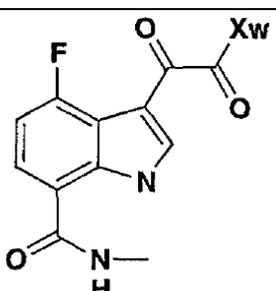
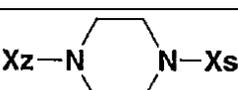
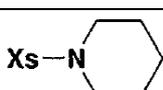
Tabla 1: Datos biológicos clave para las EC<sub>50</sub>

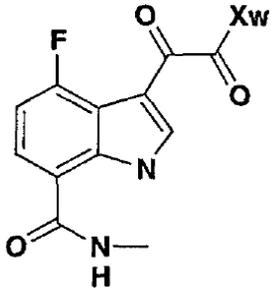
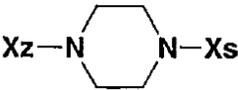
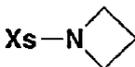
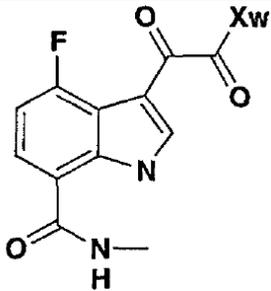
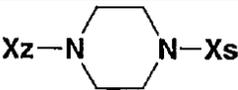
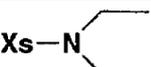
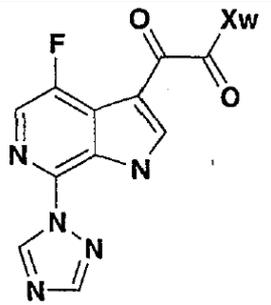
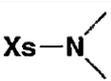
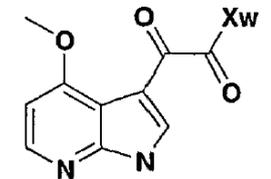
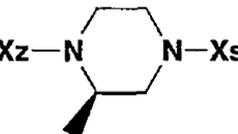
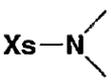
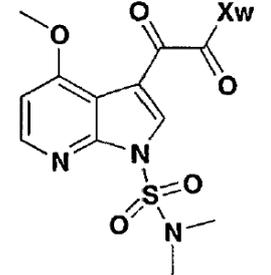
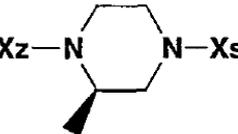
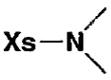
Compuestos* con EC <sub>50</sub> > 5 $\mu$ M	Compuestos con EC <sub>50</sub> > 1 $\mu$ M pero < 5 $\mu$ M	Compuestos con EC <sub>50</sub> < 1 $\mu$ M
Grupo C	Grupo B	Grupo A
* Algunos de estos compuestos pueden haber sido ensayados a una concentración menor que su EC <sub>50</sub> , pero muestran alguna capacidad para provocar inhibición y, por tanto, deben evaluarse a una concentración mayor para determinar su EC <sub>50</sub> exacta.		

40 En la tabla 2, X<sub>w</sub>, X<sub>z</sub>, y X<sub>s</sub> indican los puntos de unión para los grupos Z, W y A en los compuestos I. Por ejemplo, en la entrada 1 de la tabla, para el grupo Z, el punto de unión al grupo W se indica en el grupo Z como "X<sub>w</sub>"; para el grupo W, el punto de unión al grupo Z es "X<sub>z</sub>" y el punto de unión a S es "X<sub>s</sub>".

Tabla 2

<div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> <p>Ejemplos</p> </div>				
Entrada de la tabla (ejemplo n.º)	Z	W	A	Grupo de EC <sub>50</sub> de la tabla 1
1 (Ejemplo 1)				A
2 (Ejemplo 2)				B
3 (Ejemplo 3)				C
4 (Ejemplo 4)				C

5 (Ejemplo 5)				C
6 (Ejemplo 6)				C
7 (Ejemplo 7)				B
8 (Ejemplo 8)				B
9 (Ejemplo 9)				B

10 (Ejemplo 10)				C
11 (Ejemplo 11)				B
12 (Ejemplo 12)				A
13 (Ejemplo 13)				A
14 (Ejemplo 14)				C

5 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral (que incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal o técnicas de infusión), mediante un pulverizado para inhalación, o por vía rectal, en formulaciones de dosificación unitaria que contienen vehículos, adyuvantes y diluyentes farmacéuticamente aceptables.

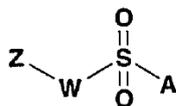
Así, según la presente invención, se proporciona también un procedimiento de tratamiento y una composición farmacéutica para tratar infecciones víricas, tales como la infección de VIH y SIDA. El tratamiento implica la administración a un paciente que necesita dicho tratamiento de una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéutico y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

La composición farmacéutica puede estar en forma de suspensiones o comprimidos para la administración oral; pulverizados nasales, preparaciones inyectables estériles, por ejemplo, como suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables o supositorios.

- 5 Cuando se administra por vía oral como una suspensión, estas composiciones se preparan según técnicas muy conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica, y pueden contener celulosa microcristalina para impartir relleno, ácido algínico o alginato de sodio como agente suspensor, 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 de dicalcio, almidón, estearato de magnesio y lactosa y/u otros excipientes, ligantes, extensores, disgregantes, diluyentes y lubricantes conocidos en la técnica.
- 10 Las disoluciones o suspensiones inyectables pueden formularse según se conoce en la técnica, utilizando diluyentes o disolventes parenteralmente aceptables no tóxicos adecuados, tales como manitol, 1,3-butandiol, agua, disolución de Ringer o disolución de cloruro de sodio isotónica, o agentes dispersantes o humectantes y suspensores adecuados, tales como aceites no volátiles suaves estériles, que incluyen mono- o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, que incluyen ácido oleico.
- 15 Los compuestos de esta invención pueden administrarse por vía oral a seres humanos en un intervalo de dosificación de 1 a 100 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. Un intervalo de dosificación preferido es de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por vía oral en dosis divididas. Otro intervalo de dosificación preferido es de 1 a 20 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis y la frecuencia de dosificación específicos para cualquier paciente concreto puede variar y dependerá de una diversidad de factores,
- 20 que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la longitud de acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, la vía y el momento de la administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad del trastorno concreto, y el receptor que se está sometiendo a terapia.

REIVINDICACIONES

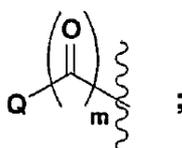
1.- Un compuesto de fórmula I, que incluye sus sales farmacéuticamente aceptables:



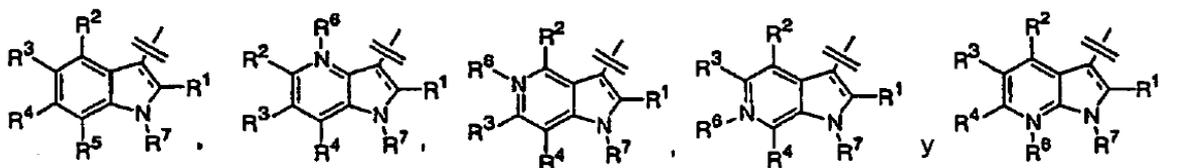
(I)

en la que:

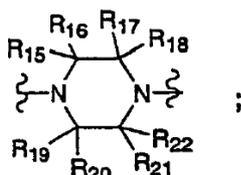
Z es



5 Q se selecciona del grupo que consiste en:



-W- es



R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, COOR<sup>8</sup>, XR<sup>9</sup> y B;

10 R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> son cada uno independientemente H o alquilo(C<sub>1-6</sub>); en el que el alquilo(C<sub>1-6</sub>) está opcionalmente sustituido con uno a tres miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, amino, OH, CN y NO<sub>2</sub>;

m es 2;

R<sup>6</sup> es O o no existe;

R<sup>7</sup> es (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>10</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHMe o SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>;

15 n es 0-6;

R<sup>10</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo(C<sub>1-6</sub>), -C(O)-alquilo(C<sub>1-6</sub>), C(O)-fenilo y CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno independientemente H, alquilo(C<sub>1-6</sub>) o fenilo;

-- representa un enlace carbono-carbono o no existe;

A es NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>;

5  $R^{13}$  y  $R^{14}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo( $C_{1-6}$ ), alqueno( $C_{1-6}$ ), alquino( $C_{1-6}$ ), alcoxi( $C_{1-6}$ ), cicloalquilo( $C_{1-6}$ ), fenilo, y heteroarilo; en el que dicho alquilo( $C_{1-6}$ ), fenilo y heteroarilo están independiente y opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes, o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de F; o  $R^{13}$  y  $R^{14}$ , tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico que contiene de 3 a 6 átomos;

el heterocíclico se selecciona del grupo que consiste en azetidino, piperidino, piperazino, pirrolidino, morfolino, tiomorfolino, tetrahydrofurano y tetrahydropirano;

10 el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridino, pirazino, piridazino, pirimidino, furano, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tetrazino, triazino y triazolilo;

B se selecciona del grupo que consiste en alquilo( $C_{1-6}$ ), cicloalquilo( $C_{1-6}$ ),  $C(O)NR^{23}R^{24}$ , fenilo y heteroarilo; en el que dicho alquilo( $C_{1-6}$ ), fenilo y heteroarilo independientemente están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes, o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de F;

15 F se selecciona del grupo que consiste en alquilo( $C_{1-6}$ ), cicloalquilo( $C_{1-6}$ ), ciano, fenilo, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, alcoxi ( $C_{1-6}$ ), halógeno, bencilo,  $-NR^{21}C(O)-alquilo(C_{1-6})$ ,  $-NR^{26}R^{27}$ , morfolino, nitro,  $-S(alquilo(C_{1-6}))$ ,  $-SPh$ ,  $NR^{25}S(O)_2R^{26}$ , piperazino, N-Me-piperazino,  $C(O)H$ ,  $(CH_2)_nCOOR^{28}$  y  $-CONR^{29}R^{30}$ ; en el que dicho alquilo( $C_{1-6}$ ), heteroarilo, o fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes, o con uno a tres grupos metilo; el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en furano, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridino, pirazino, piridazino, y pirimidino; el heterocíclico se selecciona del grupo que consiste en aziridino, azetidino, pirrolidino, piperazino, N-metilpiperazino, piperidino, tetrahydrofurano, tetrahydropirano, azepino y morfolino;

$R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{28}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo( $C_{1-6}$ );

X se selecciona del grupo que consiste en  $NR^{31}$ , O y S;

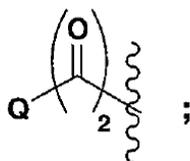
25  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{30}$ , y  $R^{31}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo( $C_{1-6}$ ), alcoxi( $C_{1-6}$ ), fenilo y heteroarilo; en el que dicho alquilo( $C_{1-6}$ ), fenilo, y heteroarilo están independiente y opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos J iguales o diferentes; el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en furano, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridino, pirazino, piridazino, y pirimidino;

30 J se selecciona del grupo que consiste en alquilo( $C_{1-6}$ ), hidroxilo, alcoxi( $C_{1-6}$ ), halógeno, bencilo,  $-NR^{32}C(O)-alquilo(C_{1-6})$ ,  $-NR^{32}R^{33}$ ,  $-S(alquilo(C_{1-6}))$ ,  $-SPh$ ,  $(CH_2)_nCOOR^{28}$  y  $-CONR^{32}R^{33}$ ; en el que dicho alquilo( $C_{1-6}$ ) está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes;

$R^{32}$  y  $R^{33}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo( $C_{1-6}$ ); en el que dicho alquilo( $C_{1-6}$ ) está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos halógeno, metilo, o  $CF_3$  iguales o diferentes.

35 2.- Un compuesto de la reivindicación 1, en el que:

Z es



$R^1$  es hidrógeno;

-- representa un enlace carbono-carbono; y

$R^6$  no existe.

40 3.- Un compuesto de la reivindicación 2, en el que:

$R^7$  es hidrógeno; y

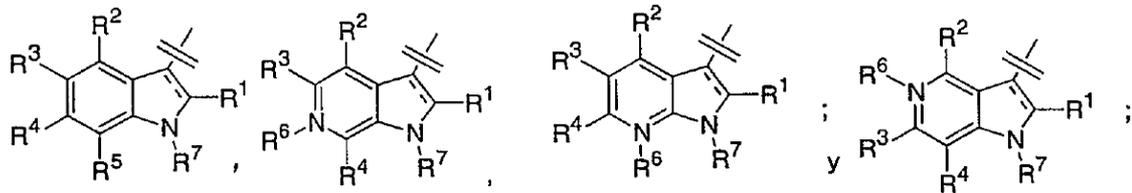
$R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$  y  $R^{22}$  son cada uno independientemente H o metilo, con la condición de que un

máximo de uno de  $R^{15}$ - $R^{22}$  sea metilo.

4.- Un compuesto de la reivindicación 3, en el que:

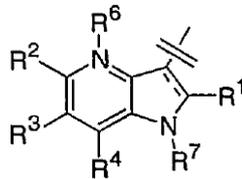
Q es un miembro seleccionado de los grupos (A) y (B) que consisten en:

(A)



5 con la condición de que  $R^2$  y  $R^3$  sean cada uno independientemente hidrógeno, metoxi o halógeno; y

(B)

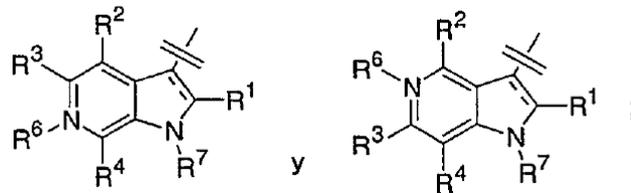


con la condición de que  $R^2$  sea hidrógeno, metoxi o halógeno.

5.- Un compuesto de la reivindicación 4, en el que:

Q es un miembro seleccionado de los grupos (A), (B) y (C), que consiste en:

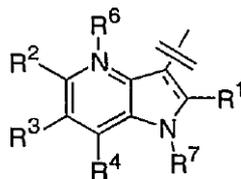
10 (A)



con la condición de que  $R^2$  sea hidrógeno, metoxi o halógeno;

$R^3$  sea hidrógeno;

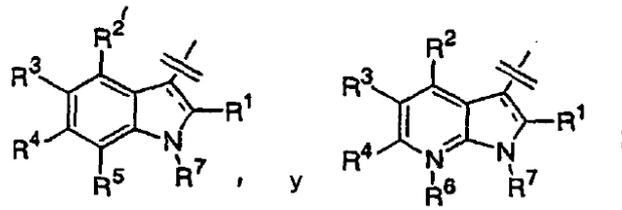
(B)



con la condición de que  $R^2$  y  $R^3$  sean hidrógeno; y

15

(C)

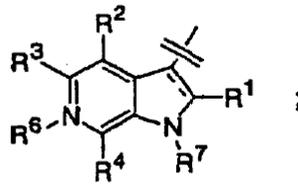


con la condición de que  $R^2$  sea hidrógeno, metoxi o halógeno; y

$R^3$  y  $R^4$  sean hidrógeno.

6.- Un compuesto de la reivindicación 5, en el que:

5 Q es

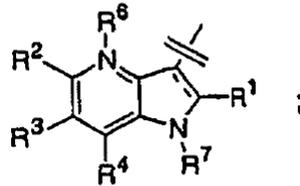


con la condición de que  $R^2$  sea hidrógeno, metoxi o halógeno; y

$R^3$  sea hidrógeno.

7.- Un compuesto de la reivindicación 5, en el que:

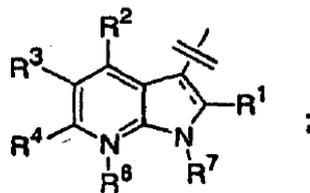
Q es



10 y  $R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno.

8.- Un compuesto de la reivindicación 5, en el que:

Q es

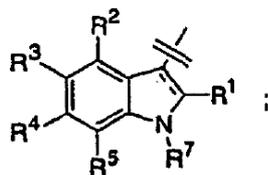


$R^2$  es hidrógeno, metoxi o halógeno; y

$R^3$  y  $R^4$  son hidrógeno.

15 9.- Un compuesto de la reivindicación 5, en el que:

Q es



R<sup>2</sup> es hidrógeno, metoxi o halógeno; y

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno.

10.- Un compuesto de las reivindicaciones 3, 5, 6, 7 o 9, en el que:

- 5 B se selecciona del grupo que consiste en -C(O)NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, fenilo y heteroarilo; en el que dicho fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes, o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F.

11.- Un compuesto de las reivindicaciones 3, 5 o 6, en el que:

- 10 A se selecciona del grupo que consiste en -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHfurilo, -NHPh, morfolinilo, N-Me-piperazinilo, -N(-CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, -N(-CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, -N(-CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, y pirazolilo.

12.- Un compuesto de la reivindicación 5, en el que:

A se selecciona del grupo que consiste en -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHfurilo, -NHPh, morfolinilo, N-Me-piperazinilo, -N(-CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, -N(-CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, -N(-CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, y pirazolilo; y

- 15 B es -C(O)NHMe o -C(O)NH-heteroarilo; en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, -NHC(O)- (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -metoxi, -COOH, -CH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>.

13.- Un compuesto de la reivindicación 5, en el que:

A se selecciona del grupo que consiste en -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NHfurilo, -NHPh, morfolinilo, N-Me-piperazinilo, -N(-CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, -N(-CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, -N(-CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, y pirazolilo; y

- 20 B es -triazolilo o pirazolilo que está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, -NHC(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -metoxi, -COOH, -CH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>.

14.- Una formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz antivírica de un compuesto de fórmula I, que incluye sus sales farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable; en la que dicha formulación contiene opcionalmente una cantidad eficaz antivírica de un agente para el tratamiento del SIDA seleccionado del grupo que consiste en:

- 25 (a) un agente antivírico del SIDA;

(b) un agente antiinfeccioso;

(c) un inmunomodulador; y

- 30 (d) inhibidores de la entrada del VIH.

15.- El uso de un compuesto de fórmula I, que incluye sus sales farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, opcionalmente en combinación con una cantidad eficaz antivírica de un agente para el tratamiento del SIDA seleccionado del grupo que consiste en: un agente antivírico del SIDA, un agente antiinfeccioso, un inmunomodulador, e inhibidores de la entrada del VIH, para preparar una formulación farmacéutica para tratar mamíferos infectados por el virus del VIH.

35

16.- Un compuesto de fórmula I, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que incluye sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con una cantidad eficaz antivírica de un agente para el tratamiento del SIDA seleccionado del grupo que consiste en: un agente antivírico del SIDA, un agente antiinfeccioso, un inmunomodulador, e inhibidores de la entrada del VIH, para su uso para el tratamiento de mamíferos infectados por el virus del VIH.

40