

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 579**

51 Int. Cl.:

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.08.2012 PCT/US2012/052603**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.03.2013 WO13033059**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2012 E 12766361 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 2751118**

54 Título: **Derivados espiro de diamina bicíclica como inhibidores de la unión del VIH**

30 Prioridad:

29.08.2011 US 201161528384 P

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

21.04.2017

73 Titular/es:

**VIIV HEALTHCARE UK (NO.5) LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**WANG, TAO;
ZHANG, ZHONGXING;
LANGLEY, DAVID R.;
KADOW, JOHN F. y
MEANWELL, NICHOLAS A.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 609 579 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

Derivados espiro de diamina bicíclica como inhibidores de la unión del VIH

Referencia cruzada con la solicitud relacionada

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de EE.UU. con número de serie 61/528.384, presentada el 29 de agosto de 2011.

Campo de la invención

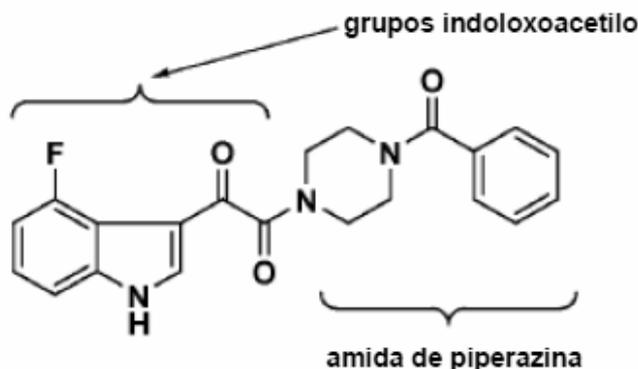
10 La presente invención proporciona compuestos que tienen propiedades farmacológicas y biológicas, sus composiciones farmacéuticas y procedimientos de uso. En particular, la invención del presente documento se dirige a derivados espiro de diamina bicíclica como inhibidores de la unión del VIH que poseen una actividad antiviral única.

Antecedentes de la invención

15 La infección por VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana 1) sigue siendo un importante problema médico, con una estimación de 45 millones de personas infectadas en todo el mundo a finales de 2007. El número de casos de VIH y SIDA (síndrome de la inmunodeficiencia adquirida) ha aumentado rápidamente. En 2005, se informó de aproximadamente 5,0 millones de nuevas infecciones y 3,1 millones de personas fallecidas a causa del SIDA. Los fármacos disponibles en la actualidad para el tratamiento del VIH incluyen los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (RT) zidovudina (o AZT o RETROVIR®), didanosina (o VIDEX®), estavudina (o ZERIT®), lamivudina (o 3TC o EPIVIR®), zalcitabina (o DDC o HIVID®), succinato de abacavir (o ZIAGEN®), sal diisoproxilfumarato de tenofovir (o VIREAD®), emtricitabina (o FTC - EMTRIVA®); inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa: nevirapina (o VIRAMUNE®), delavirdina (o RESCRIPTOR®), efavirenz (o SUSTIVA®), etravirina (INTELENCE®) y rilpivirina (EDURANT®); e inhibidores de proteasa peptidomiméticos o formulaciones aprobadas: saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, KALETRA® (lopinavir y Ritonavir), darunavir, atazanavir (REYATAZ®) y tipranavir (APTIVUS®), así como inhibidores de integrasa tales como raltegravir (ISENTRESS®), e inhibidores de entrada tales como enfuvirtida (T-20) (FUZEON®) y maraviroc (SELZENTRY®). Se han aprobado varias combinaciones en una sola píldora que incluyen COMBIVIR® (contiene lamivudina y zidovudina), TRIZIVIR® (contiene abacavir, zidovudina y lamivudina), Epzicom (contiene abacavir y lamivudina), TRUVADA® (contiene disoproxil-fumarato de tenofovir y emtricitabina), ATRIPLA® (contiene efavirenz, emtricitabina y disoproxil-fumarato de tenofovir) y COMPLERA® (contiene emtricitabina, rilpivirina y disoproxil-fumarato de tenofovir).

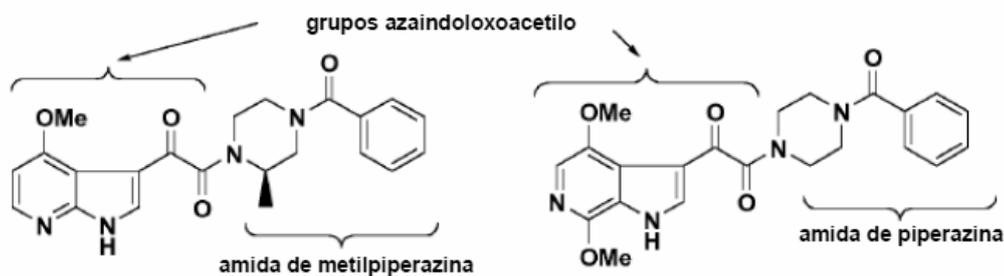
30 Cada uno de estos fármacos, si se usan solos, solo pueden restringir transitoriamente la replicación viral. Sin embargo, cuando se usan en combinación, estos fármacos tienen un efecto intenso sobre la viremia y la progresión de la enfermedad. De hecho, recientemente, se han documentado reducciones significativas de los índices de mortalidad entre los pacientes con SIDA como consecuencia de la aplicación generalizada de la terapia de combinación. No obstante, a pesar de estos impresionantes resultados, del 30 al 50 % de los pacientes pueden, en última instancia, no responder a las terapias de combinación de fármacos. La insuficiente potencia de los fármacos, la falta de observancia del tratamiento, la penetración tisular restringida y las limitaciones específicas de los fármacos en ciertos tipos de células (por ejemplo, la mayoría de los análogos nucleósidos no pueden fosforilarse en las células en reposo) pueden ser las responsables de la supresión incompleta de virus sensibles. Además, la elevada tasa de replicación y la rápida renovación del VIH-1, junto con la incorporación frecuente de mutaciones, conducen a la aparición de variantes resistentes a fármacos y a fallos en el tratamiento cuando hay concentraciones subóptimas de los fármacos presentes. Por lo tanto, se requieren nuevos agentes anti-VIH que presenten distintos patrones de resistencia y una farmacocinética favorable, así como perfiles de seguridad para proporcionar más opciones terapéuticas. Mejores inhibidores de la fusión del VIH y antagonistas del correceptor de la entrada del VIH son dos ejemplos de nuevas clases de agentes anti-VIH adicionales que están siendo estudiados por una serie de investigadores.

45 Los inhibidores de la unión del VIH son una nueva subclase de compuestos antivirales que se unen a la glicoproteína gp120 de la superficie del VIH e interfieren en la interacción entre la proteína gp120 de la superficie y el receptor CD4 de la célula huésped. Así pues, impiden que el VIH se una a los linfocitos T CD4 humanos y bloquean la replicación del VIH en la primera etapa del ciclo de vida del VIH. Las propiedades de los inhibidores de la unión del VIH se han mejorado en un esfuerzo por obtener compuestos con una utilidad y eficacia máximas como agentes antivirales. Se ha desvelado una divulgación que describe indoles cuya estructura mostrada a continuación para BMS-705 es representativa (derivados de indoloxoacetil-piperazina antivirales).



BMS-705

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



BMS-806

BMS-043

5 En la bibliografía, se ha desvelado cierta descripción de sus propiedades en ensayos clínicos en seres humanos.

Cabe señalar que, en las tres estructuras, hay presente una amida de piperazina (en estas tres estructuras, una fenilamida de piperazina), y este grupo está unido directamente a una fracción oxoacetilo. El grupo oxoacetilo está unido en la posición 3 del 4-fluoroindol en BMS-705 y en la posición 3 de los azaindoles sustituidos en BMS-806 y BMS-043.

10 En un esfuerzo por mejorar los compuestos anti-VIH, las últimas publicaciones describían, en parte, patrones de sustitución modificados en los indoles y azaindoles. Los ejemplos de dichos esfuerzos incluyen: (1) nuevos derivados de piperazina indoloxoacética sustituidos; (2) derivados de piperaziniloxoacetilindol sustituidos; y (3) derivados de piperazina azaindoloxoacética sustituidos.

15 También se demostró que era posible el reemplazo de estos grupos por otros heteroaromáticos o heteroaromáticos sustituidos o hidrocarburos bicíclicos. Los ejemplos incluyen: (1) derivados de indol, azaindol y amidopiperazina heterocíclicos relacionados; (2) derivados antivirales de biciclo 4.4.0; y (3) derivados de diazaindol.

También se han descrito en la técnica unos cuantos reemplazos seleccionados para la porción amida de piperazina de las moléculas, y entre estos ejemplos se encuentran (1) algunos piperidinalquenos; (2) algunas pirrolidinamidas; (3) algunas N-aril- o heteroaril-piperazinas; (4) algunas piperazinilureas; y (5) algunos compuestos que contienen carbolina.

20 En "Prodrugs of Piperazine and Substituted Piperidine Antiviral Agents" (Ueda y *col.*, publicación de EE.UU. n.º 2005/0209246 o el documento WO 2005/090367 A1), se desvelan procedimiento/s de preparación de profármacos para esta clase de compuestos.

25 Una solicitud de patente PCT publicada WO 2003/103607 A1 (11 de junio de 2003) desvela un ensayo útil para analizar ciertos inhibidores de VIH.

Varias solicitudes de patente publicadas describen estudios de combinación con inhibidores de benzamida de

piperazina, por ejemplo, la publicación de EE.UU. n.º 2005/0215543 (documento WO 2005/102328 A1), la publicación de EE.UU. n.º 2005/0215544 (documento WO 2005/102391 A1) y la publicación de EE.UU. n.º 2005/0215545 (documento WO 2005/102392 A2).

5 Una publicación sobre nuevos compuestos de esta clase de inhibidores de la unión (Wang, J. y col., *Org. Biol. Chem.*, 3: 1781-1786 (2005)) y una solicitud de patente sobre algunos compuestos relacionados de forma más lejana han aparecido en el documento WO 2005/016344, publicado el 24 de febrero de 2005.

10 Las publicaciones de patente publicadas WO 2005/016344 y WO 2005/121094 también describen derivados de piperazina que son inhibidores de VIH. Otras referencias en el campo de la unión del VIH incluyen las publicaciones de EE.UU. n.º 2007/0155702, 2007/0078141 y 2007/0287712, el documento WO 2007/103456, así como las patentes de EE.UU. n.º 7.348.337 y 7.354.924. Una referencia bibliográfica es *J. Med. Chem.*, 50:6535 (2007).

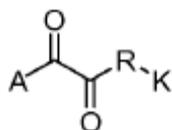
Por lo tanto, lo que se necesita en la técnica son nuevos compuestos inhibidores de la unión del VIH, y composiciones de los mismos, que sean eficaces contra la infección por VIH.

15 Son de particular interés las nuevas diaminas espiro bicíclicas como compuestos inhibidores de la unión del VIH que se describen en el presente documento. Los compuestos de la presente invención son derivados espiro de diamina bicíclica que son estructuralmente distintos de los inhibidores de la unión del VIH de piperazina desvelados en la bibliografía.

Sumario de la invención

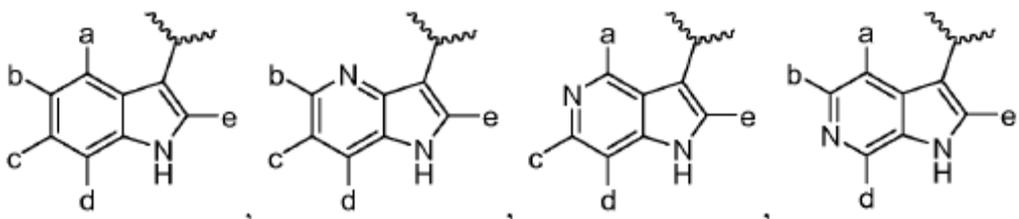
20 La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I que se presenta a continuación, las sales y/o los solvatos (por ejemplo, hidratos) farmacéuticamente aceptables de los mismos, sus formulaciones farmacéuticas y su uso en pacientes que padecen o son susceptibles a un virus tal como el VIH.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

Una realización de la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo:

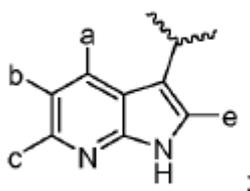


I

25 en la que A se selecciona del grupo que consiste en:



y



en las que:

a, b, c, d y e se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, COOR⁵⁶, XR⁵⁷, NA^{1A2}, C(O)R⁷, C(O)NR⁵⁵R⁵⁶, B, Q y E;

5 B se selecciona del grupo que consiste en -C(=NR⁴⁶)(R⁴⁷), C(O)NR⁴⁰R⁴¹, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, S(O)₂R⁸, S(O)₂NR⁴⁰R⁴¹, C(O)R⁷, XR^{8a}, alquil (C₁₋₆)-NR⁴⁰R⁴¹, alquil (C₁₋₆)-COOR^{8b}; en el que dicho arilo, heteroarilo, y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F; en el que el arilo es naftilo o fenilo sustituido; en el que heteroarilo es un sistema mono o bicíclico que contiene de 3 a 7 átomos por anillo para un sistema monocíclico y hasta 12 átomos en un sistema bicíclico condensado, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; en el que heteroalíclico es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros que puede contener de 1 a 2 heteroátomos en el esqueleto del anillo y que puede estar condensado a un anillo de benceno o de piridina;

10 Q se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆) y alqueno (C₂₋₆); en el que dicho alquilo (C₁₋₆) y alqueno (C₂₋₆) están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en C(O)NR⁵⁵R⁵⁶, hidroxilo, ciano y XR⁵⁷;

15 E se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆) y alqueno (C₂₋₆); en el que dicho alquilo (C₁₋₆) y alqueno (C₂₋₆) están sustituidos independientemente, opcionalmente, con un miembro seleccionado del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo, SMe, SPh, -C(O)NR⁵⁶R⁵⁷, C(O)R⁵⁷, SO₂alquilo (C₁₋₆) y SO₂Ph; en el que heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos por anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos;

20 F se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi, tioalcoxi (C₁₋₆), ciano, halógeno, nitro, -C(O)R⁵⁷, bencilo, -NR⁴²C(O)-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴²C(O)-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴²C(O)-arilo, -NR⁴²C(O)-heteroarilo, -NR⁴²C(O)-heteroalíclico, una N-lactama cíclica de anillo de 4, 5 o 6 miembros, -NR⁴²S(O)₂-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴²S(O)₂-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴²S(O)₂-arilo, -NR⁴²S(O)₂-heteroarilo, -NR⁴²S(O)₂-heteroalíclico, S(O)₂alquilo (C₁₋₆), S(O)₂arilo, -S(O)₂NR⁴²R⁴³, NR⁴²R⁴³, alquil (C₁₋₆)C(O)NR⁴²R⁴³, C(O)NR⁴²R⁴³, NHC(O)NR⁴²R⁴³, OC(O)NR⁴²R⁴³, NHC(O)OR⁵⁴, alquil (C₁₋₆)NR⁴²R⁴³, COOR⁵⁴, y alquil (C₁₋₆)COOR⁵⁴; en el que dicho alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, alcoxi (C₁₋₆) y ariloxi, están opcionalmente sustituidos con uno a nueve halógenos iguales o diferentes, o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo G; en el que el arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos por anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico se selecciona del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

35 G se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi, ciano, halógeno, nitro, -C(O)R⁵⁷, bencilo, -NR⁴⁸C(O)-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴⁸C(O)-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴⁸C(O)-arilo, -NR⁴⁸C(O)-heteroarilo, -NR⁴⁸C(O)-heteroalíclico, una N-lactama cíclica de anillo de 4, 5 o 6 miembros, -NR⁴⁸S(O)₂-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴⁸S(O)₂-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴⁸S(O)₂-arilo, -NR⁴⁸S(O)₂-heteroarilo, -NR⁴⁸S(O)₂-heteroalíclico, sulfonilo, sulfonamida, NR⁴⁸R⁴⁹, alquil (C₁₋₆)C(O)NR⁴⁸R⁴⁹, C(O)NR⁴⁸R⁴⁹, NHC(O)NR⁴⁸R⁴⁹, OC(O)NR⁴⁸R⁴⁹, NHC(O)OR⁵⁴, alquil (C₁₋₆)NR⁴⁸R⁴⁹, COOR⁵⁴ y alquil (C₁₋₆)COOR⁵⁴; en el que el arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos por anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico se selecciona del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

40 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo y heteroalíclico; en el que dicho arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes o con de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F;

45 en el que, para R⁷, R⁸, R^{8a}, R^{8b}, arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema mono o bicíclico que contiene de 3 a 7 átomos por anillo para los sistemas monocíclicos y hasta 10 átomos en un sistema bicíclico, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; en el que heteroalíclico se selecciona del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

50 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), alqueno (C₂₋₆), cicloalqueno (C₃₋₇), alqueno (C₂₋₆), arilo, heteroarilo y heteroalíclico; en el que dicho alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), alqueno (C₂₋₆), cicloalqueno (C₃₋₇), alqueno (C₂₋₆), arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con de uno a seis halógenos iguales o diferentes, o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F o alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acilsulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los que el éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser bien acíclicos o cíclicos; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo,

isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo;

5 R^{8a} es un miembro seleccionado del grupo que consiste en arilo, heteroarilo y heteroalíclico; en el que cada miembro está independientemente, opcionalmente, sustituido con de uno a seis halógenos iguales o diferentes, o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F;

R^{8b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}) y fenilo;

X se selecciona del grupo que consiste en NH o NCH_3 , O y S;

10 R^{40} y R^{41} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en (a) hidrógeno; (b) alquilo (C_{1-6}) o cicloalquilo (C_{3-7}) sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes, o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F o grupos funcionales diferentes: alquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-6}), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C_{1-6}), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acilsulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los que el

15 éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser bien acíclicos o cíclicos; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo; y (c) alcoxi (C_{1-6}), arilo, heteroarilo o heteroalíclico; o R^{40} y R^{41} tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un miembro seleccionado del grupo que consiste en

20 aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, 4-NMe piperazina, piperidina, azepina y morfolina; y en el que dicho arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes, o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F; en el que, para R^{40} y R^{41} , arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos por anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico se selecciona del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina; siempre que B es $C(O)NR^{40}R^{41}$, al menos uno de R^{40} y R^{41} no se selecciona de los grupos (a) o (b);

30 R^{42} y R^{43} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), alilo, alcoxi (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), arilo, heteroarilo y heteroalíclico; o R^{42} y R^{43} tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un miembro seleccionado del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, 4-NMe piperazina, piperidina, azepina y morfolina; y en el que dicho alquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes, o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo G o grupos funcionales diferentes: alquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-6}), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C_{1-6}), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acilsulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los que el éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser bien acíclicos o cíclicos; heteroarilo se

35 selecciona del grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo; en el que, para R^{42} y R^{43} , arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos por anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico es un miembro seleccionado del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

45 R^{46} se selecciona del grupo que consiste en H, fenilo, arilo, heteroarilo y alquilo (C_{1-6}), OR^{57} y $NR^{55}R^{56}$;

R^{47} se selecciona del grupo que consiste en H, amino, hidroxilo, fenilo, arilo, heteroarilo y alquilo (C_{1-6});

R^{48} y R^{49} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), fenilo, arilo y heteroarilo;

50 R^{50} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-6}) y bencilo; en el que cada uno de dicho alquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}) y bencilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres, iguales o diferentes, alquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-6}), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C_{1-6}), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acilsulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los que el éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser bien acíclicos o cíclicos; heteroarilo se selecciona del

55 grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo;

R^{54} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_{1-6});

R⁵⁴ es alquilo (C₁₋₆);

R⁵⁵ y R⁵⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁₋₆); y

R⁵⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), arilo, heteroarilo; y

5 A¹ y A² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), arilo, heteroarilo, SO₂D¹, SO₂ND²D³ COD⁴, COCOD⁴, COOD⁴ COND⁵D⁶, COCOND⁵D⁶, COCOD⁴, C(=ND⁷)D⁸, C(=ND⁹)ND¹⁰D¹¹;

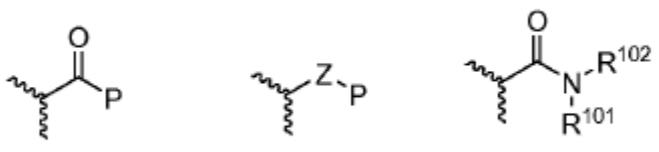
A¹ y A² bien nunca pueden estar conectados entre sí o se pueden unir para formar una estructura anular;

10 D¹, D², D³, D⁴, D⁵, D⁶, D⁷, D⁸, D⁹, D¹⁰ y D¹¹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₅₀, cicloalquilo C₃-C₅₀, alqueno C₃-C₅₀, cicloalqueno C₄-C₅₀, fenilo, heteroarilo, amida C₃-C₅₀ y éter C₃-C₅₀; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzooxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tetrazinilo, triazinilo y triazolilo; siempre que los átomos de carbono que comprenden el doble enlace carbono-carbono de dicho alqueno C₃-C₂₀ o el triple enlace de carbono-carbono de dicho alquino C₃-C₂₀ no sean el punto de unión con el átomo de nitrógeno al que D², D³, D⁵, D⁶, D⁷, D⁹, D¹⁰ y D¹¹ está unido; en el que dicho alquilo C₁-C₅₀, cicloalquilo C₃-C₅₀, alqueno C₃-C₅₀, cicloalqueno C₄-C₅₀, arilo, fenilo, heteroarilo, amida C₃-C₅₀ y éter C₃-C₅₀ está opcionalmente sustituido con de uno a tres de las siguientes funcionalidades iguales o diferentes: alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acilsulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuarico, oxima, hidrazina, peróxido y esteroide, entre los que el éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser bien acíclicos o cíclicos;

15

20

K se selecciona del grupo de:



25

P se selecciona entre Ar o J;

30

Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en el que dicho fenilo y heteroarilo están cada uno independientemente, opcionalmente, sustituidos con de uno a tres miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo **Ar-I**; y heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzooxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tetrazinilo, triazinilo y triazolilo;

35

40

Ar-I se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, oxima y hidrazina, entre los que el éter, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser bien acíclicos o cíclicos; en el que dicho alquilo (C₁₋₆), alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆) está opcionalmente sustituido con de uno a tres de las siguientes funcionalidades iguales o diferentes: alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, oxima y hidrazina, entre los que el éter, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser bien acíclicos o cíclicos;

45

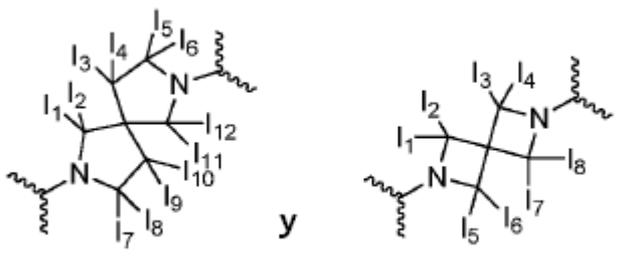
50

J se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃₀, cicloalquilo C₃₋₃₀, bicicloalquilo C₄₋₃₀, tricicloalquilo C₅₋₃₀, tetracicloalquilo C₆₋₃₀, alqueno C₃₋₃₀, cicloalqueno C₄₋₃₀, bicicloalqueno C₅₋₃₀, tricicloalqueno C₇₋₃₀, tetracicloalquilo C₉₋₃₀, fenilo, arilo, heteroarilo, amida C₁-C₃₀, amida C₃-C₃₀ cíclica, amina C₁-C₃₀, amina C₃-C₃₀ cíclica, éster C₂-C₃₀, éster C₃-C₃₀ cíclico, éter C₂-C₃₀, éter C₃-C₃₀ cíclico, sulfonamida C₁-C₃₀, sulfonamida C₃-C₃₀ cíclica, sulfona C₂-C₃₀, sulfona C₃-C₃₀ cíclica, sulfamida C₂-C₃₀, sulfamida C₃-C₃₀ cíclica, acilsulfamida C₂-C₃₀, acilsulfamida C₃-C₃₀, urea C₂-C₃₀, urea C₃-C₃₀ cíclica, amidina C₂-C₃₀, amidina C₃-C₃₀ cíclica, guanidina C₂-C₃₀ y guanidina C₃-C₃₀ cíclica; arilo o heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzooxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-

c]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tetrazinilo, triazinilo, triazolilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, azaindazolilo, benzoisoxazolilo, azabenzisoxazolilo, benzoisotiazol, azabenzotiazolilo; en el que dicho alquilo C₁-C₃₀, cicloalquilo C₃-C₃₀, bicicloalquilo C₄-C₃₀, tricicloalquilo C₅-C₃₀, tetracicloalquilo C₆-C₃₀, alqueno C₃-C₃₀, cicloalqueno C₄-C₃₀, bicicloalqueno C₅-C₃₀, tricicloalqueno C₇-C₃₀, tetracicloalqueno C₉-C₃₀, fenilo, arilo, heteroarilo, amida C₁-C₃₀, amida C₃-C₃₀ cíclica, amina C₁-C₃₀, amina C₃-C₃₀ cíclica, éster C₂-C₃₀, éster C₃-C₃₀ cíclico, éter C₂-C₃₀, éter C₃-C₃₀ cíclico, sulfonamida C₁-C₃₀, sulfonamida C₃-C₃₀ cíclica, sulfona C₂-C₃₀, sulfona C₃-C₃₀ cíclica, sulfamida C₂-C₃₀, sulfamida C₃-C₃₀ cíclica, acilsulfamida C₂-C₃₀, acilsulfamida C₃-C₃₀, urea C₂-C₃₀, urea C₃-C₃₀ cíclica, amidina C₂-C₃₀, amidina C₃-C₃₀ cíclica, guanidina C₂-C₃₀ y guanidina C₃-C₃₀ cíclica está opcionalmente sustituido con de uno a tres de las siguientes funcionalidades iguales o diferentes: alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acilsulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina y peróxido, entre los que el éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser bien acíclicos o cíclicos;

Z se selecciona del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo C₅-C₇ monocíclico, arilo C₉-C₁₀ bicíclico, heteroarilo C₉-C₁₀ bicíclico, heteroalíclico C₄-C₇ y cicloalquilo C₅-C₇ en el que dicho heteroarilo o heteroalíclico contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, y con la condición de que cuando Z sea un heteroarilo bicíclico, tanto R como Z estén unidos a un anillo común, en el que dicho arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre oxo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, -NR¹⁰¹R¹⁰², -Oalquilo C₁-C₃, -SR₁, -S(O)₂R₁, CF₃, CN; en el que dicho alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido con el Grupo B;

R se selecciona del grupo de:



I₁, I₂, I₃, I₄, I₅, I₆, I₇, I₈, I₉, I₁₀, I₁₁ e I₁₂ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), alqueno (C₂₋₆), cicloalqueno (C₄₋₆), alquinilo (C₂₋₆), CR⁸¹R⁸²OR⁸³, COR⁸⁴, COOR⁸⁵ o CONR⁸⁶R⁸⁷; estando cada uno de dicho alquilo y cicloalquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres, iguales o diferentes, ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acilsulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los que el éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser bien acíclicos o cíclicos; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo;

R⁸¹, R⁸², R⁸³, R⁸⁴, R⁸⁵, R⁸⁶ y R⁸⁷ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), alqueno (C₂₋₆), cicloalqueno (C₄₋₆), alquinilo (C₂₋₆); y

R¹⁰¹ y R¹⁰² are seleccionados entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₃₀, cicloalquilo C₃-C₃₀, bicicloalquilo C₄-C₃₀, tricicloalquilo C₅-C₃₀, tetracicloalquilo C₆-C₃₀, alqueno C₃-C₃₀, cicloalqueno C₄-C₃₀, bicicloalqueno C₅-C₃₀, tricicloalqueno C₇-C₃₀, tetracicloalqueno C₉-C₃₀, fenilo, arilo, heteroarilo, amida C₁-C₃₀, amida C₃-C₃₀ cíclica, amina C₁-C₃₀, amina C₃-C₃₀ cíclica, éster C₂-C₃₀, éster C₃-C₃₀ cíclico, éter C₂-C₃₀, éter C₃-C₃₀ cíclico, sulfonamida C₁-C₃₀, sulfonamida C₃-C₃₀ cíclica, sulfona C₂-C₃₀, sulfona C₃-C₃₀ cíclica, sulfamida C₂-C₃₀, sulfamida C₃-C₃₀ cíclica, acilsulfamida C₂-C₃₀, acilsulfamida C₃-C₃₀, urea C₂-C₃₀, urea C₃-C₃₀ cíclica, amidina C₂-C₃₀, amidina C₃-C₃₀ cíclica, guanidina C₂-C₃₀ y guanidina C₃-C₃₀ cíclica; arilo o heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzooxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tetrazinilo, triazinilo, triazolilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, azaindazolilo, benzoisoxazolilo, azabenzisoxazolilo, benzoisotiazol, azabenzotiazolilo; en el que

dicho alquilo C₁-C₃₀, cicloalquilo C₃-C₃₀, bicicloalquilo C₄-C₃₀, tricicloalquilo C₅-C₃₀, tetracicloalquilo C₆-C₃₀, alquenilo C₃-C₃₀, cicloalquenilo C₄-C₃₀, bicicloalquenilo C₅-C₃₀, tricicloalquenilo C₇-C₃₀, tetracicloalquilo C₉-C₃₀, fenilo, arilo, heteroarilo, amida C₁-C₃₀, amida C₃-C₃₀ cíclica, amina C₁-C₃₀, amina C₃-C₃₀ cíclica, éster C₂-C₃₀, éster C₃-C₃₀ cíclico, éter C₂-C₃₀, éter C₃-C₃₀ cíclico, sulfonamida C₁-C₃₀, sulfonamida C₃-C₃₀ cíclica, sulfona C₂-C₃₀, sulfona C₃-C₃₀ cíclica, sulfamida C₂-C₃₀, sulfamida C₃-C₃₀ cíclica, acilsulfamida C₂-C₃₀, acilsulfamida C₃-C₃₀, urea C₂-C₃₀, urea C₃-C₃₀ cíclica, amidina C₂-C₃₀, amidina C₃-C₃₀ cíclica, guanidina C₂-C₃₀ y guanidina C₃-C₃₀ cíclica está opcionalmente sustituido con de uno a tres de las siguientes funcionalidades iguales o diferentes: alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acilsulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina y peróxido, entre los que el éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser bien acíclicos o cíclicos.

Otra realización de la presente invención se dirige a compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de mamíferos infectados con un virus, especialmente en los que el virus es el VIH, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad antiviral eficaz de un compuesto de Fórmula I anterior, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Opcionalmente, el compuesto de Fórmula I se puede administrar en combinación con una cantidad antiviral eficaz de un agente de tratamiento del SIDA seleccionado del grupo que consiste en: (a) un agente antiviral del SIDA; (b) un agente antiinfeccioso; (c) un inmunomodulador; y (d) otros inhibidores de la entrada del VIH.

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

En otra realización de la invención, se proporcionan uno o más procedimientos de fabricación de los compuestos de Fórmula I.

La presente invención se dirige a estos, así como a otros fines importantes, descritos de aquí en adelante.

Descripción detallada de las realizaciones

Dado que los compuestos de la presente invención pueden poseer centros asimétricos y, por tanto, presentarse como mezclas de diastereómeros y enantiómeros, la presente divulgación incluye las formas diastereoméricas y enantioméricas de los compuestos de Fórmula I, además de las mezclas de los mismos.

Definiciones

A menos que se establezca específicamente en otras partes de la solicitud, se pueden usar uno o más de los siguientes términos o expresiones en el presente documento, y tendrán los siguientes significados:

El término "H" se refiere a hidrógeno, incluyendo sus isótopos tales como el deuterio.

El término "alquilo C₁-C₆", como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones (a menos que se especifique lo contrario) significa grupos alquilo lineales o de cadena ramificada, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *t*-butilo, amilo, hexilo y similares.

"Fuoroalquilo C₁-C₄" se refiere a alquilo C₁-C₄ sustituido con F, en el que al menos un átomo de H está sustituido con un átomo de F, y cada átomo de H puede estar independientemente sustituido con un átomo de F.

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

Un grupo "arilo" o "Ar" se refiere a un grupo monocíclico o policíclico de anillo condensado todo de átomos de carbono (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono) que tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Los ejemplos, sin limitación, de grupos arilo son fenilo, naftalenilo y antraceno. El grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el/los grupo/s sustituido/s es/son preferentemente uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxio, tioriloxi, tiorheteroariloxi, tiorheteroalícicloxio, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino y -NR^xR^y, en el que R^x y R^y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, carbonilo, C-carboxi, sulfonilo, trihalometilo y un anillo heteroalíclico de cinco o seis miembros, combinado.

- Un grupo "heteroariloxi" se refiere a un grupo heteroaril-O- con heteroarilo como se define en el presente documento.
- Un grupo "heteroalícicloxi" se refiere a un grupo heteroalíclico-O- con heteroalíclico como se define en el presente documento.
- 5 Un grupo "tiohidroxi" se refiere a un grupo -SH.
- Un grupo "tioalcoxi" se refiere tanto a un grupo S-alquilo y un grupo -S-cicloalquilo, como se define en el presente documento.
- Un grupo "tioariloxi" se refiere tanto a un grupo -S-arilo como a un grupo -S-heteroarilo, como se define en el presente documento.
- 10 Un grupo "tioheteroariloxi" se refiere a un grupo heteroaril-S- con heteroarilo como se define en el presente documento.
- Un grupo "tioheteroalícicloxi" se refiere a un grupo heteroalíclico-S- con heteroalíclico como se define en el presente documento.
- 15 Un grupo "carbonilo" se refiere a un grupo $-C(=O)-R^"$, en el que $R^"$ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) y heteroalíclico (unido a través de un carbono del anillo) como se define cada uno en el presente documento.
- Un grupo "aldehído" se refiere a un grupo carbonilo en el que $R^"$ es hidrógeno.
- Un grupo "tiocarbonilo" se refiere a un grupo $-C(=S)-R^"$, con $R^"$ como se define en el presente documento.
- 20 Un grupo "ceto" se refiere a un grupo $-CC(=O)C-$, en el que el átomo de carbono en uno o ambos lados del $C=O$ puede ser alquilo, cicloalquilo, arilo o un átomo de carbono de un grupo heteroarilo o heteroalíclico.
- Un grupo "trihalometanocarbonilo" se refiere a un grupo $Z_3CC(=O)-$, siendo dicho Z un halógeno.
- Un grupo "C-carboxi" se refiere a un grupo $-C(=O)O-R^"$, con $R^"$ como se define en el presente documento.
- Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo $R^"C(O)O-$, con $R^"$ como se define en el presente documento.
- Un grupo "ácido carboxílico" se refiere a un grupo C-carboxi, en el que $R^"$ es hidrógeno.
- 25 Un grupo "trihalometilo" se refiere a un grupo $-CZ_3$, en el que Z es un grupo halógeno como se define en el presente documento.
- Un grupo "trihalometanosulfonilo" se refiere a un grupo $Z_3CS(=O_2)-$ con Z como se define en el presente documento.
- Un grupo "trihalometanosulfonamido" se refiere a un grupo $Z_3CS(=O_2)-NR^X-$ con Z como se ha definido anteriormente y R^X siendo H o alquilo (C_{1-6}).
- 30 Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo $-S(=O)-R^"$, siendo $R^"$ alquilo (C_{1-6}).
- Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo $-S(=O)_2R^"$, siendo $R^"$ alquilo (C_{1-6}).
- Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un grupo $-S(=O)_2NR^XR^Y$, siendo R^X y R^Y independientemente H o alquilo (C_{1-6}).
- Un grupo "N-sulfonamido" se refiere a un grupo $R^"S(=O)_2NR^X-$, siendo R^X H o alquilo (C_{1-6}).
- 35 Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un grupo $-OC(=O)NR^XR^Y$, siendo R^X y R^Y independientemente H o alquilo (C_{1-6}).
- Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo $R^XOC(=O)NR^Y$, siendo R^X y R^Y independientemente H o alquilo (C_{1-6}).
- Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $-OC(=S)NR^XR^Y$, siendo R^X y R^Y independientemente H o alquilo (C_{1-6}).
- 40 Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $R^XOC(=S)NR^Y$, siendo R^X y R^Y independientemente H o alquilo (C_{1-6}).
- Un grupo "amino" se refiere a un grupo $-NH_2$.
- Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo $-C(=O)NR^XR^Y$, siendo R^X y R^Y independientemente H o alquilo (C_{1-6}).
- Un grupo "C-tioamido" se refiere a un grupo $-C(=S)NR^XR^Y$, siendo R^X y R^Y independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo $R^X C(=O)NR^Y$, siendo R^X y R^Y independientemente H o alquilo (C₁₋₆).

Un grupo "ureido" se refiere a un grupo $NR^X C(=O)NR^Y R^{Y2}$, siendo R^X , R^Y y R^{Y2} independientemente H o alquilo (C₁₋₆).

Un grupo "guanidino" se refiere a un grupo $-R^X NC(=N)NR^Y R^{Y2}$, siendo R^X , R^Y y R^{Y2} independientemente H o alquilo (C₁₋₆).

5 Un grupo "guanilo" se refiere a un grupo $R^X R^Y NC(=N)-$, siendo R^X y R^Y independientemente H o alquilo (C₁₋₆).

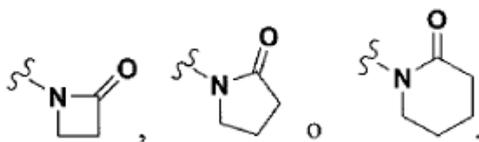
Un grupo "ciano" se refiere a un grupo -CN.

Un grupo "sililo" se refiere a un $-Si(R)^3$, siendo R" alquilo (C₁₋₆) o fenilo.

Un grupo "fosfonilo" se refiere a un $P(=O)(OR^X)_2$, siendo R^X alquilo (C₁₋₆).

Un grupo "hidrazino" se refiere a un $-NR^X NR^Y R^{Y2}$, siendo R^X , R^Y y R^{Y2} independientemente H o alquilo (C₁₋₆).

10 Un grupo "N-lactama cíclica de anillo de 4, 5 o 6 miembros" se refiere a



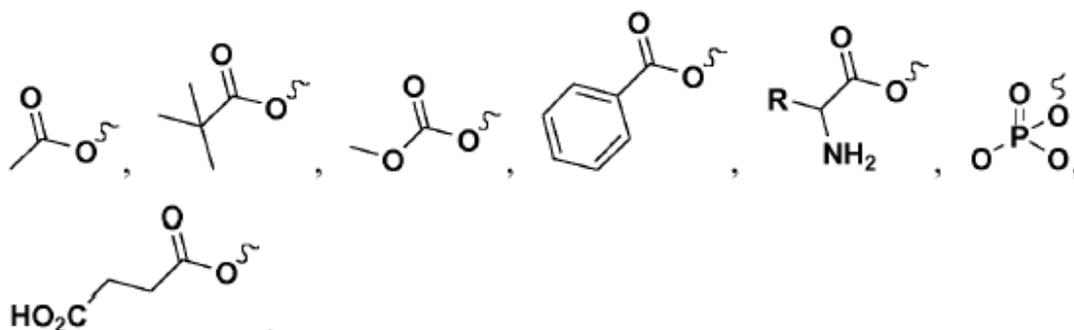
Cualquiera de los dos grupos R adyacentes pueden combinarse para formar un anillo de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocíclico adicional condensado con el anillo que porta inicialmente esos grupos R.

15 En la técnica, se sabe que los átomos de nitrógeno de los sistemas heteroarilo pueden estar "participando en un doble enlace del anillo heteroarilo" y esto se refiere a la forma de los dobles enlaces de las dos estructuras tautoméricas que comprenden grupos heteroarilo de anillo de cinco miembros. Esto dicta si los átomos de nitrógeno pueden sustituirse como los químicos en la técnica conocen. La divulgación y las reivindicaciones de la presente divulgación se basan en los principios generales conocidos de los enlaces químicos. Se entiende que las reivindicaciones no engloban estructuras conocidas que sean inestables o que no puedan existir basándose en la bibliografía.

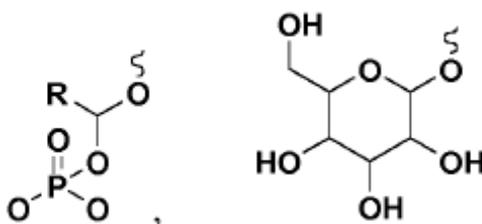
20 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos desvelados en el presente documento están dentro del ámbito de la presente divulgación. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones, pretende incluir sales de adición de bases 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 metanosulfónico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido sulfínico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido sórbico, ácido aconítico, ácido salicílico, ácido ftálico y similares. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, también pretende incluir sales de grupos ácidos tales como carboxilato, con contraiones tales como amonio, sales de metales alcalinos, particularmente, sodio o potasio, sales de metales alcalinotérreos, particularmente, calcio o magnesio, y sales con bases orgánicas adecuadas tales como alquilaminas inferiores (metilamina, etilamina, ciclohexilamina y similares) o con alquilaminas inferiores sustituidas (por ejemplo, alquilaminas sustituidas con hidroxilo tales como dietanolamina, trietanolamina o tris(hidroximetil)aminometano), o con bases tales como piperidina o morfolina.

35 Los compuestos de la invención se pueden proporcionar como "profármacos". El término "profármaco", como se usa en el presente documento, abarca tanto la expresión "profármacos de éster" como la expresión "profármacos de éter". La expresión "profármacos de éster", como se emplea en el presente documento, incluye ésteres y carbonatos formados mediante la reacción de uno o más hidroxilos de compuestos de Fórmula I ya sea con agentes de acilación o agentes de fosforilación sustituidos con alquilo, alcoxi o arilo, empleando procedimientos conocidos por los expertos en la materia para generar acetatos, pivalatos, metilcarbonatos, benzoatos, ésteres de aminoácidos, fosfatos, semiésteres ácidos tales como malonatos, succinatos o glutaratos y similares. En ciertas realizaciones, se pueden preferir en especial los ésteres de aminoácidos.

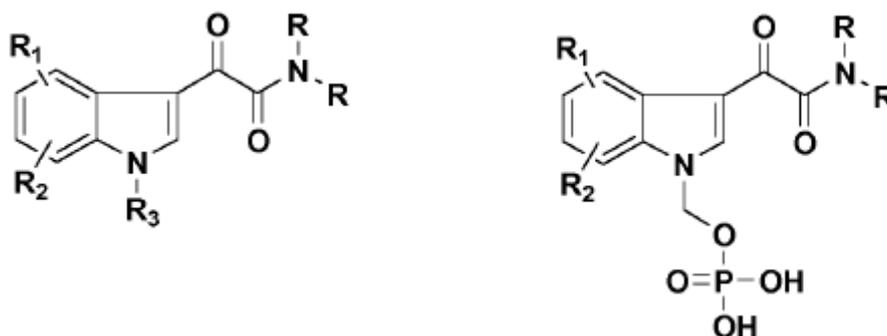
40 Los ejemplos de dichos ésteres profármaco incluyen:



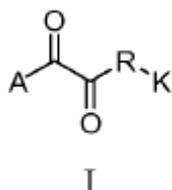
La expresión "profármacos de éter" incluye tanto acetales de fosfato como O-glucósidos. Los ejemplos representativos de dichos profármacos de éter incluyen:



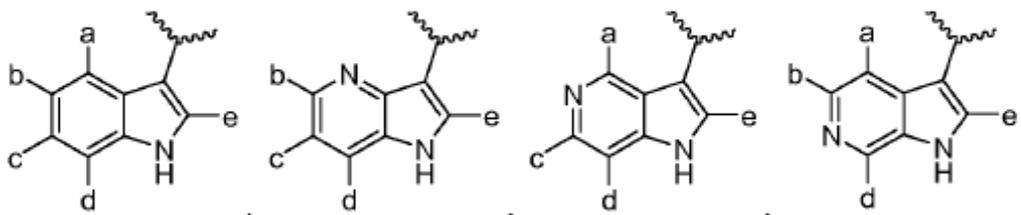
- 5 Los derivados de profármaco incluyen aquellos en los que la fracción de profármaco está unida al átomo de N del indol. Estos profármacos se pueden preparar mediante la sustitución del N del indol con una fracción que modifique las propiedades físicas del compuesto y se pueden enmascarar ya sea por degradación química o enzimática. Los ejemplos de R₃ incluyen derivados de acilo similares a los descritos anteriormente. Un profármaco preferido es la fracción fosfonoximatilo, que se puede introducir usando los procedimientos descritos anteriormente y convertirse en formas de sal farmacéuticamente aceptables que confieran estabilidad química y propiedades físicas ventajosas:
- 10



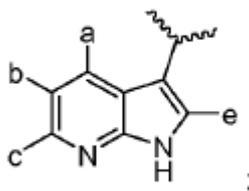
Como se ha expuesto anteriormente, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



- 15 en la que A se selecciona del grupo que consiste en:



y



en las que:

- 5 a, b, c, d y e se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, COOR⁵⁶, XR⁵⁷, NA¹A², C(O)R⁷, C(O)NR⁵⁵R⁵⁶, B, Q y E;
- B se selecciona del grupo que consiste en -C(=NR⁴⁶)(R⁴⁷), C(O)NR⁴⁰R⁴¹, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, S(O)₂R⁸, S(O)₂NR⁴⁰R⁴¹, C(O)R⁷, XR^{8a}, alquil (C₁₋₆)-NR⁴⁰R⁴¹, alquil (C₁₋₆)-COOR^{8b}; en el que dicho arilo, heteroarilo, y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F; en el que el arilo es naftilo o fenilo sustituido; en el que heteroarilo es un sistema mono o bicíclico que contiene de 3 a 7 átomos por anillo para un sistema monocíclico y hasta 12 átomos en un sistema bicíclico condensado, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; en el que heteroalíclico es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros que puede contener de 1 a 2 heteroátomos en el esqueleto del anillo y que puede estar condensado a un anillo de benceno o de piridina;
- 10
- 15 Q se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆) y alqueno (C₂₋₆); en el que dicho alquilo (C₁₋₆) y alqueno (C₂₋₆) están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en C(O)NR⁵⁵R⁵⁶, hidroxilo, ciano y XR⁵⁷;
- E se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆) y alqueno (C₂₋₆); en el que dicho alquilo (C₁₋₆) y alqueno (C₂₋₆) están sustituidos independientemente, opcionalmente, con un miembro seleccionado del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo, SMe, SPh, -C(O)NR⁵⁶R⁵⁷, C(O)R⁵⁷, SO₂alquilo (C₁₋₆) y SO₂Ph; en el que heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos por anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos;
- 20
- F se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi, tioalcoxi (C₁₋₆), ciano, halógeno, nitro, -C(O)R⁵⁷, bencilo, -NR⁴²C(O)-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴²C(O)-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴²C(O)-arilo, -NR⁴²C(O)-heteroarilo, -NR⁴²C(O)-heteroalíclico, una N-lactama cíclica de anillo de 4, 5 o 6 miembros, -NR⁴²S(O)₂-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴²S(O)₂-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴²S(O)₂-arilo, -NR⁴²S(O)₂-heteroarilo, -NR⁴²S(O)₂-heteroalíclico, S(O)₂alquilo (C₁₋₆), S(O)₂arilo, -S(O)₂NR⁴²R⁴³, NR⁴²R⁴³, alquil (C₁₋₆)C(O)NR⁴²R⁴³, C(O)NR⁴²R⁴³, NHC(O)NR⁴²R⁴³, OC(O)NR⁴²R⁴³, NHC(O)OR⁵⁴, alquil (C₁₋₆)NR⁴²R⁴³, COOR⁵⁴, y alquil (C₁₋₆)COOR⁵⁴; en el que dicho alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, alcoxi (C₁₋₆) y ariloxi, están opcionalmente sustituidos con uno a nueve halógenos iguales o diferentes, o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo G; en el que el arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos por anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico se selecciona del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;
- 25
- 30
- G se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi, ciano, halógeno, nitro, -C(O)R⁵⁷, bencilo, -NR⁴⁸C(O)-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴⁸C(O)-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴⁸C(O)-arilo, -NR⁴⁸C(O)-heteroarilo, -NR⁴⁸C(O)-heteroalíclico, una N-lactama cíclica de anillo de 4, 5 o 6 miembros, -NR⁴⁸S(O)₂-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴⁸S(O)₂-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴⁸S(O)₂-arilo, -NR⁴⁸S(O)₂-heteroarilo, -NR⁴⁸S(O)₂-heteroalíclico, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, NR⁴⁸R⁴⁹, alquil (C₁₋₆)C(O)NR⁴⁸R⁴⁹, C(O)NR⁴⁸R⁴⁹, NHC(O)NR⁴⁸R⁴⁹, OC(O)NR⁴⁸R⁴⁹, NHC(O)OR⁵⁴, alquil (C₁₋₆)NR⁴⁸R⁴⁹, COOR⁵⁴ y
- 35
- 40

alquil (C₁₋₆)COOR⁵⁴; en el que el arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos por anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico se selecciona del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

5 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo y heteroalíclico; en el que dicho arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes o con de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F;

10 en el que, para R⁷, R⁸, R^{8a}, R^{8b}, arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema mono o bicíclico que contiene de 3 a 7 átomos por anillo para los sistemas monocíclicos y hasta 10 átomos en un sistema bicíclico, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; en el que heteroalíclico se selecciona del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

15 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), alquenilo (C₂₋₆), cicloalquenilo (C₃₋₇), alquinilo (C₂₋₆), arilo, heteroarilo y heteroalíclico; en el que dicho alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), alquenilo (C₂₋₆), cicloalquenilo (C₃₋₇), alquinilo (C₂₋₆), arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con de uno a seis halógenos iguales o diferentes, o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F o alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acilsulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los que el éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser bien acíclicos o cíclicos; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo;

20 R^{8a} es un miembro seleccionado del grupo que consiste en arilo, heteroarilo y heteroalíclico; en el que cada miembro está independientemente, opcionalmente, sustituido con de uno a seis halógenos iguales o diferentes, o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F;

R^{8b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆) y fenilo;

X se selecciona del grupo que consiste en NH o NCH₃, O y S;

30 R⁴⁰ y R⁴¹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en (a) hidrógeno; (b) alquilo (C₁₋₆) o cicloalquilo (C₃₋₇) sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes, o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F o grupos funcionales diferentes: alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acilsulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los que el éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser bien acíclicos o cíclicos; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo; y (c) alcoxi (C₁₋₆), arilo, heteroarilo o heteroalíclico; o R⁴⁰ y R⁴¹ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un miembro seleccionado del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, 4-NMe piperazina, piperidina, azepina y morfolina; y en el que dicho arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes, o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F; en el que, para R⁴⁰ y R⁴¹, arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos por anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico se selecciona del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina; siempre que B es C(O)NR⁴⁰R⁴¹, al menos uno de R⁴⁰ y R⁴¹ no se selecciona de los grupos (a) o (b);

45 R⁴² y R⁴³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), alilo, alcoxi (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo y heteroalíclico; o R⁴² y R⁴³ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un miembro seleccionado del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, 4-NMe piperazina, piperidina, azepina y morfolina; y en el que dicho alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes, o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo G o grupos funcionales diferentes: alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acilsulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los que el éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser bien acíclicos o cíclicos; heteroarilo se

selecciona del grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo; en el que, para R⁴² y R⁴³, arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos por anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico es un miembro seleccionado del grupo que consiste en

5

aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

R⁴⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, fenilo, arilo, heteroarilo y alquilo (C₁₋₆), OR⁵⁷ y NR⁵⁵R⁵⁶;

R⁴⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, amino, hidroxilo, fenilo, arilo, heteroarilo y alquilo (C₁₋₆);

R⁴⁸ y R⁴⁹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), fenilo, arilo y heteroarilo;

10

R⁵⁰ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆) y bencilo; en el que cada uno de dicho alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆) y bencilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres, iguales o diferentes, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acilsulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los que el éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser bien acíclicos o cíclicos; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo;

15

20

R⁵⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁₋₆);

R^{54a} es alquilo (C₁₋₆);

R⁵⁵ y R⁵⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁₋₆); y

R⁵⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), arilo, heteroarilo; y

25

A¹ y A² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), arilo, heteroarilo, SO₂D¹, SO₂ND²D³ COD⁴, COCOD⁴, COOD⁴ COND⁵D⁶, COCOND⁵D⁶, COCOD⁴, C(=ND⁷)D⁸, C(=ND⁹)ND¹⁰D¹¹;

A¹ y A² bien nunca pueden estar conectados entre sí o se pueden unir para formar una estructura anular;

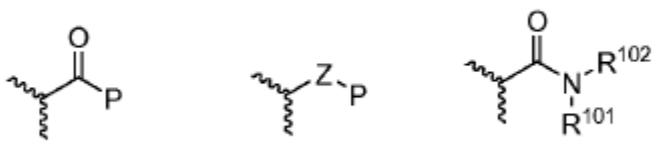
30

D¹, D², D³, D⁴, D⁵, D⁶, D⁷, D⁸, D⁹, D¹⁰ y D¹¹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-C50}, cicloalquilo C_{3-C50}, alqueno C_{3-C50}, cicloalqueno C_{4-C50}, fenilo, heteroarilo, amida C_{3-C50} y éter C_{3-C50}; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzooxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tetrazinilo, triazinilo y triazolilo; siempre que los átomos de carbono que comprenden el doble enlace carbono-carbono de dicho alqueno C_{3-C20} o el triple enlace de carbono-carbono de dicho alqueno C_{3-C20} no sean el punto de unión con el átomo de nitrógeno al que D², D³, D⁵, D⁶, D⁷, D⁹, D¹⁰ y D¹¹ está unido; en el que dicho alquilo C_{1-C50}, cicloalquilo C_{3-C50}, alqueno C_{3-C50}, cicloalqueno C_{4-C50}, arilo, fenilo, heteroarilo, amida C_{3-C50} y éter C_{3-C50} está opcionalmente sustituido con de uno a tres de las siguientes funcionalidades iguales o diferentes: alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acilsulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido y esteroide, entre los que el éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser bien acíclicos o cíclicos;

35

40

K se selecciona del grupo de:



45

P se selecciona entre Ar o J;

Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en el que dicho fenilo y heteroarilo están cada uno independientemente, opcionalmente, sustituidos con de uno a tres miembros iguales o diferentes

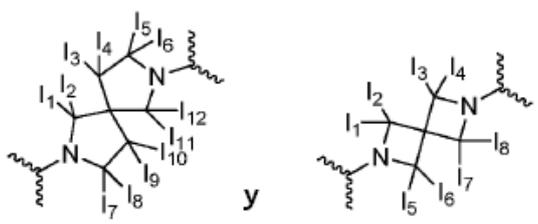
seleccionados del grupo **Ar-I**; y heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzooxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tetrazinilo, triazinilo y triazolilo;

5 **Ar-I** se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, oxima y hidrazina, entre los que el éter, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser bien acíclicos o cíclicos; en el que dicho alquilo (C₁₋₆), alquilo
10 (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆) está opcionalmente sustituido con de uno a tres de las siguientes funcionalidades iguales o diferentes: alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, oxima y hidrazina, entre los que el éter, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida,
15 amidina, oxima, hidrazina pueden ser bien acíclicos o cíclicos;

J se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃₀, cicloalquilo C₃₋₃₀, bicicloalquilo C₄₋₃₀, tricicloalquilo C₅₋₃₀, tetracicloalquilo C₆₋₃₀, alqueno C₃₋₃₀, cicloalqueno C₄₋₃₀, bicicloalqueno C₅₋₃₀, tricicloalqueno C₇₋₃₀, tetracicloalquilo C₉₋₃₀, fenilo, arilo, heteroarilo, amida C_{1-C₃₀}, amida C_{3-C₃₀} cíclica, amina C_{1-C₃₀}, amina C_{3-C₃₀} cíclica, éster C_{2-C₃₀}, éster C_{3-C₃₀} cíclico, éter C_{2-C₃₀}, éter C_{3-C₃₀} cíclico, sulfonamida C_{1-C₃₀},
20 sulfonamida C_{3-C₃₀} cíclica, sulfona C_{2-C₃₀}, sulfona C_{3-C₃₀} cíclica, sulfamida C_{2-C₃₀}, sulfamida C_{3-C₃₀} cíclica, acilsulfamida C_{2-C₃₀}, acilsulfamida C_{3-C₃₀}, urea C_{2-C₃₀}, urea C_{3-C₃₀} cíclica, amidina C_{2-C₃₀}, amidina C_{3-C₃₀} cíclica, guanidina C_{2-C₃₀} y guanidina C_{3-C₃₀} cíclica; arilo o heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzooxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]
25]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tetrazinilo, triazinilo, triazolilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, azaindazolilo, benzoisoxazolilo, azabenzisoxazolilo, benzoisotiazol, azabenzotiazolilo; en el que dicho alquilo C_{1-C₃₀}, cicloalquilo C_{3-C₃₀}, bicicloalquilo C_{4-C₃₀}, tricicloalquilo C_{5-C₃₀}, tetracicloalquilo C_{6-C₃₀}, alqueno C_{3-C₃₀}, cicloalqueno C_{4-C₃₀}, bicicloalqueno C_{5-C₃₀}, tricicloalqueno C_{7-C₃₀}, tetracicloalquilo C_{9-C₃₀}, fenilo, arilo, heteroarilo, amida C_{1-C₃₀}, amida C_{3-C₃₀} cíclica, amina C_{1-C₃₀}, amina C_{3-C₃₀} cíclica, éster C_{2-C₃₀}, éster C_{3-C₃₀} cíclico, éter C_{2-C₃₀}, éter C_{3-C₃₀} cíclico, sulfonamida C_{1-C₃₀}, sulfonamida C_{3-C₃₀} cíclica, sulfona C_{2-C₃₀}, sulfona C_{3-C₃₀} cíclica, sulfamida C_{2-C₃₀}, sulfamida C_{3-C₃₀} cíclica, acilsulfamida C_{2-C₃₀}, acilsulfamida C_{3-C₃₀}, urea C_{2-C₃₀}, urea C_{3-C₃₀} cíclica, amidina C_{2-C₃₀}, amidina C_{3-C₃₀} cíclica, guanidina C_{2-C₃₀} y guanidina C_{3-C₃₀} cíclica está
30 opcionalmente sustituido con de uno a tres de las siguientes funcionalidades iguales o diferentes: alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acilsulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina y peróxido, entre los que el éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser bien acíclicos o cíclicos;

Z se selecciona del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo C_{5-C₇} monocíclico, arilo C_{9-C₁₀} bicíclico, heteroarilo C_{9-C₁₀} bicíclico, heteroalíclico C_{4-C₇} y cicloalquilo C_{5-C₇} en el que dicho heteroarilo o heteroalíclico contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, y con la condición de que cuando Z sea un heteroarilo bicíclico, tanto R como Z estén unidos a un anillo común, en el que dicho arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre oxo, hidroxilo, alquilo C_{1-C₆}, -NR¹⁰¹R¹⁰², -Oalquilo C_{1-C₃}, -S-R₁, -S(O)₂R₁, CF₃, CN; en el que dicho alquilo C_{1-C₆} puede estar
45 opcionalmente sustituido con el Grupo B;

R se selecciona del grupo de:



50 I₁, I₂, I₃, I₄, I₅, I₆, I₇, I₈, I₉, I₁₀, I₁₁ e I₁₂ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), alqueno (C₂₋₆), cicloalqueno (C₄₋₆), alquino (C₂₋₆), CR⁸¹R⁸²OR⁸³, COR⁸⁴,

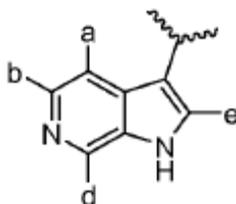
COOR⁸⁵ o CONR⁸⁶R⁸⁷; estando cada uno de dicho alquilo y cicloalquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres, iguales o diferentes, ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acilsulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los que el éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser bien acíclicos o cíclicos; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo;

R⁸¹, R⁸², R⁸³, R⁸⁴, R⁸⁵, R⁸⁶ y R⁸⁷ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), alqueno (C₂₋₆), cicloalqueno (C₄₋₆), alquino (C₂₋₆); y

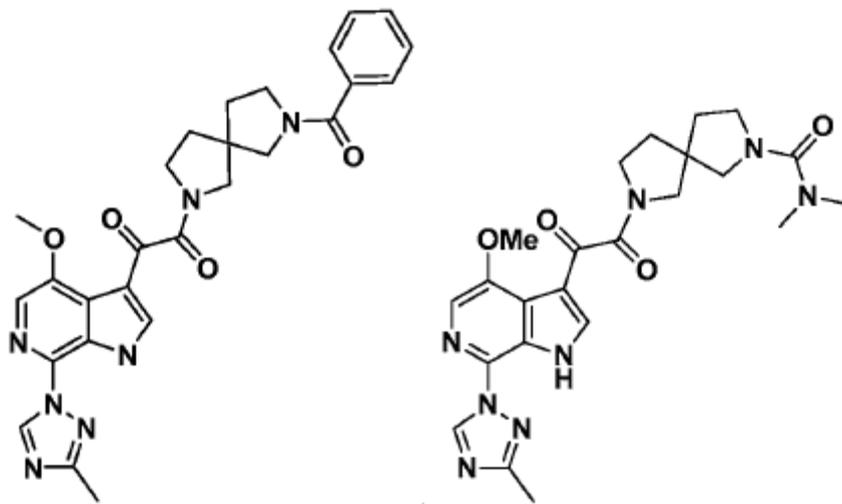
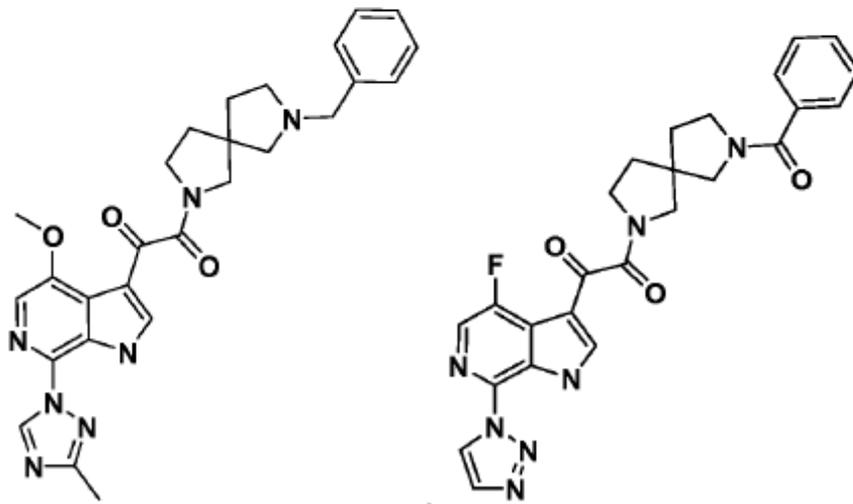
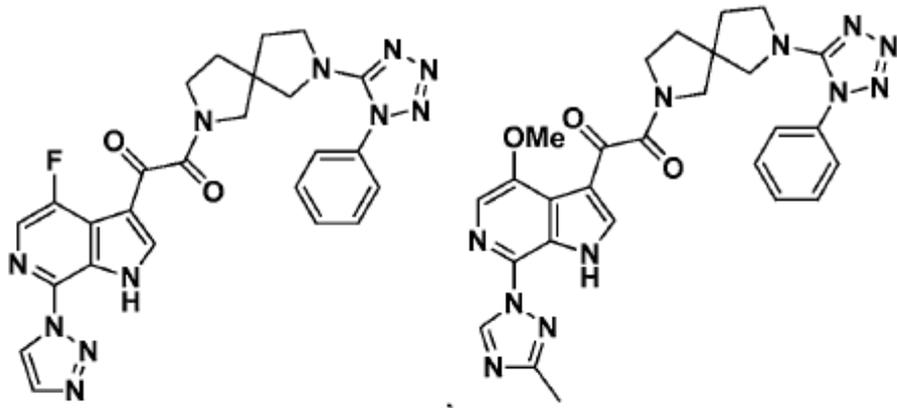
R¹⁰¹ y R¹⁰² are seleccionados entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-C30}, cicloalquilo C_{3-C30}, bicicloalquilo C_{4-C30}, tricicloalquilo C_{5-C30}, tetracicloalquilo C_{6-C30}, alqueno C_{3-C30}, cicloalqueno C_{4-C30}, bicicloalqueno C_{5-C30}, tricicloalqueno C_{7-C30}, tetracicloalqueno C_{9-C30}, fenilo, arilo, heteroarilo, amida C_{1-C30}, amida C_{3-C30} cíclica, amina C_{1-C30}, amina C_{3-C30} cíclica, éster C_{2-C30}, éster C_{3-C30} cíclico, éter C_{2-C30}, éter C_{3-C30} cíclico, sulfonamida C_{1-C30}, sulfonamida C_{3-C30} cíclica, sulfona C_{2-C30}, sulfona C_{3-C30} cíclica, sulfamida C_{2-C30}, sulfamida C_{3-C30} cíclica, acilsulfamida C_{2-C30}, acilsulfamida C_{3-C30}, urea C_{2-C30}, urea C_{3-C30} cíclica, amidina C_{2-C30}, amidina C_{3-C30} cíclica, guanidina C_{2-C30} y guanidina C_{3-C30} cíclica; arilo o heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzooxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tetrazinilo, triazinilo, triazolilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, azaindolilo, benzoisoxazolilo, azabenzoisoxazolilo, benzoisotiazol, azabenzotiazolilo; en el que dicho alquilo C_{1-C30}, cicloalquilo C_{3-C30}, bicicloalquilo C_{4-C30}, tricicloalquilo C_{5-C30}, tetracicloalquilo C_{6-C30}, alqueno C_{3-C30}, cicloalqueno C_{4-C30}, bicicloalqueno C_{5-C30}, tricicloalqueno C_{7-C30}, tetracicloalqueno C_{9-C30}, fenilo, arilo, heteroarilo, amida C_{1-C30}, amida C_{3-C30} cíclica, amina C_{1-C30}, amina C_{3-C30} cíclica, éster C_{2-C30}, éster C_{3-C30} cíclico, éter C_{2-C30}, éter C_{3-C30} cíclico, sulfonamida C_{1-C30}, sulfonamida C_{3-C30} cíclica, sulfona C_{2-C30}, sulfona C_{3-C30} cíclica, sulfamida C_{2-C30}, sulfamida C_{3-C30} cíclica, acilsulfamida C_{2-C30}, acilsulfamida C_{3-C30}, urea C_{2-C30}, urea C_{3-C30} cíclica, amidina C_{2-C30}, amidina C_{3-C30} cíclica, guanidina C_{2-C30} y guanidina C_{3-C30} cíclica está opcionalmente sustituido con de uno a tres de las siguientes funcionalidades iguales o diferentes: alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acilsulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina y peróxido, entre los que el éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser bien acíclicos o cíclicos.

En una realización adicional de Fórmula I anterior, existe la condición de que al menos uno de a-e se seleccione entre B o E.

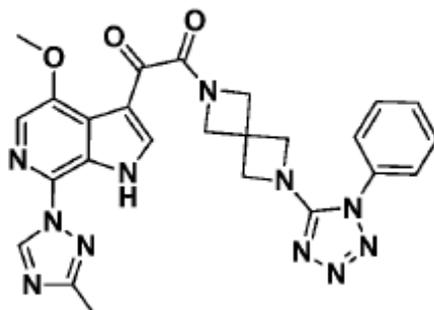
También se prefieren los compuestos en los que A es:



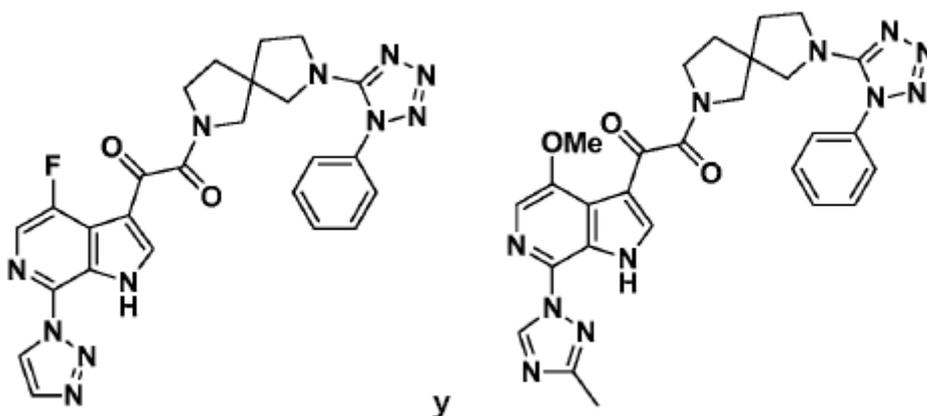
Los compuestos más preferidos de Fórmula I incluyen los que se seleccionan del grupo que consiste en:



y



De los anteriores,



son aún más preferidos.

- 5 Los compuestos de la presente invención, de acuerdo con todas las diversas realizaciones descritas anteriormente, se pueden administrar por vía oral, parenteral (incluyendo técnicas de inyección o infusión subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraesternales), mediante pulverización por inhalación, o por vía rectal y por otros medios, en formulaciones monodosis que contengan vehículos, excipientes y diluyentes no tóxicos farmacéuticamente aceptables disponibles para el experto en la materia. También se pueden incluir uno o más adyuvantes.

Así pues, de acuerdo con la presente divulgación, se proporcionan además uno o más compuestos de Fórmula I para su uso en un procedimiento de tratamiento y una composición farmacéutica, para tratar las infecciones virales tales como la infección por VIH y el SIDA. El tratamiento implica administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento una composición farmacéutica que contenga una cantidad antiviral eficaz de uno o más de los compuestos de Fórmula I, junto con uno o más vehículos, excipientes y diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad antiviral eficaz" significa la cantidad total de cada componente activo de la composición y el procedimiento que es suficiente para mostrar un beneficio significativo para el paciente, es decir, para inhibir, mejorar o curar afecciones agudas caracterizadas por la inhibición de la infección por VIH. Cuando se aplica a un principio activo individual, administrado solo, la expresión se refiere a ese ingrediente solo. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que producen el efecto terapéutico, tanto si se administran en combinación, en serie o simultáneamente. Los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento", como se usan en el presente documento y en las reivindicaciones, significan prevenir, mejorar o curar enfermedades asociadas con la infección por VIH.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de suspensiones o comprimidos de administración oral; así como pulverizados nasales, preparados inyectables estériles, por ejemplo, en forma de suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles o supositorios. Los vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar en las composiciones farmacéuticas y son los que se utilizan en la técnica de las preparaciones farmacéuticas.

Quando se administran por vía oral en forma de una suspensión, estas composiciones se preparan de acuerdo con las técnicas normalmente conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica, y pueden contener celulosa microcristalina para aportar volumen, ácido alginico o alginato sódico como agente de suspensión, metilcelulosa

como potenciador de la viscosidad y edulcorantes/agentes aromatizantes conocidos en la técnica. Como comprimidos de liberación inmediata, estas composiciones pueden contener celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, expansores, disgregantes, diluyentes y lubricantes conocidos en la técnica.

- 5 Las soluciones o suspensiones inyectables se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando diluyentes o disolventes no tóxicos aceptables por vía parenteral adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer o solución de cloruro sódico isotónica, o agentes de dispersión o humectación y suspensión adecuados, tales como aceites estériles, blandos, no volátiles, incluyendo mono- o di-glicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.
- 10 Los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar por vía oral a seres humanos en un intervalo de dosificación de 1 a 100 mg/kg de peso corporal en dosis divididas, normalmente durante un período de tiempo prolongado, tal como días, semanas, meses o incluso años. 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. No obstante, se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente en particular puede variar, y dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto empleado en concreto, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el género, la dieta, el modo y tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección en particular y el huésped que se somete a tratamiento.
- 15
- 20 También se contemplan en el presente documento combinaciones de los compuestos de Fórmula I expuestos en el presente documento, junto con uno o más agentes útiles en el tratamiento del SIDA. Por ejemplo, los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar de forma eficaz ya sea en períodos previos a la exposición y/o posteriores a la exposición, en combinación con cantidades eficaces de antivirales contra el SIDA, inmunomoduladores, antiinfecciosos o vacunas tales como los que se presentan en la siguiente tabla no limitante:

25

ANTIVIRALES

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Rilpivirina	Tiobotec	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa)
Complera®	Gilead	Infección por VIH, SIDA, ARC; combinación con emtricitabina, rilpivirina y disoproxil-fumarato de tenofovir
097	Hoechst/Bayer	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (RT))
Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Amprenavir 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Abacavir (1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de RT)
Acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
Aciclovir	Burroughs Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC
AD-439	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, ARC
AD-519	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, ARC
Adefovir dipivoxil AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Ángeles CA)	Infección por VIH, ARC, PGL VIH positivo, SIDA

ES 2 609 579 T3

(Continuación)
ANTIVIRALES

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Interferón alfa	Glaxo Wellcome	Sarcoma de Kaposi, VIH en combinación con/Retrovir
Ansamicina LM 427	Adria Laboratories (Dublín, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
Anticuerpo que neutraliza el interferón alfa aberrante lábil al pH	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	SIDA, ARC
AR177	Aronex Pharm	Infección por VIH, SIDA, ARC
Beta-fluoro-ddA	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas con el SIDA
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
CI-1012	Warner-Lambert	Infección por VIH-1
Cidofovir	Gilead Science	Retinitis por CMV, herpes, papilomavirus
Sulfato de Curdlan	AJI Pharma, EE.UU.	Infección por VIH
Inmunoglobulina de citomegalovirus	MedImmune	Retinitis por CMV
Citoveno	Syntex	Afecta a la visión
Ganciclovir		CMV periférico, Retinitis por CMV
Darunavir	Tibotec- J & J	Infección por VIH, SIDA, ARC (Inhibidor de proteasa)
Delaviridina	Pharmacia-Upjohn	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de RT)
Sulfato de dextrano	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japón)	SIDA, ARC, VIH positivo asintomático
ddC Didesoxicidina	Hoffman-La Roche	Infección por VIH, SIDA, ARC
ddl Didesoxicidina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC; combinación con AZT/d4T
Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Efavirenz (DMP 266), Sustiva®		
(-)6-Cloro-4-(S)-ciclopropiletinil-4-(S)-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, STOCRINE	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de la RT)
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección por VIH
Etravirina	Tibotec - J & J	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa)
Famciclovir	Smith Kline	Herpes zóster, herpes simplex
GS 840	Gilead	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la transcriptasa inversa)

ES 2 609 579 T3

(Continuación)
ANTIVIRALES

HBY097	Hoechst Marion Roussel	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa)
Hipericina	VIMRx Pharm.	Infección por VIH, SIDA, ARC
Interferón beta recombinante humano	Triton Biosciences (Alameda, CA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC
Interferón alfa-n3	Interferon Sciences	ARC, SIDA
Indinavir	Merck	Infección por VIH, SIDA, ARC, VIH positivo asintomático, también en combinación con AZT/ddI/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	Retinitis por CMV
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas con el VIH
Lamivudina, 3TC	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la transcriptasa inversa), también con AZT
Lobucavir	Bristol Myers Squibb	Infección por CMV
Nelfinavir	Agouron Pharmaceuticals	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Nevirapina	Boehring Ingelheim	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	Inhibidor de VIH
Secuencia octapeptídica del péptido T	Peninsula Labs (Belmont, CA)	SIDA
Fosfonoformiato trisódico	Astra Pharm. Products, Inc.	Retinitis por CMV, Infección por VIH, otras infecciones por CMV
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
Probucof	Vyrex	Infección por VIH, SIDA
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	Infección por VIH, SIDA, ARC
Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Ritonavir	Abbott	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
Saquinavir	Hoffmann-LaRoche	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
Estavudina; d4T Dideshidrodesoxi-timidina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC
Tipranavir	Boehring Ingelheim	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	infecciones por CMV y HSV genitales
Virazole Ribavirina	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	VIH positivo asintomático, LAS, ARC
VX-478	Vertex	Infección por VIH, SIDA, ARC
Zalcitabina	Hoffmann-LaRoche	Infección por VIH, SIDA, ARC, con AZT

ES 2 609 579 T3

(Continuación)
ANTIVIRALES

Zidovudina; AZT	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC, sarcoma de Kaposi, en combinación con otras terapias
Sal disoproxil-fumarato de tenofovir (Viread®)	Gilead	Infección por VIH, SIDA (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Emtriva® (Emtricitabina) (FTC)	Gilead	Infección por VIH, SIDA (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Combivir®	GSK	Infección por VIH, SIDA (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Succinato de abacavir (o Ziagen®)	GSK	Infección por VIH, SIDA (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Reyataz® (o atazanavir)	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de proteasa
Fuzeon® (Enfuvirtide o T-20)	Roche/Trimeris	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de la fusión viral
Lexiva® (o Fosamprenavir calcio)	GSK/Vertex	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de proteasa viral
Selzentry (Maraviroc) (UK 427857)	Pfizer	Infección por VIH, SIDA, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
Trizivir®	GSK	Infección por VIH, SIDA (combinación de tres fármacos)
Sch-417690 (vicriviroc)	Schering-Plough	Infección por VIH, SIDA, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
TAK-652	Takeda	Infección por VIH, SIDA, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
GSK 873140 (ONO-4128)	GSK/ONO	Infección por VIH, SIDA, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
Inhibidor de integrasa MK-0518 Raltegravir	Merck	Infección por VIH, SIDA
Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Truvada®	Gilead	Combinación de sal disoproxil-fumarato de tenofovir (Viread®) y Emtriva® (Emtricitabina)
Inhibidor de integrasa GS917/JTK-303 Elvitegravir	Gilead/Japan Tobacco	Infección por VIH, SIDA, en desarrollo
Combinación de tres fármacos Atripla®	Gilead/Bristol-Myers Squibb	Combinación de sal disoproxil-fumarato de tenofovir (Viread®), Emtriva® (Emtricitabina) y Sustiva® (Efavirenz)
Festinavir®	Oncolys BioPharma	Infección por VIH, SIDA, en desarrollo
Conjugado lipídico CMX-157 de tenofovir nucleótido	Chimerix	Infección por VIH, SIDA
Inhibidor de integrasa GSK1349572	GSK	Infección por VIH, SIDA

ES 2 609 579 T3

(Continuación)

INMUNOMODULADORES

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
AS-101	Wyeth-Ayerst	SIDA
Bropirimina	Pharmacia Upjohn	SIDA avanzado
Acemannan	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	SIDA, ARC
CL246,738	Wyeth Lederle Labs	SIDA, sarcoma de Kaposi
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Bloquea la fusión del VIH con células CD4+
Interferón gamma	Genentech	ARC, en combinación con TNF (factor de necrosis tumoral)
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	Genetics Institute Sandoz	SIDA
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	Hoechst-Roussel Immunex	SIDA
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	Schering-Plough	SIDA, en combinación con AZT
Inmunoestimulante de partículas del núcleo del VIH	Rorer	VIH seropositivo
interleucina-2 IL-2	Cetus	SIDA, en combinación con AZT
interleucina-2 IL-2	Hoffman-LaRoche Immunex	SIDA, ARC, VIH en combinación con AZT
interleucina-2 IL-2 (aldeslucina)	Chiron	SIDA, aumento de los recuentos 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
Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
IMREG-2	Imreg (Nueva Orleans, LA)	SIDA, Sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
Imutiol Dietil Ditio Carbamato	Merieux Institute	SIDA, ARC
Interferón alfa-2	Schering Plough	Sarcoma de Kaposi con AZT, SIDA
Metionina-Encefalina	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	SIDA, ARC
MTP-PE Muramil-Tripéptido	Ciba-Geigy Corp. Amgen	Sarcoma de Kaposi
Factor estimulante de colonias de granulocitos	Amgen	SIDA, en combinación con AZT
Remune	Immune Response Corp.	Inmunoterapéutico
CD4 humano soluble recombinante rCD4	Genentech	SIDA, ARC
Híbridos de rCD4-IgG		SIDA, ARC
CD4 humano soluble recombinante	Biogen	SIDA, ARC

(Continuación)
INMUNOMODULADORES

Interferón alfa-2a	Hoffman-La Roche	Sarcoma de Kaposi, SIDA, ARC en combinación con AZT
T4 soluble SK&F106528	Smith Kline	Infección por VIH
Timopentina	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	Infección por VIH
Factor de necrosis tumoral, TNF	Genentech	ARC, en combinación con interferón gamma

ANTIINFECCIOSOS

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
Clindamicina con primaquina	Pharmacia Upjohn	PCP
Fluconazol	Pfizer	Meningitis criptocócica, candidiasis
Pastille Nystatin Pastille	Squibb Corp.	Prevención de la candidiasis oral
Ornidyl Eflornithine	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 por <i>Cryptosporidia</i>
Intraconazole-R51211	Janssen-Pharm.	Histoplasmosis; meningitis criptocócica
Trimetrexato	Warner-Lambert	PCP
Daunorrubicina	NeXstar, Sequus	Sarcoma de Kaposi

ANTIINFECCIOSOS

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

Además, los compuestos de la divulgación expuestos en el presente documento se pueden usar en combinación con otros inhibidores de la entrada del VIH. Los ejemplos de dichos inhibidores de la entrada del VIH se describen en *Drugs de the Future*, 24(12):1355-1362 (1999); *Cell*, 9:243-246 (29 de octubre de 1999); y en *Drug Discovery Today*, 5(5):183-194 (mayo de 2000) y Meanwell, N. A. y col., "Inhibitors of the entry of HIV into host cells", *Curr. Op. Drug Dis. Dev.*, 6(4):451-461 (2003). En concreto, los compuestos se pueden utilizar en combinación con otros inhibidores

de la unión, inhibidores de la fusión y antagonistas del receptor de quimiocina dirigidos al receptor del núcleo de CCR5 o de CXCR4.

Se ha de entender que el ámbito de las combinaciones de los compuestos de la presente divulgación con antivirales, inmunomoduladores y antiinfecciosos para el SIDA, inhibidores de la entrada o vacunas del VIH no se limita al listado de la tabla anterior, sino que incluye, en principio, cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento del SIDA.

Las combinaciones preferidas son tratamientos simultáneos o alternativos con un compuesto de la presente divulgación y un inhibidor de la proteasa del VIH y/o un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH. Un cuarto componente opcional de la combinación es un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, tal como AZT, 3TC, ddC o ddl. Un inhibidor preferido de la proteasa del VIH es REYATAZ® (principio activo del Atazanavir). Por lo general, se administra una dosis de 300 a 600 mg una vez al día. Esta puede administrarse junto con una dosis baja de Ritonavir (de 50 a 500 mg). Otro inhibidor preferido de la proteasa del VIH es KALETRA®. Otro inhibidor útil de la proteasa del VIH es indinavir, que es la sal sulfato de etanolato de *N*-(2(*R*)-hidroxi-1-(*S*)-indanil)-2(*R*)-fenilmetil-4-(*S*)-hidroxi-5-(1-(4-(3-piridil-metil)-2(*S*)-*N'*-(*t*-butilcarboxamido)-piperazinil))-pentanoamida, y se sintetiza de acuerdo con el documento de patente de EE.UU. n.º 5.413.999. En general, el indinavir se administra a una dosis de 800 mg tres veces al día. Otros inhibidores preferidos de la proteasa son nelfinavir y ritonavir. Otro inhibidor preferido de la proteasa del VIH es saquinavir, que se administra a una dosis de 600 o 1.200 mg tres veces al día. Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH preferidos incluyen efavirenz. Estas combinaciones pueden tener efectos inesperados sobre la limitación de la extensión y el grado de infección del VIH. Las combinaciones preferidas incluyen las siguientes (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. (La preparación de ddC, ddl y AZT también se describe en el documento EP 0 484 071).

En dichas combinaciones, el compuesto de la presente divulgación y los otros agentes activos pueden administrarse por separado o conjuntamente. Además, la administración de un elemento puede ser previa, simultánea o posterior a la administración del/de los otro/s agente/s.

QUÍMICA GENERAL (PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS)

La presente invención comprende compuestos de Fórmula I, sus formulaciones farmacéuticas y su uso en pacientes que sufren o que son susceptibles de sufrir infección por VIH. Los compuestos de Fórmula I incluyen sus sales farmacéuticamente aceptables. Los procedimientos generales de elaboración de los compuestos de Fórmula I y los productos intermedios útiles para su síntesis se describen en los siguientes esquemas (después de las abreviaturas).

Abreviaturas

A lo largo de la descripción de la divulgación y de los ejemplos, se pueden usar una o más de las siguientes abreviaturas, la mayoría de las cuales son abreviaturas convencionales muy conocidas por los expertos en la materia:

h = hora/s

t. a. = temperatura ambiente

mol = mol/es

mmol = milimol/es

g = gramo/s

mg = miligramo/s

ml = mililitro/s

TFA = ácido trifluoroacético

DCE = 1,2-dicloroetano

CH₂Cl₂ = diclorometano

TPAP = perrutenato de tetrapropilamonio

THF = tetrahidrofurano

DEPBT = 3-(dietoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona

DMAP = 4-dimetilaminopiridina

P-EDC = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida soportada en polímero

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

DMF = *N,N*-dimetilformamida

base de Hunig = *N,N*-diisopropiletilamina

MCPBA = ácido *meta*-cloroperbenzoico

azaindol = 1*H*-pirrolo-piridina

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
 DDQ = 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
 OTf = trifluorometanosulfonoxi
 5 NMM = 4-metilmorfolina
 PIP-COPh = 1-benzoilpiperazina
 NaHMDS = hexametildisilazida de sodio
 EDAC = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
 10 TMS = trimetilsililo
 DCM = diclorometano
 DCE = dicloroetano
 MeOH = metanol
 THF = tetrahidrofurano
 EtOAc = acetato de etilo
 15 LDA = diisopropilamida de litio
 TMP-Li = 2,2,6,6-tetrametilpiperidinil-litio
 DME = dimetoxietano
 DIBALH = hidruro de diisobutilaluminio
 HOBT = 1-hidroxibenzotriazol
 20 CBZ = benciloxicarbonilo
 PCC = clorocromato de piridinio
 TBTU = tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio
 DEBPT = 3-(dietoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona
 BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio

25 *Química*

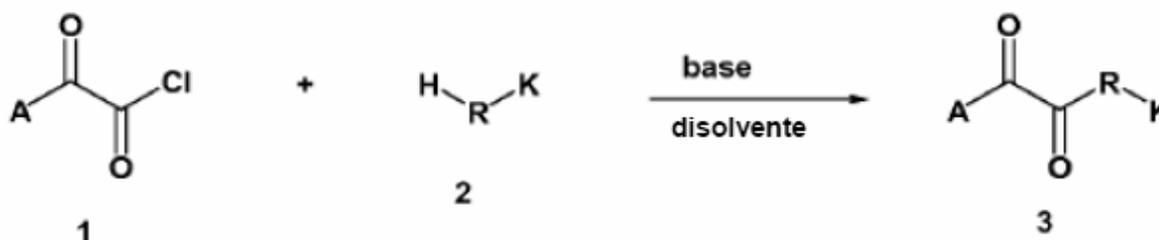
La presente invención comprende compuestos de Fórmula I, sus formulaciones farmacéuticas y su uso en pacientes que sufren o son susceptibles a la infección por VIH. Los compuestos de Fórmula I incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En los siguientes Esquemas, se describen los procedimientos generales para fabricar los compuestos de Fórmula I y los productos intermedios útiles para su síntesis.

30 *Preparación de compuestos de Fórmula I*

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

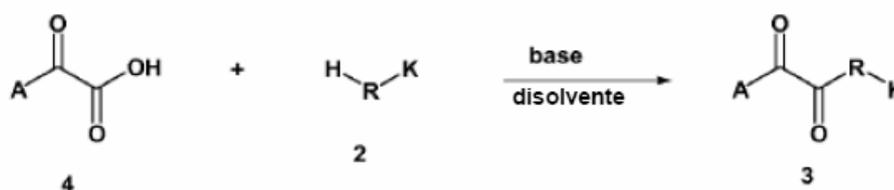
Se pueden utilizar las condiciones convencionales tales como la reacción de amina con un haluro de acilo **1** (**Esquema 1a**) y ácido carboxilo **4** (**Esquema 1b**) para convertir la cetona en los productos de amida deseados. En "Comprehensive Organic Transformation" de Richard C. Larock, Wiley-VCH, Nueva York, 1989, 972 (ácidos carboxílicos en amidas), 979 (haluros ácidos en amidas), se encuentran algunas referencias generales de estas metodologías e instrucciones de uso.

Esquema 1a



40 El **Esquema 1a** representa un procedimiento general para la formación de una amida a partir de espiro diamina *N*-monosustituida **2** y cloruro de acilo **1**. Se añadió una base apropiada (de una cantidad catalítica a una cantidad en exceso) seleccionada entre hidruro sódico, carbonato potásico, trietilamina, DBU, piridina, DMAP o di-isopropil-etilamina a una solución de derivado espiro de diamina **2** y cloruro de acilo **1** en un disolvente apropiado seleccionado entre diclorometano, cloroformo, benceno, tolueno, THF, éter dietílico, dioxano, acetona, *N,N*-dimetilformamida o piridina a temperatura ambiente. A continuación, se llevó a cabo la reacción bien a temperatura ambiente o a temperatura evaluada hasta 150 °C durante un período de tiempo (30 minutos a 16 horas), proporcionando amidina **3**, la estructura de Fórmula I. Algunas referencias seleccionadas que implican dichas reacciones incluyen a) *Indian J. Chem.*, Apartado B 1990, 29, 1077; 2) *Chem. Sci.* 1998, 53, 1216; 3) *Chem. Pharma. Bull.* 1992, 40, 1481; 4) *Chem. Heterocycl. Compd.* 2002, 38, 539.

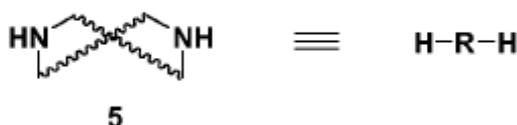
Esquema 1b



5 Como alternativa, como se muestra en el **Esquema 1b**, se puede acoplar una diamina espiro N-monosustituida **2** con un ácido **4** usando reactivos de acoplamiento de formación de enlaces de amida o enlaces peptídicos convencionales. Muchos reactivos para los acoplamientos de enlaces de amida son conocidos por los químicos orgánicos expertos en la materia, y casi todos ellos son aplicables para la realización de productos de amida acoplados. La combinación de EDAC y trietilamina en tetrahidrofurano o BOPCI y diisopropil-etil-amina se han utilizado con más frecuencia, pero se podrían utilizar DEPBT u otros reactivos de acoplamiento tales como PyBop. Otra condición de acoplamiento útil emplea HATU ((a) *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1994, 201; (b) *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 11580). Además, DEPBT (3-(di-etoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)ona) y *N,N*-diisopropiletilamina, conocida comúnmente como base de Hunig, representa otro procedimiento eficaz para formar el enlace de amida y proporcionar compuestos de Fórmula I. DEPBT bien se puede adquirir en Adrich o prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito en *Organic Lett.*, 1999, 1, 91. Por lo general, se usa un disolvente inerte tal como DMF o THF, pero se podrían usar otros disolventes apróticos.

15 En los **Esquemas 2-8**, las diaminas espiro H-R-H se expresan como el dibujo en la **Figura 1**.

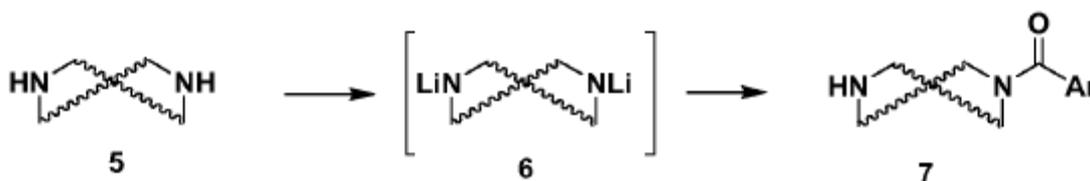
Figura 1



Las diaminas espiro N-monosustituidas **2** usadas en el **Esquema 1a** y **Esquema 1b** se pueden preparar mediante procedimientos descritos en los **Esquemas 2-8**.

20

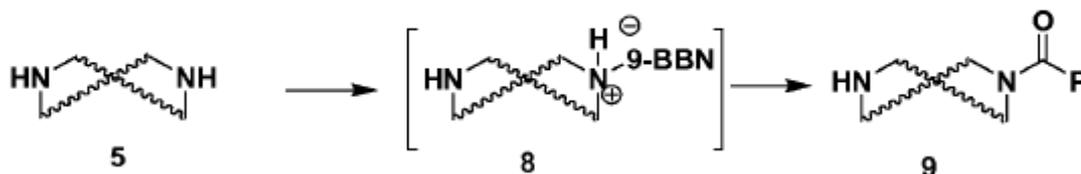
Esquema 2



25

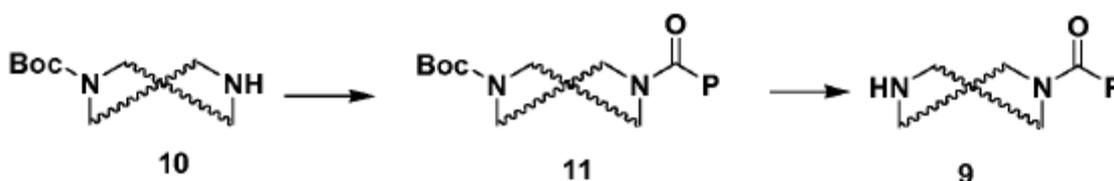
La N-monooilación de la diamina espiro se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el dianión **6** de una diamina espiro **5** con cloruro de aroilo. En *J. Org. Chem.* 1999, 64, 7661, se describe un procedimiento de preparación de diamina de mono-aróilo mediante el tratamiento de la diamina con 2 equivalentes de *n*-butil-litio, seguido de la adición de cloruro de aroilo a temperatura ambiente. Correspondientemente, en la presente invención, mediante la aplicación del mismo procedimiento en el uso de una diamina de espiro **5** en cambio, se puede preparar diamina espiro N-monooilada mediante el tratamiento de la diamina espiro **5** con 2 equivalentes de *n*-butil-litio, antes de la adición de cloruro de aroilo.

Esquema 3



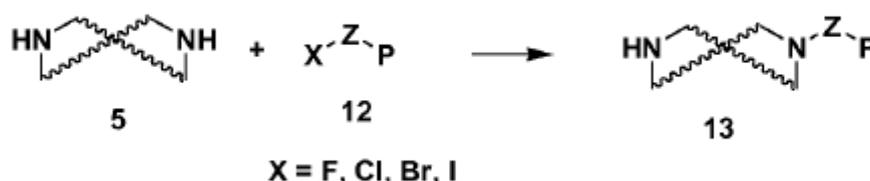
Una diamina espiral **5** también se puede tratar previamente con 1 eq. de 9-BBN para formar un complejo **8** a temperatura ambiente en THF, éter, hexano, benceno o CH_2Cl_2 . La posterior reacción entre el complejo **8** y el cloruro de acilo conduce a la formación de la estructura **9** tras el tratamiento acuoso. En *Org. Lett.* 2003, 5, 3399, se puede encontrar un procedimiento general para la mono-acilación selectiva de diaminas simétricas a través de la complejación previa con boro.

Esquema 4



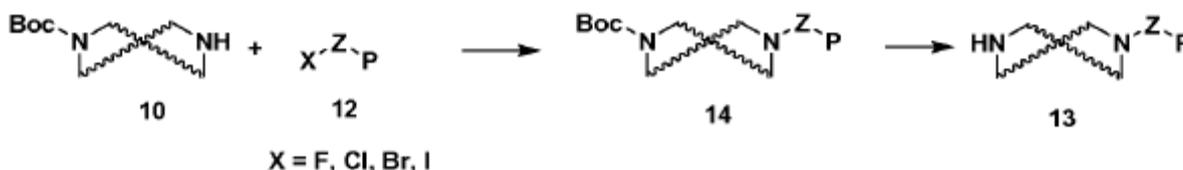
Como alternativa, se puede hacer reaccionar una diamina espiral N-Boc **10** con cualquiera de entre haluro de acilo o ácido carboxílico a través de los procedimientos descritos en el **Esquema 1a** y **Esquema 1b** para acilar el nitrógeno libre del compuesto **10**, lo que proporciona el compuesto **11**. Una desprotección bien establecida del grupo Boc del compuesto **11** en solución ácida podría proporcionar diamina espiral de acilo **9**. TFA y HCl son los ácidos típicos usados para esta desprotección, mientras que los disolventes más usados son éter y diclorometano o el propio TFA, pero se podrían usar otros agentes ácidos y disolventes. Algunas referencias seleccionadas que implican dichas reacciones incluyen 1) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1996, 6, 2777; 2) *Zh. Org. Khim.* 1996, 32, 1010; 3) *J. Fluorite Chem.* 30 1 996, 76, 177; 4) *Synth. Commun.* 1996, 26, 3549; 5) *J. Heterocycl. Chem.* 1994, 31, 841; 6) *J. Org. Chem.* 1964, 29, 794.

Esquema 5



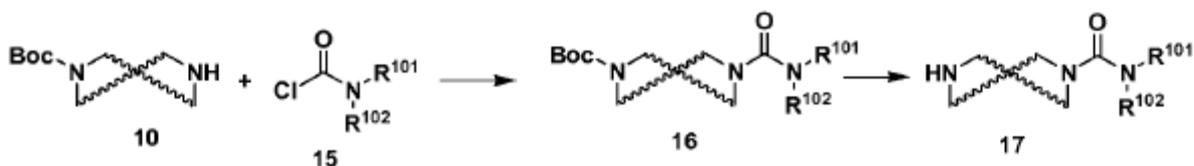
Se puede añadir un exceso de diamina espiral **5** (5-10 eq.) a una solución de halógeno electrófilo **12** (por ejemplo, 5-cloro-1-fenil-1H-tetrazol) en THF, dioxano, benceno, tolueno, DMSO o DMF. La reacción se puede ejecutar durante de 2 a 120 horas a temperatura ambiente o a $150\text{ }^\circ\text{C}$, proporcionando la estructura **13**. Las reacciones se pueden llevar a cabo con o sin base o catalizador. Una base puede seleccionarse entre Et_3N , iPr_2NEt , NaH , KH , BuLi , Li_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , K_3PO_4 , K_2HPO_4 , KH_2PO_4 , LiHMDS , NaHMDS , KHMDS . Un catalizador puede ser una especie que contenga un metal tal como Cu, Pd, Ni o Pt.

Esquema 6



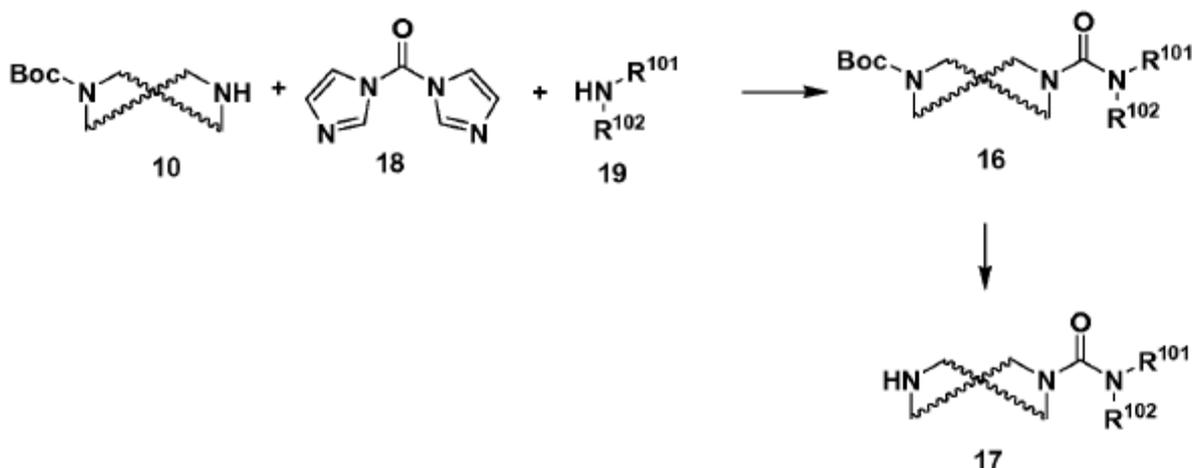
La Estructura **13** también se puede sintetizar a partir de una diamina espiro N-Boc **10**. Al usar el mismo procedimiento del **Esquema 5**, la diamina espiro N-Boc **10** reacciona con el haluro **12**, dando diamina espiro N,N-disustituida **14**. La desprotección de Boc final del compuesto **14** usando las condiciones descritas en el **Esquema 4** da la diamina espiro N-mono-sustituida **13**.

5

Esquema 7

10

El diamina espiro N-Boc **10** también puede reaccionar con un cloruro carbámico N,N-disustituido **16** con o sin una base a temperatura ambiente o 150 °C, proporcionando la estructura **16**. El disolvente se puede seleccionar entre THF, dioxano, DMF, benceno, éter y CH₂Cl₂. La base se puede seleccionar entre Et₃N, iPr₂NEt, NaH, KH, BuLi, Li₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, K₃PO₄, K₂HPO₄, KH₂PO₄, LiHMDS, NaHMDS y KHMDS. La eliminación secuencial del grupo Boc de la estructura **16**, aplicando las condiciones descritas en el **Esquema 4**, conduce a la formación de la estructura **17**. En el **Esquema 7**, R¹⁰¹ y R¹⁰² no pueden ser hidrógeno.

Esquema 8

15 La estructura **10** también puede reaccionar con di(1H-imidazol-1-il)metanona **18**, seguido de la adición de la amina **19**, dando el producto intermedio **16**. A continuación, la reacción de desprotección de Boc dará la diamina espiro N-monosustituida **17** deseada. En el **Esquema 8**, R¹⁰¹ o R¹⁰², o ambos, pueden ser hidrógeno.

Las condiciones de reacción y los procedimientos dados en los ejemplos específicos son ampliamente aplicables a compuestos con otra sustitución y a otras transformaciones en la presente solicitud.

20 Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran las síntesis típicas de los compuestos de Fórmula I como se ha descrito en general previamente. Estos ejemplos son solo ilustrativos, y no pretenden limitar la divulgación en modo alguno. El experto en la materia puede disponer fácilmente de los reactivos y materiales de partida.

Química experimental

25 Procedimientos típicos y caracterización de los ejemplos seleccionados:

A menos que se indique lo contrario, los disolventes y reactivos se usaron directamente como se obtuvieron de fuentes comerciales, y las reacciones se realizaron bajo una atmósfera de nitrógeno. La cromatografía ultrarrápida se realizó sobre gel de sílice 60 (tamaño de partícula de 0,040-0,063; suministro por EM Science). Los espectros de la RMN de ¹H se registraron en Bruker DRX-500F a 500 MHz (o Bruker DPX-300B o Varian Gemini 300 a 300 MHz como se indican). Los desplazamientos químicos se presentaron en ppm en la escala δ con respecto a δTMS = 0. Se usaron las siguientes referencias internas para los protones residuales en los siguientes disolventes: CDCl₃ (δ_H

30

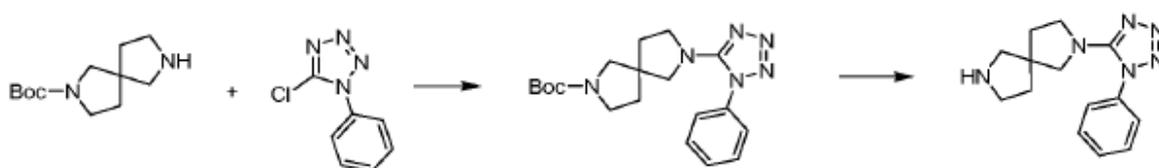
- 7,26), CD₃OD (δ_H 3,30) y DMSO-*d*6 (δ_H 2,50). Se emplearon los acrónimos convencionales para describir los patrones de multiplicidad: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), m (multiplete), a (ancho), ap. (aparente). La constante de acoplamiento (*J*) está en hercios. Todos los datos de cromatografía de líquidos (CL) se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS o LC-20AS usando un detector de UV-Vis SPD-10AV, con los datos de espectrometría de masas (EM) determinados con una plataforma Micromass para CL en modo de electronebulización.

Procedimiento de HPLC (es decir, aislamiento de los compuestos)

Los compuestos purificados mediante HPLC preparativa se diluyeron en metanol (1,2 ml) y se purificaron usando un sistema automatizado de HPLC preparativa Shimadzu LC-8A o LC-10A.

10 **Preparación de los productos intermedios**

Síntesis de 2-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-2,7-diazaespiro[4.4]nonano:

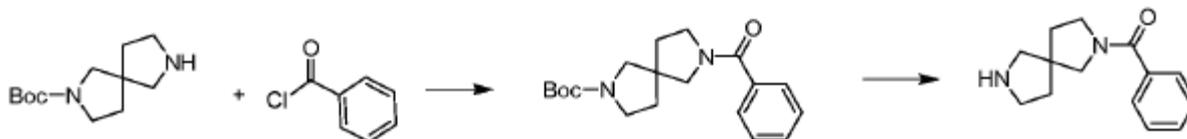


- 15 Etapa 1: se añadió Et₃N (5 ml) a una solución de 2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-carboxilato *tert*-butílico (1 g) y 5-cloro-1-fenil-1H-tetrazol (1 g) en dioxano (50 ml). Se calentó la mezcla a 115 °C durante 24 horas. Se inactivó la reacción con agua (50 ml). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 50 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre MgSO₄ y se concentró, dando un residuo que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, dando 7-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-2,7-diazaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato *tert*-butílico.

7-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-2,7-diazaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato <i>tert</i> -butílico	
EM (M+H) ⁺ Calc.	371,2
EM (M+H) ⁺ Observ.	371,4
Tiempo de retención	1,82 min
Condiciones de CL	
Disolvente A	Agua al 90 % -metanol al 10 %-TFA al 0,1 %
Disolvente B	Agua al 10 % -metanol al 90 %-TFA al 0,1 %
% de B inicial	0
% de B final	100
Duración del gradiente	2 min
Caudal	4 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - metanol- TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 4,6 x 30 mm S5

- 20 Etapa 2: se disolvió 7-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-2,7-diazaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato *tert*-butílico (100 mg) en solución de TFA al 10 % en CH₂Cl₂ (10 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Tras eliminar los disolventes, se usó el residuo, 2-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-2,7-diazaespiro[4.4]nonano en bruto, en reacciones adicionales sin purificación.

Síntesis de fenil(2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)metanona:



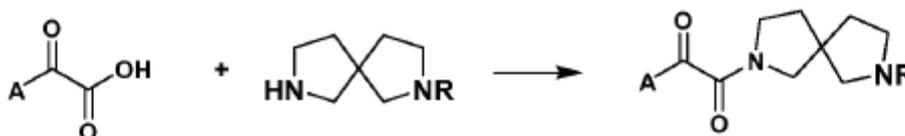
- 5 Etapa 1: se añadió Et₃N (0,5 ml) a una solución de hexahidropirrololo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato *tert*-butílico (0,2 g) y cloruro de benzoilo (0,1 ml) en THF (10 ml). Se calentó la mezcla hasta 115 °C durante 24 horas. Se inactivó la reacción con agua (10 ml). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 10 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre MgSO₄ y se concentró, dando un residuo que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, dando 7-benzoil-2,7-diazaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato *tert*-butílico.

7-benzoil-2,7-diazaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato <i>tert</i> -butílico	
EM (M+H)+ Calc.	331,2
EM (M+H)+ Observ.	331,5
Tiempo de retención	1,86 min
Condiciones de CL	
Disolvente A	agua al 90 % -metanol al 10 %-TFA al 0,1 %
Disolvente B	agua al 10 % -metanol al 90 %-TFA al 0,1 %
% de B inicial	0
% de B final	100
Duración del gradiente	2 min
Caudal	4 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol- TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 4,6 x 30 mm S5

- 10 Etapa 2: se disolvió 7-benzoil-2,7-diazaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato *tert*-butílico (100 mg) en solución de TFA al 10 % en CH₂Cl₂ (10 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Tras eliminar los disolventes, se usó el residuo, fenil(2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)metanona, en reacciones adicionales sin purificación.

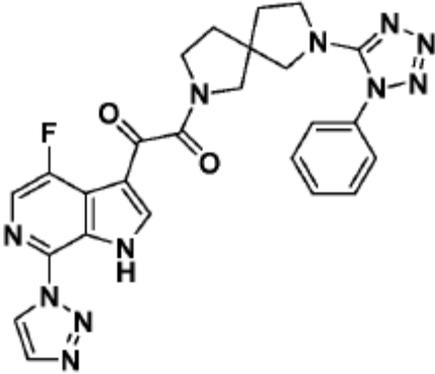
Síntesis de los compuestos principales

- 15 **Preparación del compuesto 1001, 1-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(7-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)etan-1,2-diona y Compuesto 1002, 1-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(7-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)etan-1,2-diona:**

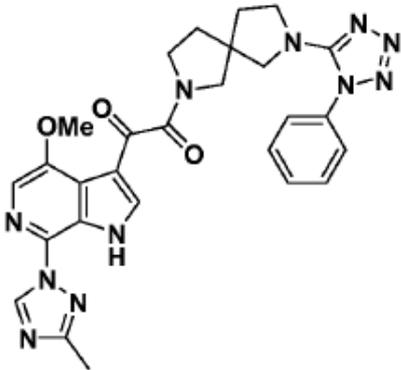


- 20 Se combinaron ácido 2-ceto (1 eq.), agente de diamina bicíclica espiro (1-5 eq.), 3-(dietoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT) o tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (1-5 eq.) o hexafluorofosfato (2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (HATU) (1-5 eq.) y base de Hunig o N-metil-morfolina (1-100 eq.) en THF o DMF. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente o a 115 °C durante 17 horas. Se retiró el THF o DMF mediante evaporación a presión reducida, y se dividió el residuo entre acetato de etilo

y solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se combinó la fase orgánica y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La concentración al vacío proporcionó un producto en bruto, que se purificó mediante valoración, o recristalización, o cromatografía en columna de gel de sílice, o sistema Shimadzu de HPLC preparativa automatizado.

	
1001	
EM (M+H) ⁺ Calc.	528,2
EM (M+H) ⁺ Observ.	528,3
Tiempo de retención	1,86 min
Condiciones de CL	
Disolvente A	agua al 90 % -metanol al 10 %-TFA al 0,1 %
Disolvente B	agua al 10 % -metanol al 90 %-TFA al 0,1 %
% de B inicial	0
% de B final	100
Duración del gradiente	2 min
Caudal	4 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol- TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 4,6 x 50 mm S10

5

	
1002	
EM (M+H) ⁺ Calc.	554,2
EM (M+H) ⁺ Observ.	554,5
Tiempo de retención	1,70 min

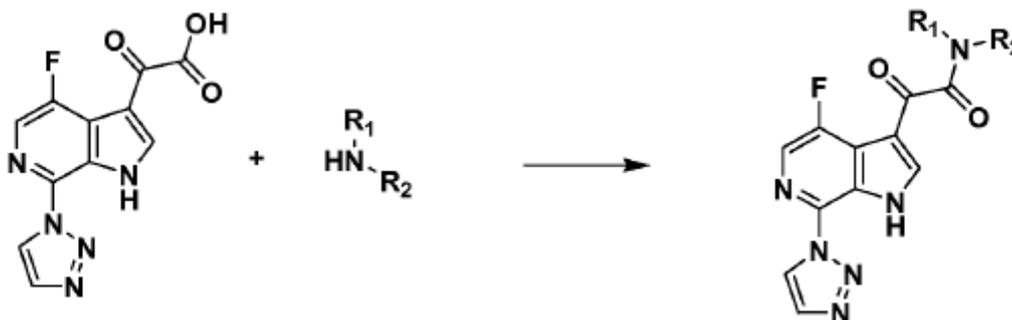
(Continuación)

1002	
Condiciones de CL	
Disolvente A	agua al 90 % -metanol al 10 %-TFA al 0,1 %
Disolvente B	agua al 10 % -metanol al 90 %-TFA al 0,1 %
% de B inicial	0
% de B final	100
Duración del gradiente	2 min
Caudal	4 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol- TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 4,6 x 50mm S10

Los siguientes procedimientos se usaron para preparar los Compuestos 2001-2004

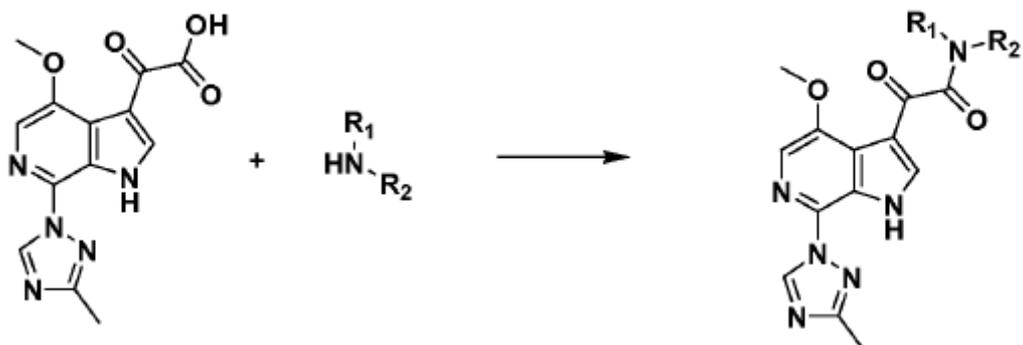
5 Procedimiento de HPLC analítica: Waters Xbridge 2,1 x 50 mm 5 um C18, A = ACN:Agua (5:95); B = ACN:Agua (95:5); Modificador = NH₄OAc 10 mM. 0,00 min = B al 0 %, 2,0 min = B al 100 %, 3,0 min = B al 100 %, 3,05 min = B al 0 %, 3,5 min = B al 0 %, Caudal = 1 ml/min.

Los siguientes procedimientos generales pertenecen al procedimiento experimental para los compuestos de la biblioteca.



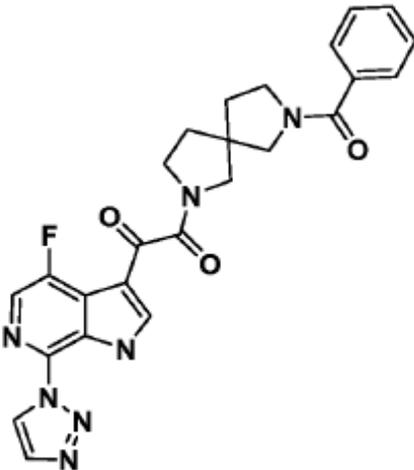
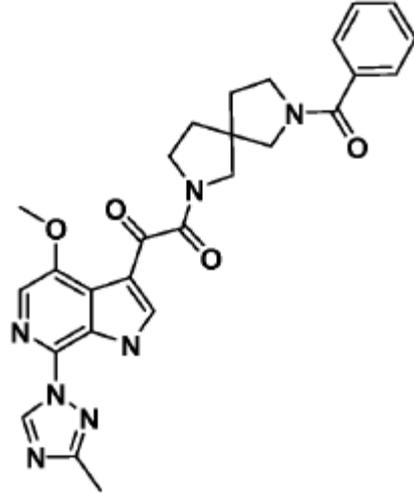
10 Se disolvió ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (1 eq.) en DMF y le siguió la adición de DIPEA (3 eq.) y TBTU o HATU (1,1 eq) en DMF (1 ml). A continuación, se añadió la solución a una amina previamente pesada (1 eq.).

15 El análisis inicial mediante EMCL tras 3 horas indicó que las reacciones casi se habían completado. Se dejó que las reacciones permanecieran en el agitador durante una noche a temperatura ambiente. Se transfirieron todas las muestras a una placa y se purificaron por HPLC.

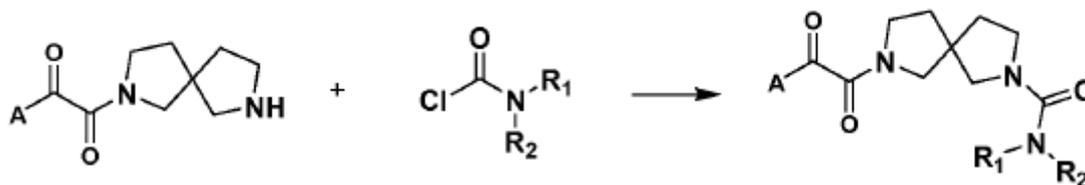


5 Se disolvió ácido 2-(4-metoxi-7-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il)-2-oxoacético (1 eq.) en DMF y le siguió la adición de DIPEA (3 eq.) y TBTU o HATU (1,1 eq) en DMF (1 ml). A continuación, se añadió la solución a una amina previamente pesada (1 eq.). El análisis inicial mediante EMCL tras 3 horas indicó que las reacciones casi se habían completado. Se dejó que las reacciones permanecieran en el agitador durante una noche a temperatura ambiente. Se transfirieron todas las muestras a una placa y se purificaron por HPLC.

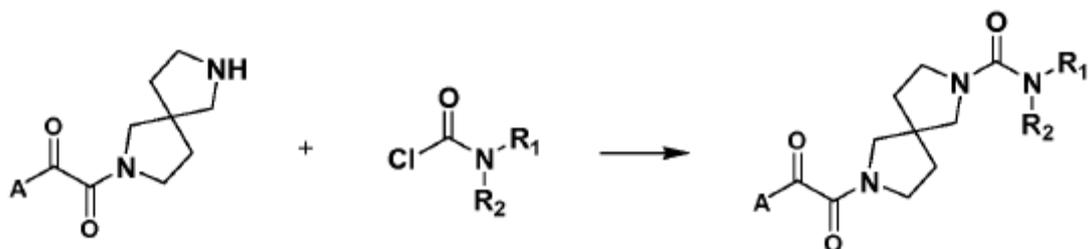
Comp. n.º	Estructura	EM (M + H) ⁺ Calc.	EM (M + H) ⁺ Observ.	Tr (min)
2001		410,2	410,2	1,05
2002		500,2	500,2	1,46

Comp. n.º	Estructura	(Continuación)		Tr (min)
		EM (M + H) ⁺ Calc.	EM (M + H) ⁺ Observ.	
2003		488,2	488,2	1,46
2004		514,2	514,3	5,37

Preparación del Compuesto 3001, 5-(2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-yl)-2-oxoacetil)-N,N-dimetilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida:

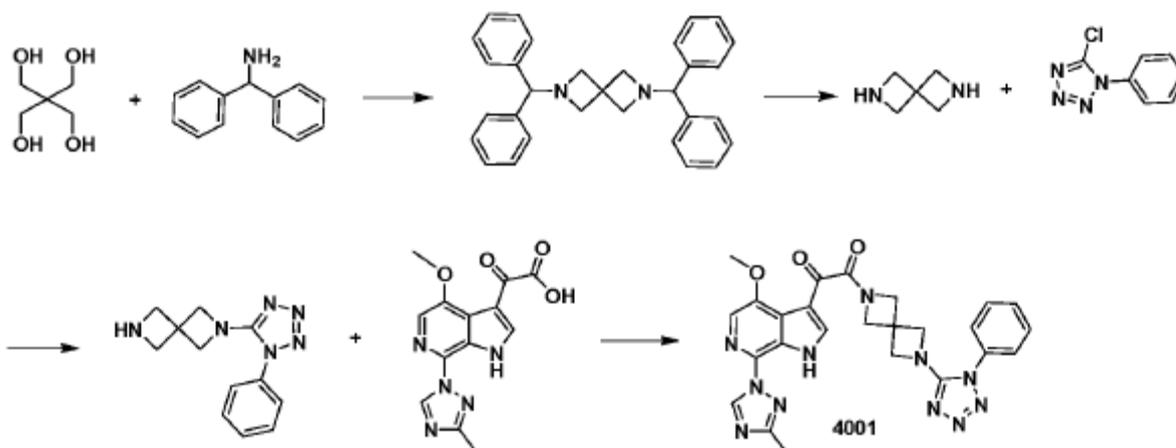


5 Se combinaron amida 2-ceto (1 eq.), cloruro de carbamilo (1-5 eq.) y base de Hunig o Et₃N (1-100 eq.) en THF o DMF. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente o a 115 °C durante 17 horas. Se retiró el THF o DMF mediante evaporación a presión reducida y se dividió el residuo entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de NaHCO₃.
 10 Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se combinó la fase orgánica y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La concentración al vacío proporcionó un producto en bruto, que se purificó mediante valoración, o recristalización, o cromatografía en columna de gel de sílice, o sistema Shimadzu de HPLC preparativa automatizado.



3001 (Preparado a partir del Compuesto 2001)	
EM (M+H)+ Calc.	481,2
EM (M+H)+ Observ.	481,0
Tiempo de retención	1,68 min
Condiciones de CL	
Disolvente A	agua al 90 % -metanol al 10 %-TFA al 0,1 %
Disolvente B	agua al 10 % -metanol al 90 %-TFA al 0,1 %
% de B inicial	0
% de B final	100
Duración del gradiente	2 min
Caudal	4 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol- TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 4,6 x 50 mm S10

Síntesis del Compuesto 4001, 1-(4-metoxi-7-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il)-2-(6-(1-fenil-1*H*-tetrazol-5-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etan-1,2-diona



5 Etapa 1: a una solución agitada de pentaeritritol (0,5 g) en acetonitrilo seco (25 ml), se añadió lentamente anhídrido trifluorometanosulfónico (2,6 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a -30 °C (temperatura interna por debajo de -10 °C), seguido de diisopropiletilamina (3,2 ml) añadida lentamente (temperatura interna por debajo de -10 °C). Se agitó la mezcla de reacción a -30 °C durante aproximadamente 45 minutos, y se añadió diisopropiletilamina (3,2 ml), seguida de difenilaminometano (2,55 g). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante aproximadamente 2 horas y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La evaporación del disolvente a presión reducida dio el producto en
10 bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo/hexano (5 %) como eluyente, proporcionando 2,6-dibenzhidril-2,6-diazaespiro[3.3]heptano (1 g). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO - d₆): δ ppm 3,30-3,40 (sa, 4H), 3,54-3,72 (sa, 4H), 5,7 (s, 2H), 7,38-7,45 (m, 20H). EMCL EM (M+H)⁺ Calc.: 431, Observ.: 431.

15 Etapa 2: se recogió 2,6-dibenzhidril-2,6-diazaespiro[3.3]heptano (1 g) en etanol (50 ml), se añadió ácido trifluoroacético (0,3 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. A esto, se añadió hidróxido de paladio (500 mg, 50 % mol). A continuación, se dejó agitar la mezcla de reacción bajo 5 kg de presión de atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. Una vez completada la reacción, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de celite y se lavó repetidas veces con metanol (100 ml). Se concentró el filtrado bajo presión reducida, proporcionando el 2,6-diazaespiro[3.3]heptano deseado (0,2 g). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO - d₆): δ ppm 4,11 (s, 8H), 8,79 (sa, 2H). EMCL EM (M+H)⁺ Calc.: 99, Observ.: 99.

20 Etapa 3: a carbonato de potasio (76 mg) recogido en etanol (2,0 ml), se añadió una solución de 2,6-diazaespiro[3.3]heptano (220 mg en 2,0 ml de etanol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente, y se añadió muy lentamente una solución de 5-cloro-1-fenil-tetrazol (0,1 g) en etanol (2,0 ml). Se dejó agitar la mezcla de reacción durante 5 horas a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla de reacción dando un residuo que se dividió entre agua (10 ml) y EtOAc (20 ml). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se secó la capa orgánica combinada sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida, dando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna usando metanol/diclorometano (1:9) como eluyente, proporcionando 2-(1-fenil-1*H*-tetrazol-5-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano (50 mg).
25

30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO - d₆): δ ppm 3,85-3,90 (s, 4H), 4,01-4,04 (s, 4H), 7,51-7,60 (m, 5H). EMCL EM (M+H)⁺ Calc.: 243, Observ.: 243.

35 Etapa 4: se mezclaron ácido 2-(4-metoxi-7-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il)-2-oxoacético (0,050 g), 2-(1-fenil-1*H*-tetrazol-5-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano (0,044 g), reactivo BOP (0,080 g) y base de Hunig (0,2 ml) en DMF seca (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se inactivó la mezcla con metanol (10 ml) y se retiraron las sustancias volátiles a presión reducida. Se diluyó el aceite resultante con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaHCO₃ al 10 % (10 ml) y salmuera (10 ml). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando MeOH/CHCl₃ (1:9) como eluyente, proporcionando 1-(4-metoxi-7-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il)-2-(6-(1-fenil-1*H*-tetrazol-5-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etan-1,2-diona (30 mg). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO - d₆): δ ppm 2,47-2,49 (s, 3H), 3,93 (s, 4H), 4,08-4,13 (m, 2H), 4,20-4,36 (d, 2H), 7,54-7,62 (m, 5H), 7,84 (s, 1H), 8,30-8,32 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 12,26 (sa, 1H). EMCL EM (M+H)⁺ Calc.: 526, Observ.: 526.
40

Datos de biología para los ejemplos

- "µM" significa micromolar;
- "ml" significa mililitros
- "µl" significa microlitro;
- 5 • "mg" significa miligramos.

A continuación, se describen los materiales y procedimientos experimentales usados para obtener los resultados presentados en la Tabla 1.

Células:

- 10 • Producción de virus: se propagó línea celular de riñón embrionario humano, 293T (HEK 293T), en medio de Eagle modificado por Dulbecco (Invitrogen, Carlsbad, CA) que contenía suero bovino fetal al 10 % (FBS, Sigma, St. Louis, MO). Se propagó la línea celular de leucemia de linfocitos T humana MT2 (Programa de reactivos de referencia e investigación del SIDA, Cat. 237) en medio RPMI 1640 (Invitrogen, Carlsbad, CA) que contenía suero bovino fetal al 10 % (FBS, Hyclone, Logan, UT)
- 15 • Infección por virus: el virus indicador infeccioso redondo individual se produjo mediante la cotransfección de células HEK 293T con plásmido que expresa la envoltura de LAI del VIH-1 junto con un plásmido que contiene un ADNc proviral de LAI del VIH-1 con el gen de la envoltura reemplazado por un gen indicador de la luciferasa de luciérnaga (Chen y col., Ref. 41). Las transfecciones se realizaron usando reactivo lipofectAMINA PLUS como describe el fabricante (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Procedimiento experimental

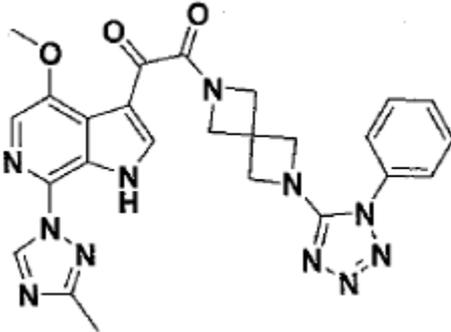
- 20 1. Se sembraron células MT2 en placas de 384 pocillos, negras, a una densidad celular de 5×10^3 células por pocillo en 25 µl de RPMI 1640 que contenía FBS al 10 %.
2. Se añadió el compuesto (diluido en dimetilsulfóxido y medio de crecimiento) a las células a 12,5 µl/pocillo, de manera que la concentración final del ensayo fuera ≤ 50 nM.
- 25 3. Se añadieron 12,5 µl de virus indicador infeccioso redondo individual en medio de Eagle modificado por Dulbecco a las células sembradas y al compuesto a una multiplicidad de infección (Mdi) aproximada de 0,01, dando lugar a un volumen final de 50 µl por pocillo.
4. Se incubaron las células infectadas por el virus a 37 grados centígrados, en un incubador de CO₂ y se recogieron 72 h después de la infección.
- 30 5. Se monitorizó la infección viral midiendo la expresión de la luciferasa en las células infectadas usando un kit de ensayo de gen indicador de luciferasa (Steady-Glo, Promega, Madison, WI) como describe el fabricante. A continuación, se cuantificó la actividad de la luciferasa mediante la medición de la luminiscencia usando un lector de placas EnVision Multilabel (PerkinElmer, Waltham, MA).
- 35 6. Se calculó el porcentaje de inhibición para cada compuesto mediante la cuantificación del nivel de expresión de la luciferasa en células infectadas en presencia de cada compuesto como un porcentaje de la observada para las células infectadas en ausencia de compuesto y restando dicho valor determinado a 100.
- 40 7. Una CE₅₀ proporciona un procedimiento para comparar la potencia antiviral de los compuestos de la presente divulgación. La concentración eficaz para la inhibición del cincuenta por ciento (CE₅₀) se calculó con el software de ajuste de curvas Microsoft Excel Xlfit. Para cada compuesto, se generaron curvas a partir del porcentaje de inhibición calculado a 10 concentraciones diferentes mediante el uso de un modelo logístico de cuatro parámetros (modelo 205). Los datos de CE₅₀ para los compuestos se muestran en la Tabla 2. La Tabla 1 es la clave para los datos de la Tabla 2.

Tabla 1. Clave de datos biológicos para la CE50

Compuestos con CE ₅₀ > 0,5 µM	Compuestos con CE ₅₀ < 0,5 µM
Grupo B	Grupo A

Comp. número	Tabla 2 Estructura	Grupo de <u>CE₅₀</u> de la Tabla 1
1001		5,65 mM A
1002		A
2002		B

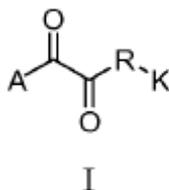
Comp. número	(Continuación) Estructura	Grupo de <u>CE₅₀</u> de la Tabla 1
2003		B
2004		B
		B

Comp. número	(Continuación) Estructura	Grupo de <u>CE₅₀</u> de la Tabla 1
4001		219,4 nM A

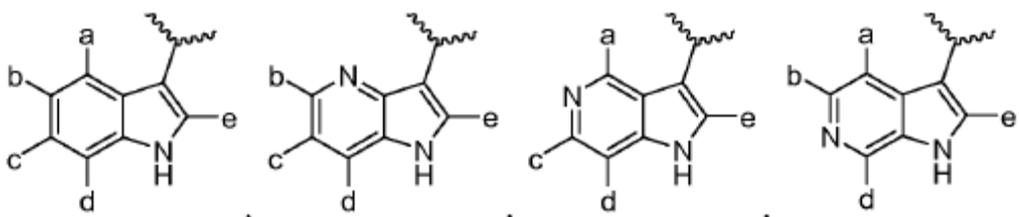
5 La anterior descripción es meramente ilustrativa, y no se ha de considerar como limitante del ámbito de la invención como se define en las reivindicaciones. De hecho, hay diversas modificaciones de la invención, además de las mostradas y descritas en el presente documento, que serán evidentes para los expertos en la materia a partir de los siguientes ejemplos y de la descripción anterior.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo:

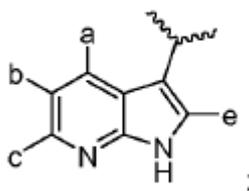


en la que A se selecciona del grupo que consiste en:



5

y



en las que:

- 10 a, b, c, d y e se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, COOR⁵⁶, XR⁵⁷, NA¹A², C(O)R⁷, C(O)NR⁵⁵R⁵⁶, B, Q y E;
- 15 B se selecciona del grupo que consiste en -C(=NR⁴⁶)(R⁴⁷), C(O)NR⁴⁰R⁴¹, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, S(O)₂R⁸, S(O)₂NR⁴⁰R⁴¹, C(O)R⁷, XR^{8a}, alquil (C₁₋₆)-NR⁴⁰R⁴¹, alquil (C₁₋₆)-COOR^{8b}; en el que dicho arilo, heteroarilo, y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F; en el que el arilo es naftilo o fenilo sustituido; en el que heteroarilo es un sistema mono o bicíclico que contiene de 3 a 7 átomos por anillo para un sistema monocíclico y hasta 12 átomos en un sistema bicíclico condensado, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; en el que heteroalíclico es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros que puede contener de 1 a 2 heteroátomos en el esqueleto del anillo y que puede estar condensado a un anillo de benceno o de piridina;
- 20 Q se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆) y alqueno (C₂₋₆); en el que dicho alquilo (C₁₋₆) y alqueno (C₂₋₆) están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste en C(O)NR⁵⁵R⁵⁶, hidroxilo, ciano y XR⁵⁷;
- 25 E se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆) y alqueno (C₂₋₆); en el que dicho alquilo (C₁₋₆) y alqueno (C₂₋₆) están sustituidos independientemente, opcionalmente, con un miembro seleccionado del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo, SMe, SPh, -C(O)NR⁵⁶R⁵⁷, C(O)R⁵⁷, SO₂alquilo (C₁₋₆) y SO₂Ph; en el que heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos por anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos;
- 30 F se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi, tioalcoxi (C₁₋₆), ciano, halógeno, nitro, -C(O)R⁵⁷, bencilo, -NR⁴²C(O)-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴²C(O)-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴²C(O)-arilo, -NR⁴²C(O)-heteroarilo, -NR⁴²C(O)-heteroalíclico, una N-lactama cíclica de anillo de 4, 5 o 6 miembros, -NR⁴²S(O)₂-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴²S(O)₂-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴²S(O)₂-arilo, -NR⁴²S(O)₂-heteroarilo, -NR⁴²S(O)₂-heteroalíclico, S(O)₂alquilo (C₁₋₆), S(O)₂arilo, -S(O)₂NR⁴²R⁴³, NR⁴²R⁴³, alquil (C₁₋₆)C(O)NR⁴²R⁴³, C(O)NR⁴²R⁴³, NHC(O)NR⁴²R⁴³, OC(O)NR⁴²R⁴³, NHC(O)OR⁵⁴, alquil (C₁₋₆)NR⁴²R⁴³, COOR⁵⁴, y alquil (C₁₋₆)COOR⁵⁴; en el que dicho alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, alcoxi

(C₁₋₆) y ariloxi, están opcionalmente sustituidos con uno a nueve halógenos iguales o diferentes, o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo G; en el que el arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos por anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico se selecciona del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

G se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi, ciano, halógeno, nitro, -C(O)R⁵⁷, bencilo, -NR⁴⁸C(O)-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴⁸C(O)-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴⁸C(O)-arilo, -NR⁴⁸C(O)-heteroarilo, -NR⁴⁸C(O)-heteroalíclico, una N-lactama cíclica de anillo de 4, 5 o 6 miembros, -NR⁴⁸S(O)₂-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴⁸S(O)₂-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴⁸S(O)₂-arilo, -NR⁴⁸S(O)₂-heteroarilo, -NR⁴⁸S(O)₂-heteroalíclico, sulfínilo, sulfonilo, sulfonamida, NR⁴⁸R⁴⁹, alquil (C₁₋₆)C(O)NR⁴⁸R⁴⁹, C(O)NR⁴⁸R⁴⁹, NHC(O)NR⁴⁸R⁴⁹, OC(O)NR⁴⁸R⁴⁹, NHC(O)OR⁵⁴, alquil (C₁₋₆)NR⁴⁸R⁴⁹, COOR⁵⁴ y alquil (C₁₋₆)COOR⁵⁴; en el que el arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos por anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico se selecciona del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo y heteroalíclico; en el que dicho arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes o con de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F; en el que, para R⁷, R⁸, R^{8a}, R^{8b}, arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema mono o bicíclico que contiene de 3 a 7 átomos por anillo para los sistemas monocíclicos y hasta 10 átomos en un sistema bicíclico, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; en el que heteroalíclico se selecciona del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), alqueno (C₂₋₆), cicloalqueno (C₃₋₇), alquino (C₂₋₆), arilo, heteroarilo y heteroalíclico; en el que dicho alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), alqueno (C₂₋₆), cicloalqueno (C₃₋₇), alquino (C₂₋₆), arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con de uno a seis halógenos iguales o diferentes, o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F o alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acilsulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los que el éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser bien acíclicos o bien cíclicos; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo;

R^{8a} es un miembro seleccionado del grupo que consiste en arilo, heteroarilo y heteroalíclico; en el que cada miembro está independientemente, opcionalmente, sustituido con de uno a seis halógenos iguales o diferentes, o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F;

R^{8b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆) y fenilo;

X se selecciona del grupo que consiste en NH o NCH₃, O y S;

R⁴⁰ y R⁴¹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en (a) hidrógeno; (b) alquilo (C₁₋₆) o cicloalquilo (C₃₋₇) sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes, o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F o grupos funcionales diferentes: alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acilsulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los que el éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser bien acíclicos o bien cíclicos; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo; y (c) alcoxi (C₁₋₆), arilo, heteroarilo o heteroalíclico; o R⁴⁰ y R⁴¹ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un miembro seleccionado del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, 4-NMe piperazina, piperidina, azepina y morfolina; y en el que dicho arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes, o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F; en el que, para R⁴⁰ y R⁴¹, arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos por anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico se selecciona del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina; a condición de que cuando B sea C(O)NR⁴⁰R⁴¹, al menos uno de R⁴⁰ y R⁴¹ no se seleccione de los grupos (a) o (b);

R⁴² y R⁴³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), alilo, alcoxi (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo y heteroalíclico; o R⁴² y R⁴³ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un miembro seleccionado del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, 4-NMe piperazina, piperidina, azepina y morfolina; y en el que dicho alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes, o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo G o grupos funcionales diferentes: alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter,

alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acilsulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los que el éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser bien acíclicos o bien cíclicos; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo; en el que, para R⁴² y R⁴³, arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos por anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico es un miembro seleccionado del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

R⁴⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, fenilo, arilo, heteroarilo y alquilo (C₁₋₆), OR⁵⁷ y NR⁵⁵R⁵⁶;

R⁴⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, amino, hidroxilo, fenilo, arilo, heteroarilo y alquilo (C₁₋₆);

R⁴⁸ y R⁴⁹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), fenilo, arilo y heteroarilo;

R⁵⁰ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆) y bencilo; en el que cada uno de dicho alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇) y bencilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres, iguales o diferentes, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acilsulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los que el éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser bien acíclicos o bien cíclicos; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo;

R⁵⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁₋₆);

R^{54a} es alquilo (C₁₋₆);

R⁵⁵ y R⁵⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁₋₆); y

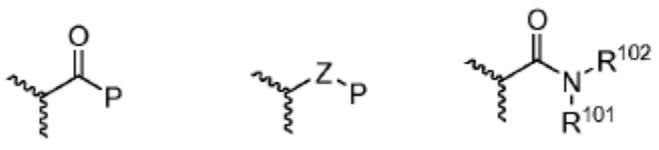
R⁵⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), arilo, heteroarilo; y

A¹ y A² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), arilo, heteroarilo, SO₂D¹, SO₂ND²D³ COD⁴, COCOD⁴, COOD⁴ COND⁵D⁶, COCOND⁵D⁶, COCOD⁴, C(=ND⁷)D⁸, C(=ND⁹)ND¹⁰D¹¹;

A¹ y A² bien nunca pueden estar conectados entre sí o bien se pueden unir para formar una estructura anular;

D¹, D², D³, D⁴, D⁵, D⁶, D⁷, D⁸, D⁹, D¹⁰ y D¹¹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₅₀, cicloalquilo C₃-C₅₀, alqueno C₃-C₅₀, cicloalqueno C₄-C₅₀, fenilo, heteroarilo, amida C₃-C₅₀ y éter C₃-C₅₀; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzooxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tetrazinilo, triazinilo y triazolilo; a condición de que los átomos de carbono que comprenden el doble enlace carbono-carbono de dicho alqueno C₃-C₂₀ o el triple enlace de carbono-carbono de dicho alqueno C₃-C₂₀ no sean el punto de unión con el átomo de nitrógeno al que D², D³, D⁵, D⁶, D⁷, D⁹, D¹⁰ y D¹¹ está unido; en el que dicho alquilo C₁-C₅₀, cicloalquilo C₃-C₅₀, alqueno C₃-C₅₀, cicloalqueno C₄-C₅₀, arilo, fenilo, heteroarilo, amida C₃-C₅₀ y éter C₃-C₅₀ está opcionalmente sustituido con de uno a tres de las siguientes funcionalidades iguales o diferentes: alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acilsulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido y esteroide, entre los que el éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser bien acíclicos o bien cíclicos;

K se selecciona del grupo de:



P se selecciona entre Ar o J;

Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en el que dicho fenilo y heteroarilo están cada uno independientemente, opcionalmente, sustituidos con de uno a tres miembros iguales o diferentes seleccionados del grupo Ar-I; y heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzooxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tetrazinilo, triazinilo y triazolilo;

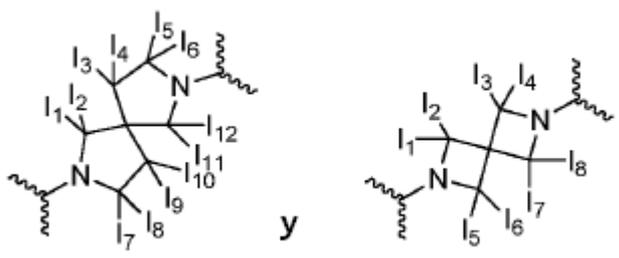
Ar-I se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida,

oxima y hidrazina, entre los que el éter, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser bien acíclicos o bien cíclicos; en el que dicho alquilo (C_{1-6}), alquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-6}) está opcionalmente sustituido con de uno a tres de las siguientes funcionalidades iguales o diferentes: alquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-6}), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C_{1-6}), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, oxima y hidrazina, entre los que el éter, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser bien acíclicos o bien cíclicos;

J se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-30} , cicloalquilo C_{3-30} , bicicloalquilo C_{4-30} , tricicloalquilo C_{5-30} , tetracicloalquilo C_{6-30} , alqueno C_{3-30} , cicloalqueno C_{4-30} , bicicloalqueno C_{5-30} , tricicloalqueno C_{7-30} , tetracicloalquilo C_{9-30} , fenilo, arilo, heteroarilo, amida C_{1-30} , amida C_{3-30} cíclica, amina C_{1-30} , amina C_{3-30} cíclica, éster C_{2-30} , éster C_{3-30} cíclico, éter C_{2-30} , éter C_{3-30} cíclico, sulfonamida C_{1-30} , sulfonamida C_{3-30} cíclica, sulfona C_{2-30} , sulfona C_{3-30} cíclica, sulfamida C_{2-30} , sulfamida C_{3-30} cíclica, acilsulfamida C_{2-30} , acilsulfamida C_{3-30} , urea C_{2-30} , urea C_{3-30} cíclica, amidina C_{2-30} , amidina C_{3-30} cíclica, guanidina C_{2-30} y guanidina C_{3-30} cíclica; arilo o heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzooxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazinilo, triazolilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, azaindazolilo, benzoisoxazolilo, azabenzisoxazolilo, benzoisotiazolilo, azabenzotiazolilo; en el que dicho alquilo C_{1-30} , cicloalquilo C_{3-30} , bicicloalquilo C_{4-30} , tricicloalquilo C_{5-30} , tetracicloalquilo C_{6-30} , alqueno C_{3-30} , cicloalqueno C_{4-30} , bicicloalqueno C_{5-30} , tricicloalqueno C_{7-30} , tetracicloalquilo C_{9-30} , fenilo, arilo, heteroarilo, amida C_{1-30} , amida C_{3-30} cíclica, amina C_{1-30} , amina C_{3-30} cíclica, éster C_{2-30} , éster C_{3-30} cíclico, éter C_{2-30} , éter C_{3-30} cíclico, sulfonamida C_{1-30} , sulfonamida C_{3-30} cíclica, sulfona C_{2-30} , sulfona C_{3-30} cíclica, sulfamida C_{2-30} , sulfamida C_{3-30} cíclica, acilsulfamida C_{2-30} , acilsulfamida C_{3-30} , urea C_{2-30} , urea C_{3-30} cíclica, amidina C_{2-30} , amidina C_{3-30} cíclica, guanidina C_{2-30} y guanidina C_{3-30} cíclica está opcionalmente sustituido con de uno a tres de las siguientes funcionalidades iguales o diferentes: alquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-6}), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C_{1-6}), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acilsulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina y peróxido, entre los que el éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser bien acíclicos o bien cíclicos;

Z se selecciona del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo C_{5-7} monocíclico, arilo C_{9-10} bicíclico, heteroarilo C_{9-10} bicíclico, heteroalíclico C_{4-7} y cicloalquilo C_{5-7} en el que dicho heteroarilo o heteroalíclico contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, y con la condición de que cuando Z sea un heteroarilo bicíclico, tanto R como Z estén unidos a un anillo común, en el que dicho arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre oxo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , $-NR^{101}R^{102}$, $-Oalquilo$ C_{1-3} , $-SR_1$, $-S(O)_2R_1$, CF_3 , CN ; en el que dicho alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con el Grupo B;

R se selecciona del grupo de:



$I_1, I_2, I_3, I_4, I_5, I_6, I_7, I_8, I_9, I_{10}, I_{11}$ e I_{12} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-6}), alqueno (C_{2-6}), cicloalqueno (C_{4-6}), alquino (C_{2-6}), $CR^{81}R^{82}OR^{83}$, COR^{84} , $COOR^{85}$ o $CONR^{86}R^{87}$; estando cada uno de dicho alquilo y cicloalquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres, iguales o diferentes, ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C_{1-6}), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acilsulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los que el éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser bien acíclicos o bien cíclicos; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo,

piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo;

R^{81} , R^{82} , R^{83} , R^{84} , R^{85} , R^{86} y R^{87} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), alquenilo (C₂₋₆), cicloalquenilo (C₄₋₆), alquinilo (C₂₋₆); y

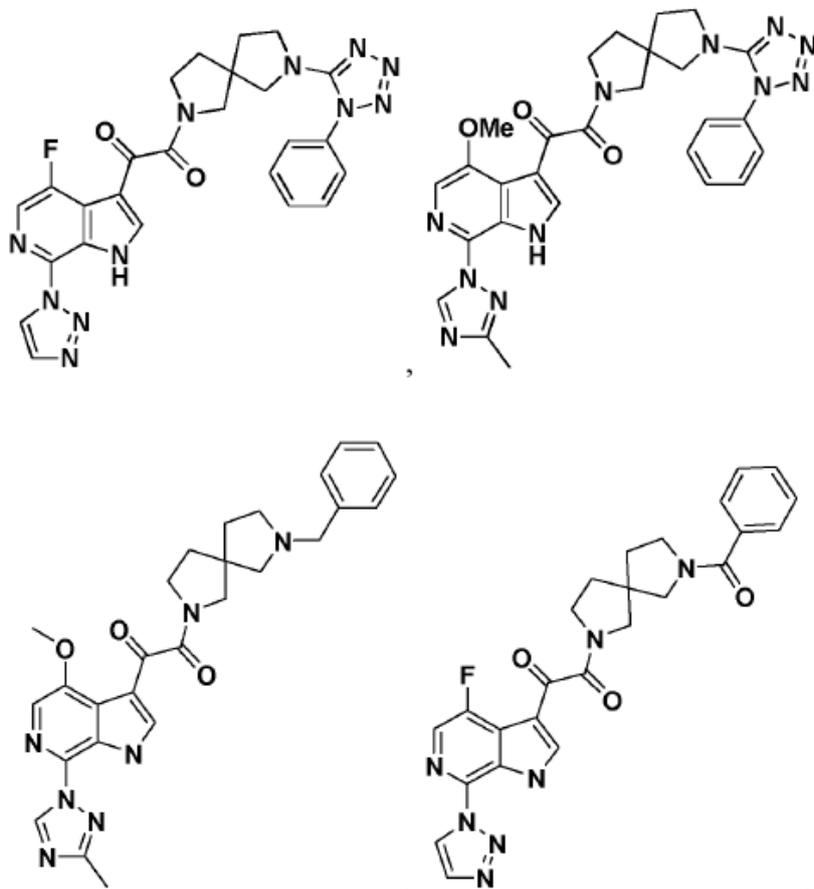
R^{101} y R^{102} are seleccionados entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-C₃₀}, cicloalquilo C_{3-C₃₀},

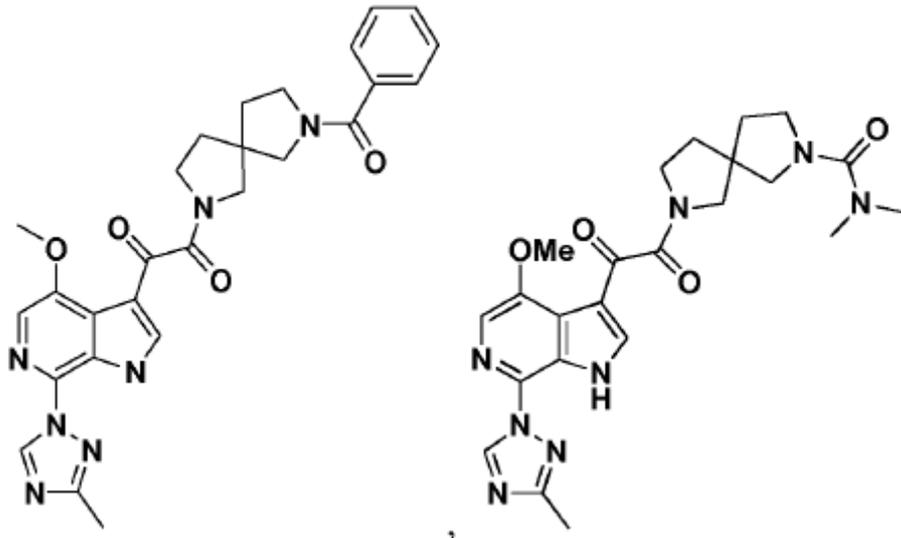
bicicloalquilo C_{4-C₃₀}, tricicloalquilo C_{5-C₃₀}, tetracicloalquilo C_{6-C₃₀}, alquenilo C_{3-C₃₀}, cicloalquenilo C_{4-C₃₀}, bicicloalquenilo C_{5-C₃₀}, tricicloalquenilo C_{7-C₃₀}, tetracicloalquilo C_{9-C₃₀}, fenilo, arilo, heteroarilo, amida C_{1-C₃₀},

amida C_{3-C₃₀} cíclica, amina C_{1-C₃₀}, amina C_{3-C₃₀} cíclica, éster C_{2-C₃₀}, éster C_{3-C₃₀} cíclico, éter C_{2-C₃₀}, éter C_{3-C₃₀} cíclico, sulfonamida C_{1-C₃₀}, sulfonamida C_{3-C₃₀} cíclica, sulfona C_{2-C₃₀}, sulfona C_{3-C₃₀} cíclica, sulfamida C_{2-C₃₀}, sulfamida C_{3-C₃₀} cíclica, acilsulfamida C_{2-C₃₀}, acilsulfamida C_{3-C₃₀}, urea C_{2-C₃₀},

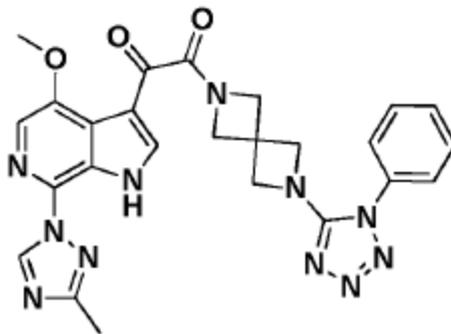
urea C_{3-C₃₀} cíclica, amidina C_{2-C₃₀}, amidina C_{3-C₃₀} cíclica, guanidina C_{2-C₃₀} y guanidina C_{3-C₃₀} cíclica; arilo o heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzooxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tetrazinilo, triazinilo, triazolilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, azaindazolilo, benzoisoxazolilo, azabenzisoxazolilo, benzoisotiazol, azabenzotiazolilo; en el que dicho alquilo C_{1-C₃₀}, cicloalquilo C_{3-C₃₀}, bicicloalquilo C_{4-C₃₀}, tricicloalquilo C_{5-C₃₀}, tetracicloalquilo C_{6-C₃₀}, alquenilo C_{3-C₃₀}, cicloalquenilo C_{4-C₃₀}, bicicloalquenilo C_{5-C₃₀}, tricicloalquenilo C_{7-C₃₀}, tetracicloalquilo C_{9-C₃₀}, fenilo, arilo, heteroarilo, amida C_{1-C₃₀}, amida C_{3-C₃₀} cíclica, amina C_{1-C₃₀}, amina C_{3-C₃₀} cíclica, éster C_{2-C₃₀}, éster C_{3-C₃₀} cíclico, éter C_{2-C₃₀}, éter C_{3-C₃₀} cíclico, sulfonamida C_{1-C₃₀}, sulfonamida C_{3-C₃₀} cíclica, sulfona C_{2-C₃₀}, sulfona C_{3-C₃₀} cíclica, sulfamida C_{2-C₃₀}, sulfamida C_{3-C₃₀} cíclica, acilsulfamida C_{2-C₃₀}, acilsulfamida C_{3-C₃₀}, urea C_{2-C₃₀}, urea C_{3-C₃₀} cíclica, amidina C_{2-C₃₀}, amidina C_{3-C₃₀} cíclica, guanidina C_{2-C₃₀} y guanidina C_{3-C₃₀} cíclica está opcionalmente sustituido con de uno a tres de las siguientes funcionalidades iguales o diferentes: alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acilsulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina y peróxido, entre los que el éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser bien acíclicos o bien cíclicos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

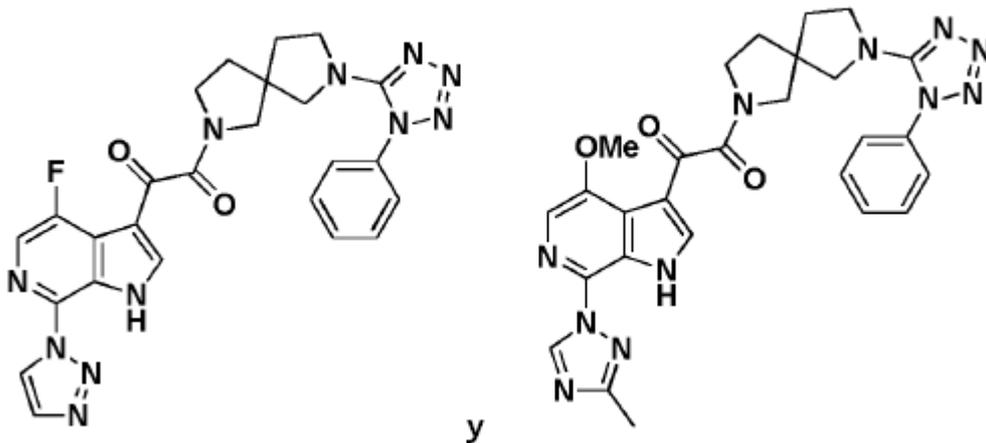




y



3. Un compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:



5

4. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad antiviral eficaz de uno o más de los compuestos de Fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, junto con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

5. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en un procedimiento de tratamiento de un mamífero infectado por el VIH.

10