

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 034**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.08.2013 PCT/US2013/053899**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.02.2014 WO14025850**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2013 E 13753225 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 2895475**

54 Título: **Derivados de amidina tricíclica como inhibidores de la unión del VIH**

30 Prioridad:

09.08.2012 US 201261681336 P

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

29.05.2017

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;
YIN, ZHIWEI;
KADOW, JOHN, F. y
MEANWELL, NICHOLAS, A.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 614 034 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 de amidina tricíclica como inhibidores de la unión del VIH

Referencia cruzada a una invención relacionada

Esta solicitud reivindica las ventajas de la solicitud provisional de Estados Unidos número de serie 61/681.336, presentada el 9 de agosto de 2012.

Campo de la invención

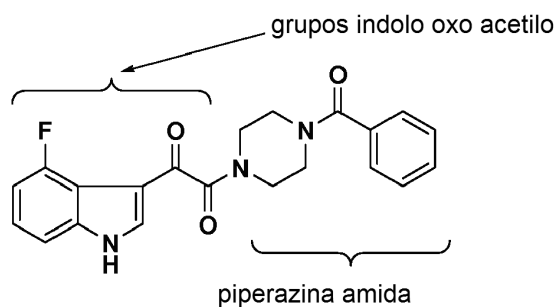
Esta invención proporciona compuestos que tienen propiedades farmacológicas y que afectan a la bioactividad, sus composiciones farmacéuticas y procedimientos de uso. En particular, la invención en el presente documento, se refiere a derivados de amidina tricíclica como inhibidores de la unión del VIH que poseen una actividad antivírica única, así como a procedimientos para fabricar estos compuestos, y a composiciones que contienen estos compuestos.

Antecedentes de la invención

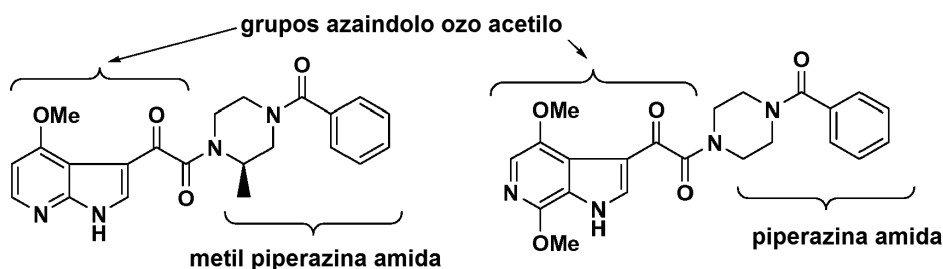
La infección por el VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana 1) sigue siendo un gran problema médico, y se calcula que hacia finales de 2010 había 45-50 millones de personas infectadas a nivel mundial. La cantidad de casos de VIH y SIDA (síndrome de la inmunodeficiencia adquirida) aumentó rápidamente. En 2005, se informaron aproximadamente 5,0 millones de nuevas infecciones y 3,1 millones de personas murieron de SIDA. Los fármacos que se encuentran actualmente disponibles para el tratamiento de VIH incluyen inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósido (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 fumarato de tenofovir disoproxilo (o VIREAD®), emtricitabina (o FTC - EMTRIVA®); inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos: nevirapina (o VIRAMUNE®), delavirdina (o RESCRIPTOR®), efavirenz (o SUSTIVA®), etravirina (INTELENCE ®) y rilpivirina (EDURANT ®), e inhibidores de la proteasa peptidomimética o formulaciones aprobadas: saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, KALETRA® (lopinavir y Ritonavir), darunavir, atazanavir (REYATAZ®) y tipranavir (APTIVUS®), e inhibidores de la integrasa, tal como raltegravir (ISENTRESS ®), e inhibidores de entrada, tal como enfuvirtida (T-20) (FUZEON ®) y maraviroc (SELZENTRY ®). También se han aprobado varias combinaciones de una única pastilla, incluyendo COMBIVIR® (contiene lamivudina y zidovudina), TRIZIVIR® (contiene abacavir, zidovudina y lamivudina), Epzicom® (contiene abacavir y lamivudina), TRUVADA® (contiene fumarato de tenofovir disoproxilo y emtricitabina), ATRIPLA® (contiene efavirenz, emtricitabina y fumarato de tenofovir disoproxilo) y COMPLERA® (contiene emtricitabina, rilpivirina, y fumarato de tenofovir disoproxilo).

Cada uno de estos fármacos únicamente puede restringir transitoriamente la replicación vírica si se usan en solitario. Sin embargo, cuando se usan combinados, estos fármacos tienen un gran efecto sobre el avance de la viremia y la enfermedad. De hecho, se han documentado reducciones significativas de las tasas de mortalidad entre pacientes con SIDA como consecuencia de la extensa aplicación de la terapia de combinación. Sin embargo, a pesar de estos impresionantes resultados, las terapias de fármacos combinados finalmente pueden fracasar en el 30 al 50 % de los pacientes. Una potencia insuficiente de los fármacos, la falta de cumplimiento, una penetración restringida al tejido y limitaciones específicas de los fármacos en ciertos tipos de células (por ejemplo, la mayoría de los análogos de nucleósidos no se pueden fosforilar en las células en reposo) pueden ser la causa de la supresión incompleta de virus sensibles. Además, la alta tasa de replicación y la rápida producción de VIH-1, en combinación con la frecuente incorporación de mutaciones, produce la aparición de variantes resistentes a los fármacos y fallos en el tratamiento cuando están presentes concentraciones subóptimas del fármaco. Por lo tanto, se necesitan nuevos agentes contra el VIH que muestren diferentes patrones de resistencia y una farmacocinética favorable, así como perfiles de seguridad para proporcionar más opciones de tratamiento. Los inhibidores de la fusión del VIH y los antagonistas de correceptores de la entrada del VIH mejorados son dos ejemplos de nuevas clases de agentes anti-VIH estudiados por varios investigadores.

Los inhibidores de la unión del VIH son una subclase novedosa de compuestos antivíricos que se unen a la glicoproteína superficial gp120 del VIH e interfieren con la interacción entre la proteína superficial gp120 y el receptor de la célula huésped CD4. Por lo tanto, evitan que el VIH se una al linfocito T humano CD4, y bloquean la replicación del VIH en la primera fase del ciclo de vida del VIH. Las propiedades de los inhibidores de la unión del VIH se han mejorado en un intento por obtener compuestos con máxima utilidad y eficacia como agentes antivíricos. Se ha desvelado una divulgación que describe indoles, cuya estructura mostrada a continuación para BMS-705, es representativa, en la Patente de Estados Unidos n.º 6.469.006 (Antiviral Indoleoxoacetil Piperazina Derivatives).

**BMS-705**

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

**BMS-806****BMS-043**

- 5 Se ha desvelado en la bibliografía parte de la descripción de sus propiedades en ensayos clínicos con seres humanos.

Ha de apreciarse que en estas tres estructuras, está presente una piperazina amida (en estas tres estructuras una piperazina fenil amida) y este grupo está unido directamente a un resto oxoacetilo. El grupo oxoacetilo está unido en la posición 3 del 4-fluoro indol en BMS-705 y a la posición 3 de azaindoles sustituidos en BMS-806 y BMS-043.

- 10 En un esfuerzo por obtener mejores compuestos anti-VIH, publicaciones posteriores descritas parcialmente, modificaron patrones de sustitución en los indoles y los azaindoles. Los ejemplos de tales intentos incluyen: (1) derivados de piperazina indoleoxoacética sustituida novedosos, (2) derivados de piperaziniloxoacetilindol sustituido, y (3) derivados de piperazina azaindoleoxoacética sustituida.

- 15 También se demostró que era factible reemplazar estos grupos con otros heteroaromáticos o heteroaromáticos sustituidos o hidrocarburos bicíclicos. Los ejemplos incluyen: (1) indol, azaindol y derivados de amidopiperazina heterocíclica relacionados; (2) derivados antivíricos de biciclo[4.4.0]; y (3) derivados de diazaindol.

También se han descrito en la técnica algunos reemplazos para la porción de piperazina amida de las moléculas, y entre estos ejemplos se encuentran (1) algunos piperidina alquenos; (2) algunas pirrolidina amidas; (3) algunas N-aril o heteroaril piperazinas; (4) algunas piperazinil ureas; y (5) algunos compuestos que contienen carbolina.

- 20 Se desvelan procedimientos para preparar profármacos para esta clase de compuestos en Prodrugs of Piperazine and Substituted Piperidine Antiviral Agents (Ueda y col., documentos U.S. 7.745.625 o WO 2005/090367).

Una solicitud de patente PCT publicada WO 2003/103607 desvela un ensayo útil para ensayar algunos inhibidores del VIH.

- 25 Varias solicitudes de patente publicadas describen estudios de combinación con inhibidores de piperazina benzamida, por ejemplo, la Publicación de Estados Unidos n.º 2005/0215543 (documento WO 2005/102391), la Publicación n.º 2005/0215544 (documento WO 2005/102328), y el documento U.S. 7.776.863 (documento WO 2005/102392).

- 30 Una publicación sobre nuevos compuestos en esta clase de inhibidores de unión (Wang, J. y col., Org. Biol. Chem., 3: 1781-1786 (2005)) y una solicitud de patente sobre algunos compuestos más remotamente relacionados han aparecido como el documento WO 2005/016344.

Las solicitudes de patente publicadas WO2005/004801, WO 2005/016344 y WO 2005/121094 también describen derivados de piperazina que son inhibidores del VIH. Otras referencias en el área de unión del VIH incluyen los documentos U.S. 7.851.476; U.S. 7.396.830; U.S. 7.504.399; 7.348.337 y U.S. 7.354.924 y WO 2007/103456. Una

referencia bibliográfica es J. Med. Chem., 50: 6535 (2007).

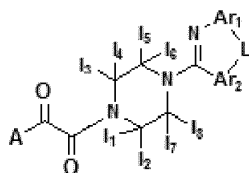
Por lo tanto, lo que se necesita en la técnica son nuevos compuestos inhibidores de la unión del VIH, y composiciones de los mismos, que sean eficaces contra la infección por VIH.

5 Son de particular interés los nuevos derivados de amidina tricíclica como compuestos inhibidores de unión del VIH, descritos en el presente documento. Los compuestos de la presente invención son derivados de amidina tricíclica, que se cree que son estructuralmente distintos de los inhibidores de la unión del VIH de piperazina aril amida expuestos en la bibliografía existente.

Resumen de la invención

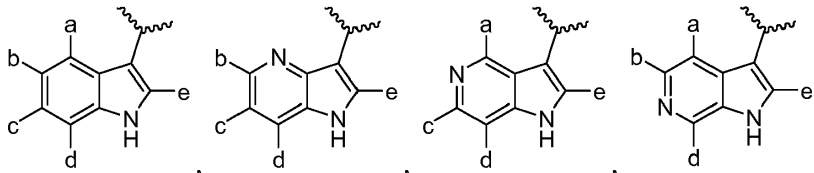
10 La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I a continuación, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos (por ejemplo, hidratos) de los mismos, sus formulaciones farmacéuticas, y su uso en pacientes que padecen, o son susceptibles a, un virus, tal como VIH. Los compuestos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

15 Una realización de la presente invención se refiere a uno o más compuestos de Fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

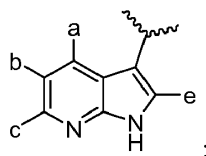


I

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



y



20

en la que

a, b, c, d y e se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, COOR⁵⁶, XR⁵⁷, NA¹A², C(O)R⁷, C(O)NR⁵⁵R⁵⁶, B, Q y E;

25 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 la que dicho arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F; en la que arilo es naftilo o fenilo sustituido; en la que heteroarilo es un sistema mono o bicíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo para un sistema monocíclico y hasta 12 átomos en un sistema bicíclico condensado, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; en la que heteroalíclico es un anillo mono cíclico de 3 a 7 miembros que puede contener de 1 a 2 heteroátomos en la estructura del anillo y que puede estar condensado a un anillo de benceno o piridina;

30

35 Q se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇) y alqueno (C₂₋₆); en la que dicho alquilo (C₁₋₆) y alqueno (C₂₋₆) están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en C(O)NR⁵⁵R⁵⁶, hidroxilo, ciano y XR⁵⁷;

E se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇) y alqueno (C₂₋₆); en la que dicho

alquilo (C₁₋₆) y alqueno (C₂₋₆) están independientemente sustituidos 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 la que heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos;

5 F se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxí, 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 la 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 entre el grupo G; en la que arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el 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;

20 G se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxí, 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, alquilo (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 la que arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el 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;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo y heteroalíclico; en la que dicho arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o con uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F;

30 en la 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 en el anillo para sistemas mono cíclicos y hasta 10 átomos en un sistema bicíclico, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; en la que heteroalíclico se selecciona del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

35 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), alqueno (C₂₋₆), cicloalqueno (C₃₋₇), alquinilo (C₂₋₆), arilo, heteroarilo y heteroalíclico; en la que dicho alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), alqueno (C₂₋₆), cicloalqueno (C₃₋₇), alquinilo (C₂₋₆), arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a seis halógenos iguales o diferentes o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F o alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxí, 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, acil sulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los cuales éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser 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;

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

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

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

55 R⁴⁰ y R⁴¹ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en (a) hidrógeno; (b) alquilo (C₁₋₆) o cicloalquilo (C₃₋₇) sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F o diferentes grupos funcionales: alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxí, 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, acil sulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los cuales éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina

5 pueden ser 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 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 la que dicho arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F; en la que, para R⁴⁰ y R⁴¹, arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el 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 sea C(O)NR⁴⁰R⁴¹, al menos uno de R⁴⁰ y R⁴¹ no se selecciona de los grupos (a) o (b);

10 R⁴² y R⁴³ se seleccionan independientemente entre el 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 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 la que dicho alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el 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, acil sulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los cuales éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser 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 la que, para R⁴² y R⁴³, arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el 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;

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

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

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

25 R⁵⁰ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), y bencilo; en la que cada uno de dicho alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇) y bencilo están opcionalmente sustituidos con 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, acil sulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los cuales éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser 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

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

R^{54'} es alquilo (C₁₋₆);

35 R⁵⁵ y R⁵⁶ se seleccionan independientemente entre el 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 no pueden en ningún caso conectarse entre sí, ni unirse para formar una estructura anular;

40 cada uno de D¹, D², D³, D⁴, D⁵, D⁶, D⁷, D⁸, D⁹, D¹⁰ y D¹¹ se selecciona independientemente entre el 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; con la condición de que los átomos de carbono que comprenden el doble enlace carbono-carbono de dicho alqueno C₃-C₂₀ o el triple enlace carbono-carbono de dicho alqueno C₃-

5 C₂₀ no sean el punto de unión al nitrógeno al que D², D³, D⁵, D⁶, D⁷, D⁹, D¹⁰ y D¹¹ están unidos; en la 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 uno a tres iguales o diferentes de las siguientes funcionalidades: alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxil, 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, acil sulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido y esteroide, entre los cuales éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicos o cíclicos;

10 cada uno de I₁, I₂, I₃, I₄, I₅, I₆, I₇ e I₈ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), alqueno (C₂₋₆), cicloalqueno (C₄₋₆), alquino (C₂₋₆), CR₈₁R₈₂OR₈₃, COR₈₄, COOR₈₅, o CONR₈₆R₈₇; en la que cada uno de dicho alquilo y cicloalquilo que está opcionalmente sustituido con uno a tres iguales o diferentes ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxil, 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, acil sulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los cuales éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser 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 cada uno de R₈₁, R₈₂, R₈₃, R₈₄, R₈₅, R₈₆, y R₈₇ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), alqueno (C₂₋₆), cicloalqueno (C₄₋₆), alquino (C₂₋₆);

25 L es una cadena que contiene 1-20 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en C(B¹)(B²), O, NR³, S, S(O), S(O₂), C(O)O, C(O)NA¹, OC(O)NA¹, NA¹C(O)NA¹, y el Grupo D, con la condición de que O, S(O), S(O₂), y C(O)O no se unan directamente entre sí;

30 B¹ y B² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxil, 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 la 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 entre el grupo G; en la que arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el 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;

40 Ar₁ y Ar₂ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en la que dicho fenilo y heteroarilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo C; 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;

45 el Grupo C se selecciona del grupo que consiste en OH, OR⁸, NA¹A², CN, COOR⁸, CONA¹A², SO₂R⁸, SO₂NA¹A², alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), y el grupo D; y en la que dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas del grupo de F, OH, OR⁸, NA¹A², COOR⁸, CONA¹A², SO₂R⁸, SO₂NA¹A²; y

50 el Grupo D se selecciona del grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en la que dicho fenilo y heteroarilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo C; 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.

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

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

En otra realización se proporcionan uno o más procedimientos para fabricar los compuestos de Fórmula I.

La presente invención se refiere a estos, así como otros extremos importantes, descritos en lo sucesivo en el presente documento.

Descripción detallada de las realizaciones

Dado que los compuestos en el presente documento pueden poseer centros asimétricos y, por lo tanto, aparecer como mezclas de diastereómeros y enantiómeros, la presente invención también incluye las formas diastereoisoméricas y enantioméricas individuales de los compuestos de Fórmula I, además de las mezclas de los mismos.

Definiciones

A menos que se indique específicamente de otro modo en la solicitud, se pueden usar uno o más de los siguientes términos en el presente documento, y tendrán los siguientes significados:

El término "H" se refiere a hidrógeno, incluyendo sus isótopos.

El término "alquilo C₁₋₆", como se usa en el presente documento, y en las reivindicaciones (a menos que se especifique otra cosa) se refiere a grupos alquilo de cadena lineal o ramificada, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, amilo, hexilo y similares.

"Fluoroalquilo C₁₋₆" se refiere a alquilo C₁₋₆ F-sustituido, 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 por un átomo de F.

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

Un grupo "arilo" o "Ar" se refiere a grupos de carbono monocíclicos o policíclicos de anillo fusionado (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono) que tienen un sistema de electrones pi completamente conjugados. Los ejemplos, sin limitación, de grupos arilo son fenilo, naptalenilo y antraceno. El grupo arilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituidos son preferentemente uno o más seleccionados de entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclicico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalíclicoxi, tiohidroxilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalíclicoxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxilo, O-carboxilo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino y -NR^xR^y, en el que R^x y R^y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, carbonilo, C-carboxilo, sulfonilo, trihalometilo, y, un anillo heteroalíclicico combinado de cinco o seis miembros.

Como se usa en el presente documento, un grupo "heteroarilo" se refiere a un grupo de anillos monocíclicos o fusionados (es decir, anillos que comparten un par adyacente de átomos) que tiene, en los anillos, uno o más átomos seleccionados del grupo que consiste nitrógeno, oxígeno y azufre, y que tiene, además, un sistema de electrones pi completamente conjugado. A menos que se indique otra cosa, el grupo heteroarilo se puede unir a un átomo de carbono o de nitrógeno dentro del grupo heteroarilo. Ha de apreciarse que el término "heteroarilo" pretende incluir un N-óxido del heteroarilo de origen si dicho N-óxido es químicamente viable como se conoce en la técnica. Los ejemplos, sin limitación, de grupos heteroarilo son furilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piranilo, tetrahidropiranilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, carbazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indolilo, isoindolilo, pirazinilo, diazinilo, pirazina, triazinilo, tetrazinilo y tetrazolilo. Cuando están sustituidos, el grupo o grupos sustituidos son preferentemente uno o más seleccionados de entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclicico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalíclicoxi, tioalcoxi, tiohidroxilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalíclicoxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxilo, O-carboxilo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino, y -NR^xR^y, en el que R^x y R^y son como se han definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, un grupo "heteroalíclicico" se refiere a un grupo de anillos monocíclicos o fusionados que tienen, en los anillos, uno o más átomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos se seleccionan de aquellos que proporcionan disposiciones de uniones estables y no pretenden incluir sistemas que no existen. Los anillos también pueden tener uno o más enlaces dobles. Sin embargo, los anillos no tienen un sistema de electrones pi completamente conjugados. Los ejemplos, sin limitación, de grupos heteroalíclicicos son azetidino, piperidilo, piperazinilo, imidazolinilo, tiazolidinilo, 3-pirrolidino, morfolinilo, tiomorfolinilo y tetrahidropiranilo. Cuando se sustituyen, los grupos sustituidos son, preferentemente, uno o más

5 seleccionados de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxilo, tihidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, tiheteroariloxi, tiheteroalícicloxilo, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo, sililo, guanilo, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y $-NR^xR^y$, en el que R^x y R^y son como se han definido anteriormente.

10 Un grupo "alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos de cadena lineal y ramificada. Preferentemente, el grupo alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (siempre que en el presente documento se indique un intervalo numérico, por ejemplo, "1-20", significa que el grupo, en este caso el grupo alquilo, puede contener 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta 20 átomos de carbono inclusive). Más preferentemente, es un alquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Más preferentemente, es un alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando se sustituyen, los grupos sustituidos son, preferentemente, uno o más seleccionados individualmente de trihaloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxilo, tihidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, tiheteroariloxi, tiheteroalícicloxilo, ciano, halo, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo, y un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros combinado.

20 Un grupo "cicloalquilo" se refiere a un grupo de anillos de carbono monocíclico o fusionado (es decir, anillos que comparten un par adyacente de átomos de carbono), en el que uno o más anillos no tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Los ejemplos de grupos cicloalquilo son, sin limitación, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, cicloheptano, ciclohepteno y adamantano. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando se sustituyen, los grupos sustituidos son, preferentemente, uno o más seleccionados individualmente de alquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxilo, tihidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, tiheteroariloxi, tiheteroalícicloxilo, ciano, halo, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo, sililo, guanilo, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y $-NR^xR^y$ con R^x y R^y como se ha definido anteriormente.

Un grupo "alqueno" se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, que tiene al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono.

30 Un grupo "alquino" se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, que tiene al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono.

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

Un grupo "alcoxi" se refiere tanto a un grupo -O-alquilo como un grupo -O-cicloalquilo, como se define en el presente documento.

35 Un grupo "ariloxi" se refiere tanto a un grupo -O-arilo como un grupo -O-heteroarilo, como se define en el presente documento.

Un grupo "heteroariloxi" se refiere a un grupo heteroaril-O- con heteroarilo como se define en el presente documento.

40 Un grupo "heteroalícicloxilo" se refiere a un grupo heteroalíclico-O- con heteroalíclico como se define en el presente documento.

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

Un grupo "tioalcoxi" se refiere tanto a un grupo S-alquilo como un -S-cicloalquilo, como se define en el presente documento.

45 Un grupo "tioariloxi" se refiere tanto a un grupo -S-arilo como un grupo -S-heteroarilo, como se define en el presente documento.

Un grupo "tiheteroariloxi" se refiere a un grupo heteroaril-S- con heteroarilo como se define en el presente documento.

Un grupo "tiheteroalícicloxilo" se refiere a un grupo heteroalíclico-S- con heteroalíclico como se define en el presente documento.

50 Un grupo "carbonilo" se refiere a un grupo $-C(=O)-R$, donde 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 donde R es hidrógeno.

Un grupo "tiocarbonilo" se refiere a un grupo $-C(=S)-R$ ", con R" como se define en el presente documento.

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

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

5 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.

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.

10 Un grupo "trihalometanosulfonilo" se refiere a un grupo $Z_3CS(=O)_2-$ con Z como se ha definido anteriormente.

Un grupo "trihalometanosulfonamido" se refiere a un grupo $Z_3CS(=O)_2NR^X-$ con Z como se ha definido anteriormente y siendo R^X H o alquilo (C_{1-6}).

Un grupo "sulfino" 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}).

15 Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a $-S(=O)_2NR^X R^Y$, 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}).

Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un grupo $-OC(=O)NR^X R^Y$, siendo R^X y R^Y independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo $R^X OC(=O)NR^Y$, siendo R^X y R^Y independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

20 Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $-OC(=S)NR^X R^Y$, siendo R^X y R^Y independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $R^X OC(=S)NR^Y-$, 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 $-C(=O)NR^X R^Y$, siendo R^X y R^Y independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

25 Un grupo "C-tioamido" se refiere a un grupo $-C(=S)NR^X R^Y$, siendo R^X y R^Y independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo $R^"C(=O)NR^Y-$, siendo R^X y R^Y independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

Un grupo "ureido" se refiere a un grupo $-NR^"C(=O)NR^Y R^{Y2}$, siendo R^X , R^Y , y R^{Y2} independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

30 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 (C_{1-6}).

Un grupo "guanilo" se refiere a un grupo $R^X R^Y NC(=N)-$, siendo R^X y R^Y independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

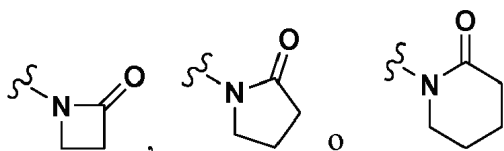
Un grupo "ciano" se refiere a un grupo $-CN$.

Un grupo "sililo" se refiere a $-Si(R^")_3$, siendo R" alquilo (C_{1-6}) o fenilo.

Un grupo "fosfonilo" se refiere a $P(=O)(OR^X)_2$ siendo R^X alquilo (C_{1-6}).

35 Un grupo "hidrazino" se refiere a un grupo $-NR^X NR^Y R^{Y2}$, siendo R^X , R^Y , y R^{Y2} independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

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

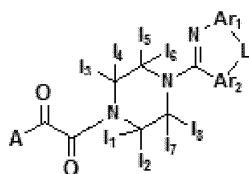


Cualesquiera dos grupos R adyacentes pueden combinarse para formar un anillo adicional de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocíclico condensado al anillo que lleva inicialmente estos grupos R.

Se sabe en el técnica que los átomos de nitrógeno en los sistemas de heteroarilo pueden "participar en enlace doble del anillo de heteroarilo", y esto se refiere a la forma de los enlaces dobles en las dos estructuras tautoméricas que comprenden grupos heteroarilo de cinco miembros. Esto indica si los nitrógenos se pueden sustituir, como se entenderá por los químicos en la técnica. La descripción y las reivindicaciones de la presente invención se basan en los principios generales conocidos de la unión química. Se entiende que las reivindicaciones no incluyen estructuras que se sabe que son inestables y que no pueden existir basándose en la bibliografía.

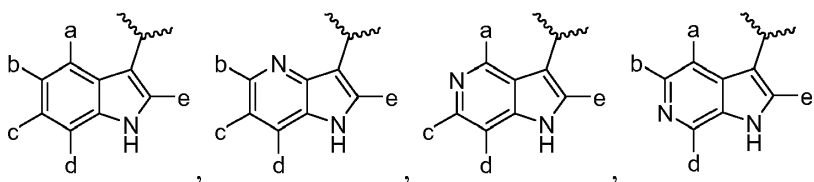
Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos desvelados en el presente documento están dentro del alcance de la invención. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, y en las reivindicaciones, pretende incluir sales de adición de bases no tóxicas. 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 sulfinico, 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 un carboxilato, con dichos contraiones 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 hidroxilo-sustituidas, tales como dietanolamina, trietanolamina o tris(hidroximetil)-aminometano), o con bases tales como piperidina o morfolina.

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



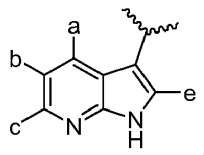
I

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



25

y



en la que

a, b, c, d y e se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, COOR⁵⁶, XR⁵⁷, NA¹A², C(O)R⁷, C(O)NR⁵⁵R⁵⁶, B, Q y E;

30

B se selecciona del grupo que consiste en -C(=NR⁴⁶)(R⁴⁷), C(O)NR⁴⁰R⁴¹, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, S(O)₂R⁸, S(O)_aNR⁴⁰R⁴¹, C(O)R⁷, XR^{8a}, alquil (C₁₋₆)NR⁴⁰R⁴¹, alquil (C₁₋₆)COOR^{8b}; en la que dicho arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F; en la que arilo es naftilo o fenilo sustituido; en la que heteroarilo es un sistema mono o bicíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo para un sistema monocíclico y hasta 12 átomos en un sistema bicíclico condensado, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; en la que heteroalíclico es un anillo mono cíclico de 3 a 7 miembros que puede contener de 1 a 2 heteroátomos en la estructura del anillo y que puede estar condensado a un anillo de benceno o piridina;

35

Q se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇) y alqueno (C₂₋₆); en la que dicho alquilo (C₁₋₆) y alqueno (C₂₋₆) están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en C(O)NR⁵⁶R⁵⁶, hidroxilo, ciano y XR⁵⁷;

5 E se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇) y alqueno (C₂₋₆); en la que dicho alquilo (C₁₋₆) y alqueno (C₂₋₆) están independientemente sustituidos 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 la que heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos;

10 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 la 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 entre el grupo G; en la que arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el 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;

20 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 (C₁₋₆), -NR⁴⁸S(O)₂-arilo, -NR⁴⁸S(O)₂-heteroarilo, -NR⁴⁸S(O)₂-heteroalíclico, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, NR⁴⁸R⁴⁹, alquilo (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 la que arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el 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 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo y heteroalíclico; en la que dicho arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o con uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F;

30 en la 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 en el anillo para sistemas mono cíclicos y hasta 10 átomos en un sistema bicíclico, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; en la que heteroalíclico se selecciona del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

35 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 la 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 uno a seis halógenos iguales o diferentes o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el 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, acil sulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los cuales éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser 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;

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

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

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

55 R⁴⁰ y R⁴¹ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en (a) hidrógeno; (b) alquilo (C₁₋₆) o cicloalquilo (C₃₋₇) sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F o diferentes grupos funcionales: 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, acil sulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los cuales éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicos o cíclicos; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, 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 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 la que dicho arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F; en la que, para R⁴⁰ y R⁴¹, arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico se selecciona del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahydropirano, azepina y morfolina; siempre que B sea C(O)NR⁴⁰R⁴¹, al menos uno de R⁴⁰ y R⁴¹ no se selecciona de los grupos (a) o (b);
- R⁴² y R⁴³ se seleccionan independientemente entre el 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 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 la que dicho alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el 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, acil sulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los cuales éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser 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 la que, para R⁴² y R⁴³, arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico es un miembro seleccionado del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahydropirano, 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 entre el 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 la que cada uno de dicho alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇) y bencilo están opcionalmente sustituidos con 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, acil sulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los cuales éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser 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
- R⁵⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁₋₆);
- R^{54'} es alquilo (C₁₋₆);
- R⁵⁵ y R⁵⁶ se seleccionan independientemente entre el 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 no pueden en ningún caso conectarse entre sí, ni unirse para formar una estructura anular;
- cada uno de D¹, D², D³, D⁴, D⁵, D⁶, D⁷, D⁸, D⁹, D¹⁰, y D¹¹ se selecciona independientemente entre el 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; con la condición de que los átomos de carbono que comprenden el doble enlace carbono-carbono de dicho alqueno C₃-C₂₀ o el triple enlace carbono-carbono de dicho alqueno C₃-C₂₀ no sean el punto de unión al nitrógeno al que D², D³, D⁵, D⁶, D⁷, D⁹, D¹⁰, y D¹¹ están unidos; en la 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 uno a tres iguales o diferentes de las siguientes funcionalidades: 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, acil sulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido y esteroide, entre los cuales éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicos o cíclicos;

cada uno de I₁, I₂, I₃, I₄, I₅, I₆, I₇ e I₈ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), alqueno (C₂₋₆), cicloalqueno (C₄₋₆), alquino (C₂₋₆), CR₈₁R₈₂OR₈₃, COR₈₄, COOR₈₅, o CONR₈₆R₈₇; en la que cada uno de dicho alquilo y cicloalquilo que está opcionalmente sustituido con 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, acil sulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los cuales éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser 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;

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

L es una cadena que contiene 1-20 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en C(B¹)(B²), O, NR³, S, S(O), S(O₂), C(O)O, C(O)NA¹, OC(O)NA¹, NA¹C(O)NA¹, y el Grupo D, con la condición de que O, S(O), S(O₂), y C(O)O no se unan directamente entre sí;

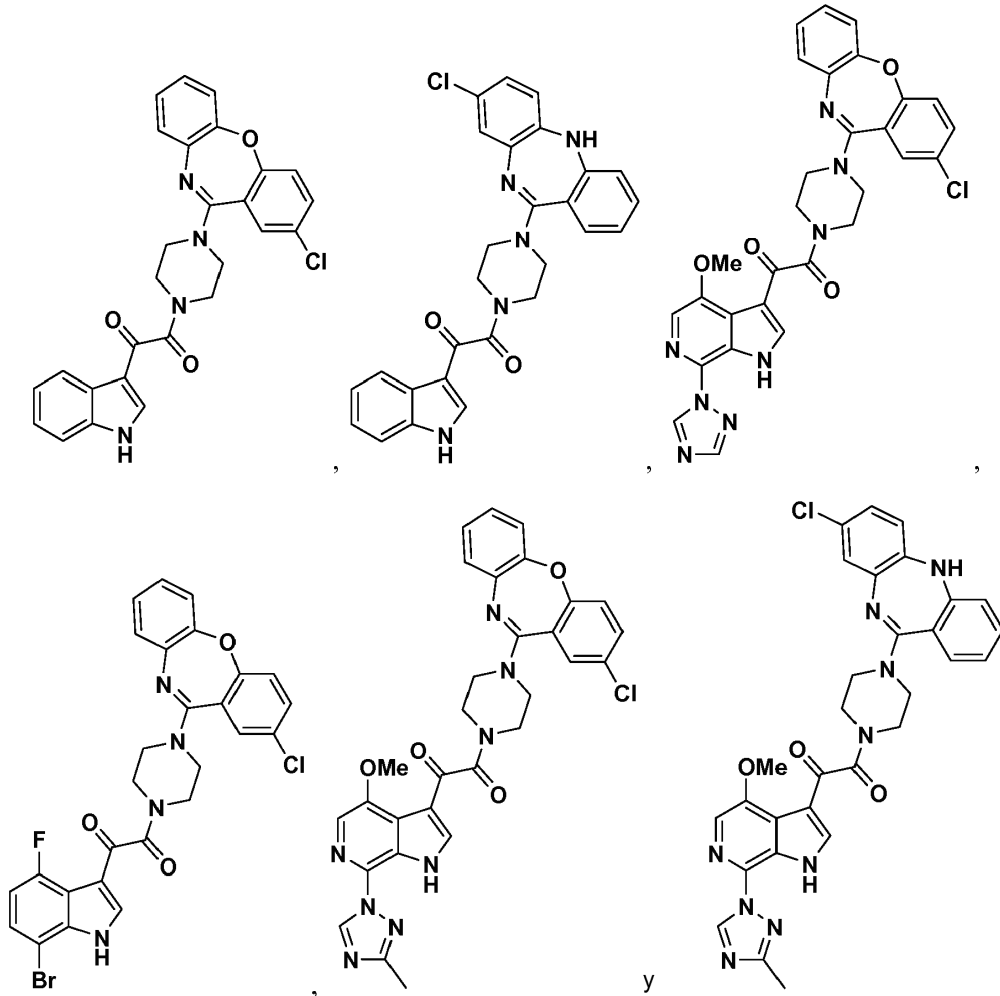
B¹ y B² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi, tialcoxi (C₁₋₆), ciano, halógeno, nitro, -C(O)R⁵⁷, bencilo, -NR⁴²C(O)-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴²C(O)-cicloalquilo (C₃₋₆), -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 la 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 entre el grupo G; en la que arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el 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;

Ar₁ y Ar₂ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en la que dicho fenilo y heteroarilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo C; 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 y triazolilo;

el Grupo C se selecciona del grupo que consiste en OH, OR⁸, NA¹A², CN, COOR⁸, CONA¹A², SO₂R⁸, SO₂N A¹A², alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), y el grupo D; y en la que dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas del grupo de F, OH, OR⁸, NA¹A², COOR⁸, CONA¹A², SO₂R⁸, SO₂N A¹A²; y

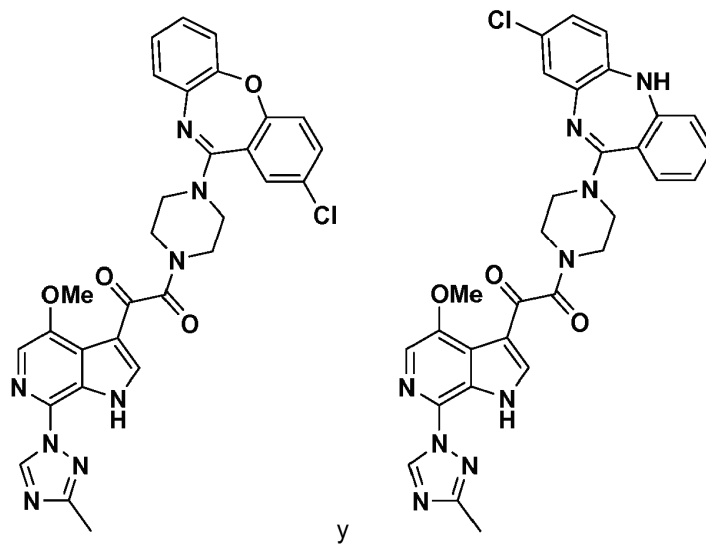
el Grupo D se selecciona del grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en la que dicho fenilo y heteroarilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo C; heteroarilo se selecciona 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 y triazolilo.

Los compuestos más preferidos de Fórmula I incluyen aquellos que se seleccionan entre el grupo de:



, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 De los anteriores,



son incluso más preferidos, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la presente invención, de acuerdo con las diversas realizaciones que se han descrito anteriormente, pueden administrarse por vía oral, parenteral (incluyendo inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraesternales o técnicas de infusión), pulverizador para inhalar o por vía rectal, y por otros medios, en formulaciones unitarias de dosificación que contienen vehículos, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos disponibles para el experto en la técnica. También se pueden incluir uno o más adyuvantes.

Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, también se proporciona adicionalmente una composición farmacéutica, para tratar infecciones víricas, tales como infección por VIH y SIDA. El tratamiento incluye administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una composición farmacéutica que contiene una cantidad antivírica eficaz de uno o más de los compuestos de Fórmula I, junto con uno o más vehículos, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad antivírica eficaz" se refiere a la cantidad total de cada componente activo de la composición que sea suficiente para mostrar un beneficio considerable para el paciente, es decir, inhibir, mejorar o curar las afecciones agudas caracterizadas por la inhibición de la infección por VIH. Cuando se aplica a un principio individual, administrado en solitario, la expresión se refiere a ese principio en solitario. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto terapéutico, ya sea administradas de manera combinada, en serie o simultánea. Las expresiones "tratar, que trata, tratamiento", como se usan en el presente documento y en las reivindicaciones, se refieren a prevenir, mejorar o curar enfermedades asociadas a una infección por VIH.

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

Cuando se administran de forma oral, como una suspensión, estas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas típicamente conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden contener celulosa microcristalina para generar un mayor volumen, ácido algínico o alginato de sodio como un agente de suspensión, metilcelulosa como un potenciador de la viscosidad, y agentes saporíferos/edulcorantes 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, extensores, disgregantes, diluyentes y lubricantes conocidos en la técnica.

Las soluciones o suspensiones inyectables se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida, mediante el uso de diluyentes o disolventes parenteralmente aceptables no tóxicos, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer o solución isotónica de cloruro de sodio, o agentes de dispersión, humectación o suspensión adecuados, tales como aceites estériles, blandos, fijos, que incluyen mono o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, que incluyen ácido oleico.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral a seres humanos, en un intervalo de dosificación de 1 a 100 mg/kg de peso corporal en dosis divididas, normalmente durante un período extendido de tiempo, 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. Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente en particular pueden variar y dependerán de diversos factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la alimentación, la forma y el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular, y el huésped que se somete a terapia.

En el presente documento también se contemplan combinaciones de Fórmula I expuestas en el presente documento, junto con uno o más agentes útiles para el tratamiento del SIDA. Por ejemplo, los compuestos en el presente documento pueden administrarse de manera eficaz, ya sea en períodos de preexposición y/o posexposición, junto con cantidades eficaces de antivíricos, inmunomoduladores, antiinfecciosos o vacunas contra el SIDA, tales como los que se indican en la siguiente tabla no limitante:

ANTIVÍRICOS

Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
Rilpivirina	Tibotec	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídico)
Complera ®	Gilead	Infección por VIH, SIDA, ARC; combinación con emtricitabina, rilpivirina, y fumarato de tenofovir disoproxilo
097	Hoechst/Bayer	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la transcriptasa inversa (RT) no nucleosídico)
Amprenavir 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
Abacavir (1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la RT)
Acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
Aciclovir	Burroughs Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC
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 Angeles, CA)	Infección por VIH, ARC, PGL VIH positivo, SIDA
Interferón alfa	Glaxo Wellcome	Sarcoma de Kaposi, VIH en combinación con Retrovir
Ansamicina LM 427	Adria Laboratories (Dublín, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
Anticuerpo que neutraliza el Interferón alfa aberrante de pH inestable	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	SIDA, ARC
AR177	Aronex Pharm	Infección por VIH, SIDA, ARC
Beta-fluoro-ddA	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas al SIDA
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
CI-1012	Squibb/Novartis	Infección por VIH-1
Cidofovir	Warner-Lambert Gilead Science	Retinitis por CMV, herpes, papilomavirus
Sulfato de curdlano	AJI Pharma USA	Infección por VIH
Inmunoglobulina de citomegalovirus	MedImmune	retinitis por CMV
Cytovene	Syntex	Riesgo de pérdida de visión
Ganciclovir		retinitis periférica por CMV
Darunavir	Tibotec- J & J	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
Delaviridina	Pharmacia-Upjohn	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la 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
ddI Didesoxiinosina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC; combinación con AZT/d4T

ES 2 614 034 T3

Nombre del Fármaco	(continuación) Fabricante	Indicación
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
Efavirenz (DMP 266, Sustiva®) (-)-6-Cloro-4-(S)-ciclopropiletinil-4(S)-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, STOCRINE EL10	Bristol Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la RT no nucleosídico)
Etravirina	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA) Tibotec/ J & J	Infección por VIH
Famciclovir GS 840	Smith Kline Gilead	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídico) herpes zoster, herpes simplex
HBY097	Hoechst Marion Roussel	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídico)
Hipericina	VIMRx Pharm.	Infección por VIH, SIDA, ARC
Interferón beta humano recombinante	Triton Biosciences (Alameda, CA)	SIDA, Sarcoma de Kaposi, ARC
Interferón alfa-n3	Interferon Sciences	ARC, SIDA
Indinavir	Merck	Infección por VIH, SIDA, ARC, VIH positivo asintomático, también junto con AZT/ddI/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	retinitis por CMV
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas al VIH
Lamivudina, 3TC	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la transcriptasa inversa); también con AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	Infección por CMV
Nelfinavir	Agouron Pharmaceuticals	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
Nevirapina	Boehringer Ingleheim	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la RT)
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	Inhibidor del VIH
Secuencia de octapéptido 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 RBC-CD4	Vyrex Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	Infección por VIH, SIDA
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 Didehidrodesoxi-Timidina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC
Tipranavir	Boehringer Ingelheim	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la proteasa)
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	HSV genital e infecciones por CMV
Virazol Ribavirina	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	VIH positivo asintomático, LAS, ARC
VX-478	Vertex	Infección por VIH, SIDA, ARC
Zalcitabina	Hoffmann-LaRoche	Infección por VIH, SIDA, ARC, con AZT
Zidovudina; AZT	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC, Sarcoma de Kaposi, junto con otras terapias
Tenofovir disoproxilo, sal fumarato (Viread®)	Gilead	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Emtriva [®] (Emtricitabina) (FTC)	Gilead	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)

	(continuación)	
Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
Combivir [®]	GSK	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Succinato de abacavir (o Ziagen [®])	GSK	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Reyataz [®] (o atazanavir)	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de la proteasa
Fuzeon [®] (Enfuvirtida o T-20)	Roche / Trimeris	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de fusión vírica
Lexiva [®] (o Fosamprenavir cálcico)	GSK/Vertex	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de la proteasa vírica
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 la integrasa MK-0518	Merck	Infección por VIH, SIDA
Raltegravir		
Truvada [®]	Gilead	Combinación de sal Tenofovir fumarato de disoproxilo (Viread [®]) y Emtriva [®] (Emtricitabina)
Inhibidor de la integrasa GS917/JTK-303	Gilead/Japan Tobacco	Infección por VIH, SIDA en desarrollo
Elvitegravir		
Combinación triple de fármacos Atripla [®]	Gilead/Bristol-Myers Squibb	Combinación de sal fumarato de tenofovir disoproxilo (Viread [®]), Emtriva [®] (Emtricitabina), y Sustiva [®] (Efavirenz)
Festinavir [®]	Oncolys BioPharma	Infección por VIH, SIDA en desarrollo
CMX-157 Conjugado lipídico de nucleótido tenofovir	Chimerix	Infección por VIH, SIDA
GSK1349572 Inhibidor de la integrasa	GSK	Infección por VIH, SIDA
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 macrófagos	Genetics Institute	SIDA
Factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos	Sandoz	
Factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos	Hoechst-Roussel	SIDA
Factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos	Immunex	
Inmunoestimulador de partículas nucleares del VIH	Schering-Plough	SIDA, combinación con AZT
IL-2 Interleucina-2	Rorer	VIH seropositivo
IL-2 Interleucina-2	Cetus	SIDA, en combinación con AZT
IL-2 Interleucina-2	Hoffman-LaRoche	SIDA, ARC, VIH, en combinación con AZT
IL-2 Interleucina-2 (aldeslukin)	Immunex	SIDA, aumento del recuento de células CD4
Inmunoglobulina intravenosa (humana)	Chiron	SIDA pediátrico, en combinación con AZT
IMREG-1	Cutter Biological (Berkeley, CA)	
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	SIDA, Sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
Imutiol Dietil Ditio Carbamato	Imreg (New Orleans, LA)	SIDA, Sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
	Merieux Institute	SIDA, ARC

	(continuación)	
Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
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.	Sarcoma de Kaposi
Factor estimulador de colonias de granulocitos	Amgen	SIDA, en combinación con AZT
Remune	Immune Response Corp.	Inmunoterapéutico
rCD4 CD4 humano soluble recombinante	Genentech	SIDA, ARC
Híbridos rCD4-IgG		SIDA, ARC
CD4 humano soluble recombinante	Biogen	SIDA, ARC
Interferón Alfa 2a	Hoffman-La Roche	Sarcoma de Kaposi SIDA, ARC, en combinación con AZT
SK&F106528 T4 soluble	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
Pastilla de Nistatina	Squibb Corp.	Prevención de candidiasis oral
Ornidil Eflornitina	Merrell Dow	PCP
Pentamidina Isetionato (IM e IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	Tratamiento de PCP
Trimetoprima		Antibacteriano
Trimetoprima/sulfa		Antibacteriano
Piritrexim	Burroughs Wellcome	Tratamiento de PCP
Pentamidina Isetionato para inhalación	Fisons Corporation	Profilaxis de PCP
Espiramicina	Rhone-Poulenc	Diarrea Cryptosporidium
Intraconazol-R51211	Janssen-Pharm.	Histoplasmosis; meningitis criptocócica
Trimetrexato	Warner-Lambert	PCP
Daurorubicina	NeXstar, Sequus	Sarcoma de Kaposi
Eritropoyetina humana recombinante	Ortho Pharm. Corp.	Anemia grave asociada a terapia de AZT
Hormona del crecimiento humano recombinante	Serono	Atrofia relacionada con el SIDA, caquexia
Acetato de Megestrol	Bristol-Myers Squibb	Tratamiento de anorexia asociada al SIDA
Testosterona	Alza, Smith Kline	Atrofia relacionada con el SIDA
Nutrición enteral total	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diarrea y malabsorción en relación con el SIDA

Además, los compuestos de la invención expuestos en el presente documento se pueden usar junto con otros inhibidores de la entrada del VIH. Los ejemplos de dichos inhibidores de la entrada del VIH se analizan *Drugs of the Future*, 24(12): 1355-1362 (1999); *Cell*, 9: 243-246 (Oct. 29, 1999); y *Drug Discovery Today*, 5(5): 183-194 (May 2000) y *Meanwell*, N.A. y col., "Inhibitors of the entry of HIV in host cells", *Curio Op. Drug Disc. Dev.*, 6(4): 451-461 (2003). Específicamente, los compuestos pueden utilizarse junto con otros inhibidores de unión, inhibidores de fusión y antagonistas del receptor de quimiocina dirigidos al correceptor CCR5 o CXCR4.

Se entenderá que el alcance de las combinaciones de los compuestos en el presente documento con antiviricos para el SIDA, inmunomoduladores, antiinfecciosos, inhibidores de la entrada del VIH o vacunas, no se limita a los enumerados en 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 alternados con un compuesto de la presente invención y un inhibidor de la proteasa del VIH y/o un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa invertida del VIH. Un cuarto componente opcional en la combinación, es un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH, tal como AZT, 3TC, ddC o ddI. Un inhibidor preferido de la proteasa del VIH es REYATAZ® (principio activo Atazanavir). Típicamente, se administra una dosis de 300 a 600 mg una vez al día. Ésta puede administrarse conjuntamente con una dosis baja de Ritonavir (50 a 500 mg). Otro inhibidor preferido de la proteasa del VIH es KALETRA®. Otro inhibidor útil de la proteasa del VIH es indinavir, que es la sal sulfato de etanolato de N-(2(R)-hidroxi-1-(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4-(S)-hidroxi-5-(1-(4-(3-piridil-metil)-2(S)-N'-(t-butilcarboxamido)-piperazinil))-pentanoamida, y se sintetiza de acuerdo con la Patente de Estados Unidos n.º 5.413.999. Indinavir se administra generalmente a una

dosificación de 800 mg tres veces a día. Otros inhibidores preferidos de la proteasa son nelfinavir y ritonavir. Otro inhibidor preferido de la proteasa del VIH es saquinavir, que se administra en una dosificación de 600 o 1200 mg tid. Los inhibidores no nucleosídicos preferidos de la transcriptasa inversa del VIH incluyen efavirenz. Estas combinaciones pueden tener efectos inesperados sobre la limitación de la diseminación y el grado de infección del VIH. Las combinaciones preferidas incluyen aquellas con los 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 141 W94 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 invención y otros agentes activos se pueden administrar de manera conjunta o por separado. Además, la administración de un elemento puede ser anterior a, concurrente con, o posterior a la administración de otros agentes.

PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS

La presente invención comprende compuestos de Fórmula I, sus formulaciones farmacéuticas, y su uso en pacientes que padecen o son susceptibles a una infección por VIH. Los compuestos de Fórmula I incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos pueden fabricarse mediante procedimientos disponibles en la técnica, así como los descritos después de las Abreviaturas e incluyendo variaciones dentro de la habilidad de la técnica. Algunos reactivos e intermedios se conocen en la técnica. Otros reactivos intermedios pueden fabricarse mediante procedimientos conocidos en la técnica usando materiales fácilmente disponibles. Las variables (por ejemplo, sustituyentes numerados "R") usados para describir la síntesis de los compuestos pretenden ilustrar únicamente cómo fabricar los compuestos y no deben confundirse con las variables utilizadas en las reivindicaciones o en otras secciones de la memoria descriptiva. Los siguientes procedimientos son para fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención.

Abreviaturas

Una o más de las siguientes abreviaturas, la mayoría de las cuales son abreviaturas habituales conocidas por los expertos en la técnica, se pueden usar a lo largo de la descripción de la divulgación y los ejemplos:

h = hora(s)

ta = 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(3H)-ona

DMAP = 4-dimetilaminopiridina

P-EDC = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida soportada por 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

NMM = 4-metilmorfolina

PIP-COPh = 1-benzoilpiperazina

NaHMDS = hexametildisilazida sódica

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

TMS = trimetilsililo

DCM = diclorometano

DCE = dicloroetano

MeOH = metanol

THF = tetrahidrofurano

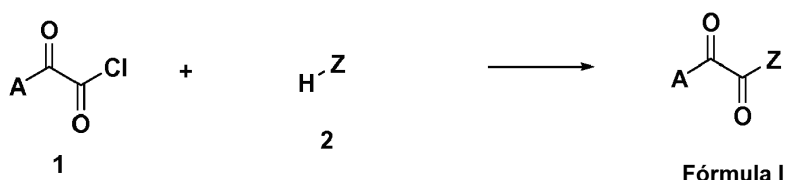
EtOAc = acetato de etilo
 LDA = diisopropilamida de litio
 TMP-Li = 2,2,6,6-tetrametilpiperidinil litio
 DME = dimetoxietano
 5 DIBALH = hidruro de diisobutilaluminio
 HOBT = 1-hidroxibenzotriazol
 CBZ = benciloxycarbonilo
 PCC = clorocromato de piridinio
 10 TBTU = tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
 DEBPT = 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona
 BOP = benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfoniohexafluorofosfato

Preparación de compuestos de Fórmula I

La preparación de la plantilla A-CO-CO-Cl y A-CO-CO-OH se ha descrito en detalle en los documentos WO-00076521, WO-0162255, WO-0204440, WO-02062423, WO-02085301, WO-03068221 y US-2004/0063744.

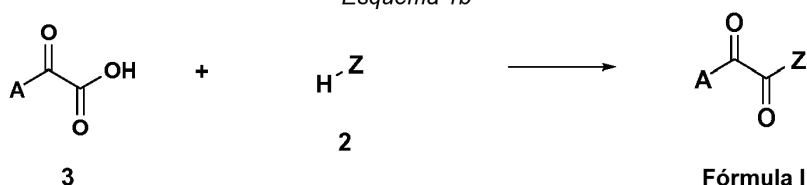
- 15 Pueden usarse condiciones estándar, tal como hacer reaccionar amina con haluro de acilo **1** (**Esquema 1a**) y puede usarse ácido carboxílico **3** (**Esquema 1b**) para preparar los productos de amida deseados. Algunas referencias generales de estas metodologías y direcciones de uso se incluyen en "Comprehensive Organic Transformation" de Richard C. Larock, Wiley-VCH, Nueva York, 1989, 972 (Carboxylic acids to amides), 979 (Acid halides to amides).

Esquema 1a



- 20 El **Esquema 1a** representa un procedimiento general para formar una amida a partir del derivado de piperazina **2** y cloruro de acilo **1**. Se añadió una base apropiada (de cantidad catalítica a una cantidad en exceso) seleccionada de entre hidruro sódico, carbonato potásico, trietilamina, DBU, piridina, DMAP o di-isopropil etil amina a una solución de derivado de piperazina **2** y cloruro de acilo **1** en un disolvente apropiado seleccionado de entre diclorometano, cloroformo, benceno, tolueno, THF, éter dietílico, dioxano, acetona, N,N-dimetilformamida o piridina a temperatura ambiente. Después, la reacción se realizó a temperatura ambiente o una temperatura evaluada hasta de 150 °C durante un periodo de tiempo (30 minutos a 48 horas) para proporcionar la estructura de Fórmula I. Algunas referencias seleccionadas que implican dichas reacciones incluyen a) Indian J. Chem., Sect B 1990, 29, 1077; 2) Z. Naturforsch., 1998, 53, 1216; 3) Chem. Pharm. Bull. 1992, 40, 1481; 4) Chem. Heterocicl. Compd. 2002, 38, 539.

Esquema 1b



- 30 Como alternativa, como se muestra en el **Esquema 1b**, un derivado de piperazina **2** puede acoplarse con un ácido **3** usando reactivos de acoplamiento de formación de enlace amida o enlace peptídico estándares. Se conocen muchos reactivos para los acoplamientos de enlace amida por un químico orgánico experto en la técnica y casi todos estos son aplicables para realizar los productos de amida acoplada. La combinación de EDAC y trietilamina en tetrahidrofurano o BOPCl y diisopropil etil amina en cloroformo se han utilizado con más frecuencia, pero puede utilizarse DEPBT, u otros reactivos de acoplamiento, tal como PyBop. Otra condición de acoplamiento útil emplea HATU ((a) J.Chem.Soc. Chem Comm. 1994, 201; (b) J. Am. Chem. Soc. 1994, 116,11580). Además, DEPBT (3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona) y N,N-diisopropiletilamina, comúnmente conocida como base de Hunig, representa otro procedimiento eficiente para formar el enlace amida y proporcionar compuestos de Fórmula I. DEPBT se adquiere en Aldrich o se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en Organic Lett., 1999, 1, 91.
- 40 Típicamente, se usa un disolvente inerte, tal como DMF o THF, pero podrían usarse otros disolventes apróticos.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran síntesis típicas de los compuestos de Fórmula I como se ha descrito en general anteriormente. Estos ejemplos son únicamente ilustrativos y no pretenden limitar la invención de ningún modo. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para un experto en la técnica.

Experimentos químicos**Procedimientos típicos y caracterización de los ejemplos seleccionados:**

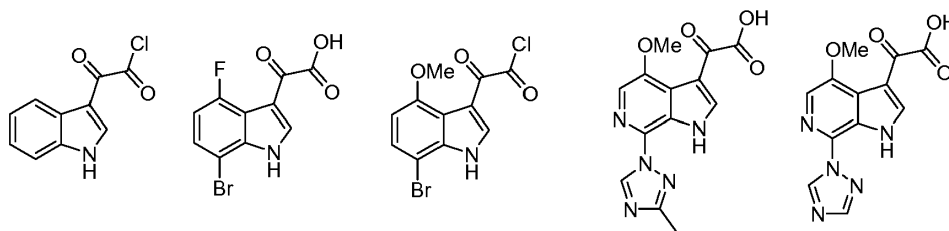
A menos que se indique otra cosa, se usaron disolventes y reactivos directamente según se obtuvieron de las fuentes comerciales, y las reacciones se realizaron en una atmósfera de nitrógeno. La cromatografía ultrarrápida se realizó sobre Gel de Sílice 60 (tamaño de partícula 0,040-0,063; proveedor EM Science). Los espectros de ¹H RMN se registraron en un Bruker DRX-500f a 500 MHz (o un Bruker DPX-300B o Varian Gemini 300 a 300 MHz según se indica). Los desplazamientos químicos se indicaron 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 7,26), CD₃OD (δ_H 3,30), y DMSO-*d*6 (δ_H 2,50). Se emplearon acrónimos para describir los patrones de multiplicidad: s (simplete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), m (multiplete), a (ancho), ap. (aparente). La constante de acoplamiento (*J*) está en Hertzios. Todos los datos de cromatografía líquida (CL) se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS usando un detector UV-Vis SPD-10AV con datos de espectrometría de masas (EM) determinados usando una Micromass Platform para CL en modo de electronebulización.

Procedimiento de HPLC (es decir, aislamiento del compuesto)

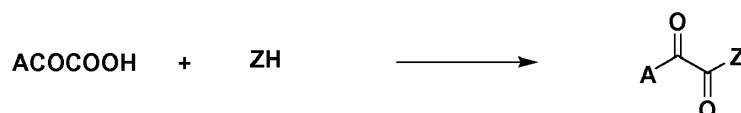
Los compuestos purificados por HPLC preparativa se diluyeron en metanol (1,2 ml) y se purificaron usando un sistema de HPLC preparativa automatizada Shimadzu LC-8A o LC-10A.

Procedimientos típicos y caracterización de los ejemplos seleccionados:**Intermedio ACOCOOH o ACOCOCI:**

La preparación del intermedio ACOCOOH o ACOCOCI se describió en las solicitudes publicadas previas (W. Blair, y col. WO-200076521, O. Wallace, et al WO-200204440, T. Wang, y col. WO-200162255 y T. Wang, y col. WO-2002062423). Algunos ejemplos de ACOCOOH se enumeran a continuación.

**Procedimiento general para preparar la Fórmula I:**

A)

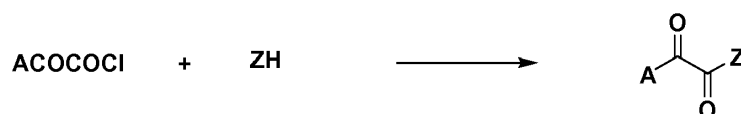


25

Se combinaron ácido 2-ceto (1 equiv.), amina (1 - 5 equiv.), 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona (DEPBT) o tetrafluoroborato de O-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) (1 - 5 equiv.) o (hexafluorofosfato de 2-(7-Aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (HATU) (1 - 5 equiv.) y base de Hunig o *N*-metil morfolina (1- 100 equiv.) en THF o DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente o 115 °C durante 17 horas. Se retiró el THF o la DMF a través de evaporación a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La concentración al vacío proporcionó un producto en bruto, que se purificó por titulación, o recristalización, o cromatografía en columna sobre gel de sílice, o un sistema de HPLC preparativa automatizada Shimadzu.

35

B)

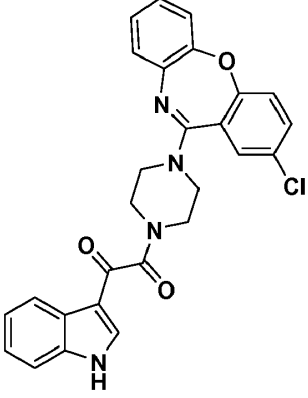
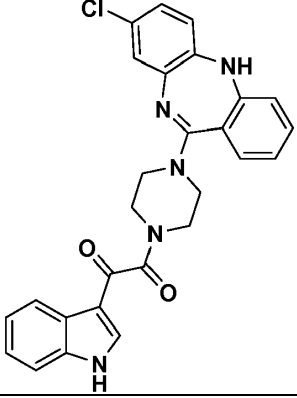


40

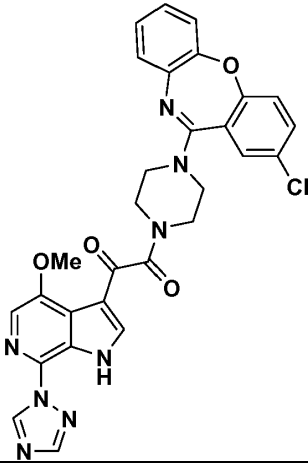
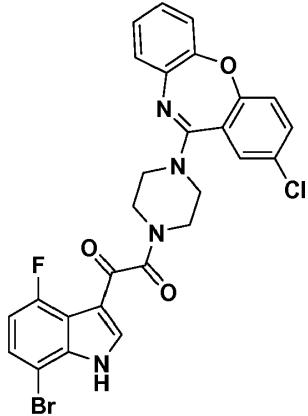
Se combinaron cloruro de 2-ceto acilo (1 equiv.), amina (1 - 5 equiv.) y base de Hunig o Et₃N (1- 100 equiv.) en THF o DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente o 115 °C durante 17 horas. Se retiró el THF o la DMF a través de evaporación a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de

NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La concentración al vacío proporcionó un producto en bruto, que se purificó por titulación, o recristalización, o cromatografía en columna sobre gel de sílice, o un sistema de HPLC preparativa automatizada Shimadzu.

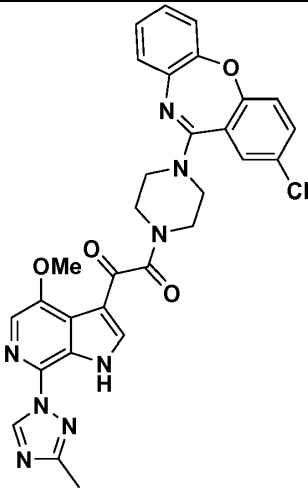
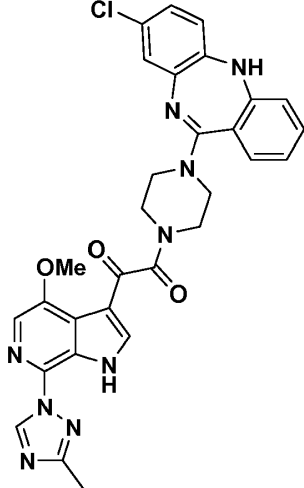
Caracterización:

Compuesto 1001	
EM (M+H) ⁺ Calc.	485,1
EM (M+H) ⁺ Observ.	485,2
Tiempo de Retención	1,50 min
Condición 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 inicio de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	5 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol- TFA
Columna	XTERRA C18 S7 3,0 x 50 mm
Compuesto 1002	
EM (M+H) ⁺ Calc.	484,1
EM (M+H) ⁺ Observ.	484,1
Tiempo de Retención	1,39 min
Condición 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 inicio de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	5 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol- TFA
Columna	XTERRA MS C18 5 um 4,6 x 30 mm

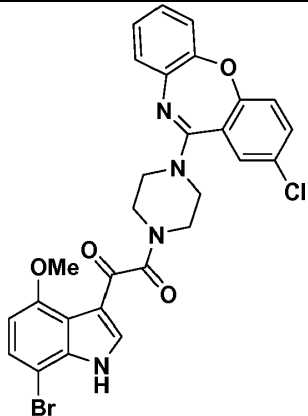
(continuación)

Compuesto 1003	
EM (M+H) ⁺ Calc.	583,2
EM (M+H) ⁺ Observ.	583,1
Tiempo de Retención	1,54 min
Condición 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 inicio de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	5 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol- TFA
Columna	XTERRA MS C18 5 um 4,6 x 30 mm
Compuesto 1004	
EM (M+H) ⁺ Calc.	581,0
EM (M+H) ⁺ Observ.	581,2
Tiempo de Retención	1,78 min
Condición 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 inicio de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	5 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol- TFA
Columna	XTERRA C18 S7 3,0 x 50 mm

(continuación)

Compuesto 1005	
EM (M+H) ⁺ Calc.	597,2
EM (M+H) ⁺ Observ.	597,1
Tiempo de Retención	1,69 min
Condición 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 inicio de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	5 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol- TFA
Columna	XTERRA C18 S7 3,0 x 50 mm
Compuesto 1006	
EM (M+H) ⁺ Calc.	596,2
EM (M+H) ⁺ Observ.	596,1
Tiempo de Retención	1,46 min
Condición 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 inicio de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	5 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol- TFA
Columna	XTERRA C18 S7 3,0 x 50 mm

(continuación)

Compuesto 1007	
EM (M+H) ⁺ Calc.	593,1
EM (M+H) ⁺ Observ.	593,3
Tiempo de Retención	1,76 min
Condición 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 inicio de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	5 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol- TFA
Columna	XTERRA MS C18 5 um 4,6 x 30 mm

Datos biológicos para los Ejemplos

- "μM" significa micromolar;
- "ml" significa mililitro;
- "μl" significa microlitro;
- "mg" significa miligramo;

Los materiales y procedimientos experimentales que se usan para obtener los resultados indicados en la Tabla 1 se describen a continuación.

Células:

- **Producción vírica** - La línea de células de riñón embrionario humano, 293T (HEK 293T), se propagó en medio Eagle modificado por Dulbecco (Invitrogen, Carlsbad, CA) que contenía suero fetal bovino al 10 % (FBS, Sigma, St. Louis, MO). La célula de leucemia de linfocitos T humanos MT2 (AIDS Research y Reference Reagent Program, Cat. 237) se propagó en RPMI 1640 (Invitrogen, Carlsbad, CA) que contenía suero fetal bovino al 10 % (FBS, Hyclone, Logan, UT)
- **Infección vírica** - Se produjo un virus indicador infeccioso de una vuelta cotransfectando células HEK 293T con plásmido que expresaba la envoltura LAI del VIH-1 junto con un plásmido que contenía un ADNc provírico LAI de VIH-1 con el gen de envoltura reemplazado por un gen indicador de la luciferasa de luciérnaga (Chen y col., Ref. 41). Las transfecciones se realizaron usando reactivo lipofectAMINE PLUS según se describe por el fabricante (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Procedimiento experimental

1. Las células MT2 se pusieron en placas de color negro de 384 pocillos a una densidad celular de 5×10^3 células por pocillo en 25 μl de RPMI 1640 que contenía FBS al 10 %.
2. El compuesto (diluido en dimetilsulfóxido y medio de crecimiento) se añadió a los pocillos a 12,5 μl/pocillo, de manera que la concentración del ensayo final fuese ≤ 50 nM.
3. Se añadieron 12,5 μl del virus indicador infeccioso de una vuelta en medio Eagle modificado por Dulbecco a las células colocadas en placas y el compuesto a una multiplicidad de infección aproximada (MOI) de 0,01, dando como resultado un volumen final de 50 μl por pocillo.
4. Las células infectadas por el virus se incubaron a 37 grados Celsius en una incubadora de CO₂ y se

recogieron 72 h después de la infección.

5. La infección vírica se controló 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) según se describe por el fabricante. Después, la actividad de luciferasa se cuantificó midiendo la luminiscencia usando un lector de placas EnVision Multilabel Plate Readers (PerkinElmer, Waltham, MA).

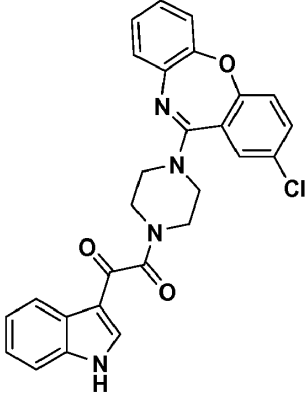
6. El porcentaje de inhibición para cada compuesto se calculó cuantificando el nivel de expresión de luciferasa en las células infectadas en presencia de cada compuesto como un porcentaje del observado para las células infectadas en ausencia del compuesto, y restando tal valor determinado de 100.

7. Una CE_{50} proporciona un procedimiento para comparar la potencia antivírica de los compuestos en el presente documento. La concentración eficaz para una inhibición al cincuenta por ciento (CE_{50}) 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 usando un modelo logístico de cuatro parámetros (modelo 205). Los datos de CE_{50} para los compuestos se muestran en la Tabla 2. La Tabla 1 es la clave para los datos en la Tabla 2.

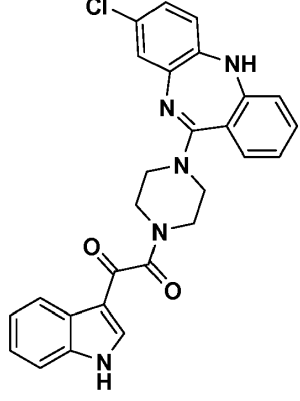
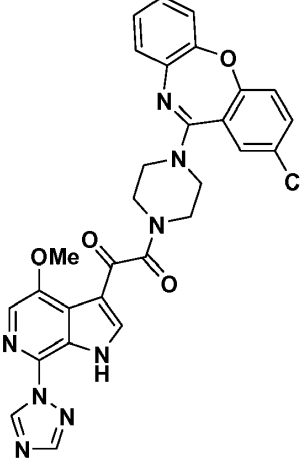
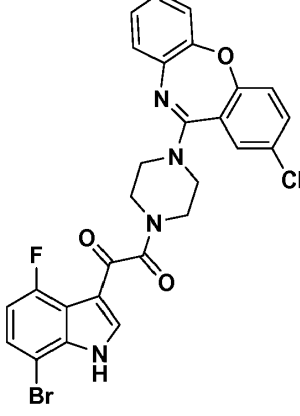
Tabla 1. Clave de datos biológicos para CE_{50}

Compuestos con $CE_{50} > 0,5 \mu\text{M}$	Compuestos con $CE_{50} < 0,5 \mu\text{M}$
Grupo B	Grupo A

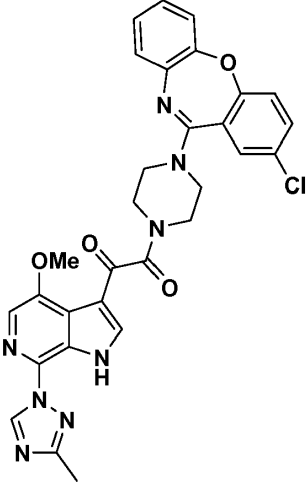
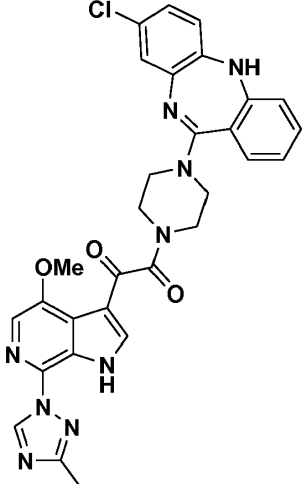
Tabla 2

Comp. Número	Estructura	Grupo de CE_{50} de la Tabla 1
1001		B 705,60 nM

(continuación)

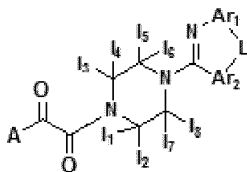
Comp. Número	Estructura	Grupo de CE ₅₀ de la Tabla 1
1002		B
1003		A
1004		B

(continuación)

Comp. Número	Estructura	Grupo de CE ₅₀ de la Tabla 1
1005	 <p>The chemical structure of compound 1005 features a central indazole ring system. At the 2-position of the indazole, there is a methyl-1H-imidazole-2-yl group. At the 3-position, there is a methoxy group (OMe). At the 4-position, there is a carbonyl group (C=O) which is part of a piperazine ring system. The piperazine ring is further substituted at the 2-position with a 4-chlorophenyl group and at the 1-position with a 2-phenoxyphenyl group.</p>	A 1,83 nM
1006	 <p>The chemical structure of compound 1006 features a central indazole ring system. At the 2-position of the indazole, there is a methyl-1H-imidazole-2-yl group. At the 3-position, there is a methoxy group (OMe). At the 4-position, there is a carbonyl group (C=O) which is part of a piperazine ring system. The piperazine ring is further substituted at the 2-position with a 4-chlorophenyl group and at the 1-position with a 2-phenyl-1H-indolizino[1,2-b]pyridin-5-yl group.</p>	A

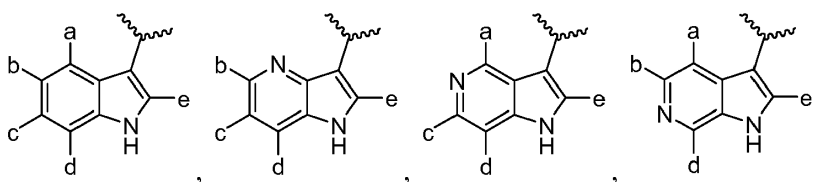
REIVINDICACIONES

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

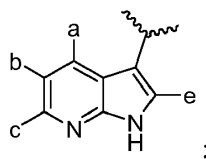


I

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



y



en las que

- 10 a, b, c, d y e se seleccionan independientemente entre el 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 uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F; en el que arilo es naftilo o fenilo sustituido; en el que heteroarilo es un sistema mono o bicíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el 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 mono cíclico de 3 a 7 miembros que puede contener de 1 a 2 heteroátomos en la estructura del anillo y que puede estar condensado a un anillo de benceno o piridina;
- 20 Q se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇) y alqueno (C₂₋₆); en el que dicho alquilo (C₁₋₆) y alqueno (C₂₋₆) están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en C(O)NR⁵⁵R⁵⁶, hidroxí, ciano y XR⁵⁷;
- 25 E se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇) y alqueno (C₂₋₆); en el que dicho alquilo (C₁₋₆) y alqueno (C₂₋₆) están independientemente sustituidos 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 en el 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, hidroxí, 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 (C₁₋₆), -NR⁴²S(O)₂-arilo, -NR⁴²S(O)₂-heteroarilo, -NR⁴²S(O)₂-heteroalíclico, S(O)₂alquilo (C₁₋₆), S(O)₂arilo, -S(O)₂ NR⁴²R⁴³, 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 entre el grupo G; en el que arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el 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 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 (C₁₋₆), -NR⁴⁸S(O)₂-arilo, -NR⁴⁸S(O)₂-heteroarilo, -NR⁴⁸S(O)₂-heteroalíclico, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, NR⁴⁸R⁴⁹, alquilo (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 arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el 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 alquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo y heteroalíclico; en el que dicho arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o con uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el 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 en el anillo para sistemas mono cíclicos 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 uno a seis halógenos iguales o diferentes o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el 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, acil sulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los cuales éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser 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;

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 uno a seis halógenos iguales o diferentes o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el 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 entre el grupo que consiste en (a) hidrógeno; (b) alquilo (C₁₋₆) o cicloalquilo (C₃₋₇) sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F o diferentes grupos funcionales: 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, acil sulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los cuales éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser 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 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 los que dicho arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F; en los que, para R⁴⁰ y R⁴¹, arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el 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 sea C(O)NR⁴⁰R⁴¹, al menos uno de R⁴⁰ y R⁴¹ no se selecciona de los grupos (a) o (b);

R⁴² y R⁴³ se seleccionan independientemente entre el 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 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 los que dicho alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el 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, acil sulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los cuales éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser 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 los que, para R⁴² y R⁴³,

arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el 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;

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

R⁴⁸ y R⁴⁹ se seleccionan independientemente entre el 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 (C₃₋₆) y bencilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres iguales o

10 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, acil sulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los cuales éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio,

15 éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser 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

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

R^{54'} es alquilo (C₁₋₆);

20 R⁵⁵ y R⁵⁶ se seleccionan independientemente entre el 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;

25 A¹ y A² no pueden en ningún caso conectarse entre sí, ni unirse para formar una estructura anular;

cada uno de D¹, D², D³, D⁴, D⁵, D⁶, D⁷, D⁸, D⁹, D¹⁰, y D¹¹ se selecciona independientemente entre el 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; con la condición de que los átomos de carbono que comprenden el

30 doble enlace carbono-carbono de dicho alqueno C₃-C₂₀ o el triple enlace carbono-carbono de dicho alqueno C₃-C₂₀ no sean el punto de unión al nitrógeno al que D², D³, D⁵, D⁶, D⁷, D⁹, D¹⁰, y D¹¹ están unidos; en los 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 uno a tres iguales o diferentes de las siguientes funcionalidades:

35 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, acil sulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido y esteroide, entre los cuales éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria,

40 amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicos o cíclicos;

cada uno de I₁, I₂, I₃, I₄, I₅, I₆, I₇ e I₈ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), alqueno (C₂₋₆), cicloalqueno (C₄₋₆), alquino (C₂₋₆), CR₈₁R₈₂OR₈₃, COR₈₄, COOR₈₅ o CONR₈₆R₈₇; en los que cada uno de dicho alquilo y cicloalquilo que está opcionalmente sustituido con uno a tres iguales o diferentes ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆),

45 halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acil sulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los cuales éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio,

50 éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser 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;

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

55 L es una cadena que contiene 1-20 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en C(B¹)(B²), O, NR³, S, S(O), S(O₂), C(O)O, C(O)NA¹, OC(O)NA¹, NA¹C(O)NA¹, y el Grupo D, con la condición de que O, S(O), S(O₂), y C(O)O no se unan directamente entre sí;

B¹ y B² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi, tioalcoxi (C₁₋₆), ciano, halógeno, nitro, -C(O)R³⁷, 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 los 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

65 entre el grupo G; en los que arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos

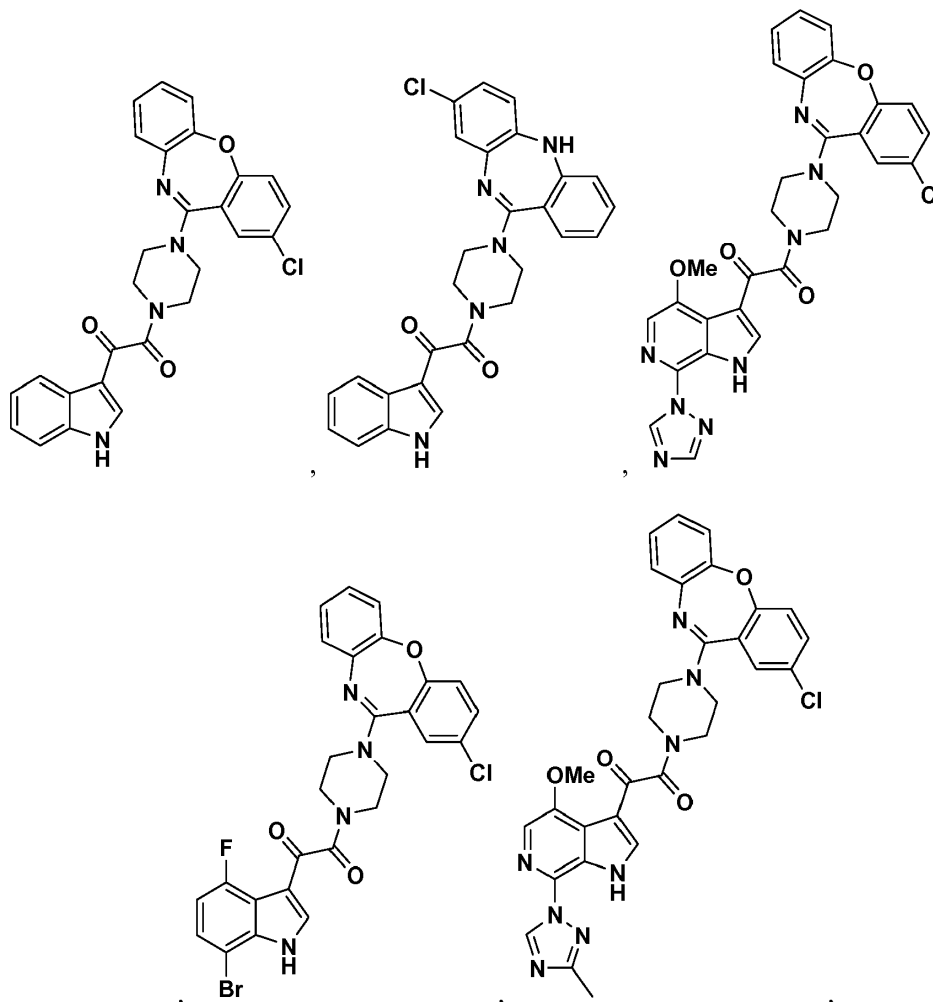
en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico se selecciona del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

Ar₁ y Ar₂ se seleccionan del grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en los que dicho fenilo y heteroarilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo C; 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;

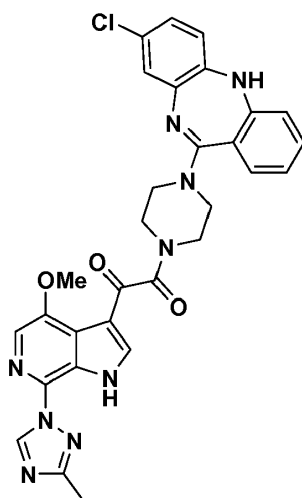
el Grupo C se selecciona del grupo que consiste en OH, OR⁸, NA^{1A2}, CN, COOR⁸, CONA^{1A2}, SO₂R⁸, SO₂NA^{1A2}, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) y el grupo D; y en el que dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas del grupo de F, OH, OR⁸, NA^{1A2}, COOR⁸, CONA^{1A2}, SO₂R⁸, SO₂NA^{1A2}; y

el Grupo D se selecciona del grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en el que dicho fenilo y heteroarilo están independientemente sustituidos opcionalmente con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo C; 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.

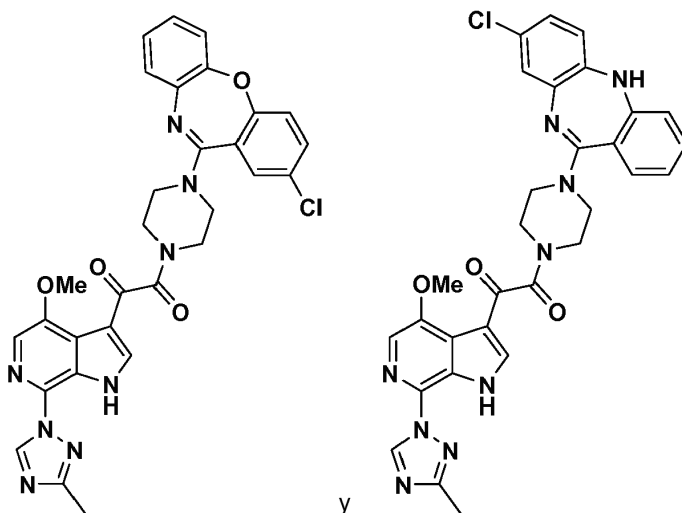
2. Un compuesto, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que se selecciona del grupo de:



y



3. Un compuesto, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que se selecciona del grupo de:



4. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad antivírica 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 y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, útil para tratar una infección por VIH, que comprende adicionalmente una cantidad antivírica eficaz de un agente para el tratamiento del SIDA seleccionado del grupo que consiste en:
- 10 (a) un agente antivírico del SIDA;
 (b) un agente antiinfeccioso;
 (c) un inmunomodulador; y
 (d) otro inhibidor de la entrada del VIH.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso como un medicamento.
- 15 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en el tratamiento de un mamífero infectado con el virus del VIH, en el que una cantidad antivírica eficaz de un compuesto de Fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, se administra con uno o más vehículos, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
- 20 8. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que una cantidad antivírica eficaz de un compuesto de Fórmula I se administra en combinación, en serie o simultáneamente, con una cantidad antivírica eficaz de un agente para el tratamiento del SIDA seleccionado del grupo que consiste en un agente antivírico del SIDA; un agente antiinfeccioso; un inmunomodulador; y otro inhibidor de la entrada del VIH.