



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 616 268**

⑮ Int. Cl.:

C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.08.2012 PCT/US2012/052606**

⑰ Fecha y número de publicación internacional: **07.03.2013 WO2013033061**

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2012 E 12766362 (3)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 2751119**

⑭ Título: **Derivados condensados de diamina bicíclica como inhibidores de la unión de VIH**

⑩ Prioridad:

29.08.2011 US 201161528382 P

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

12.06.2017

⑬ Titular/es:

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

⑭ Inventor/es:

WANG, TAO;
ZHANG, ZHONGXING;
KADOW, JOHN F. y
MEANWELL, NICHOLAS A.

⑭ Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 616 268 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 condensados de diamina bicíclica como inhibidores de la unión de VIH

Campo de la invención

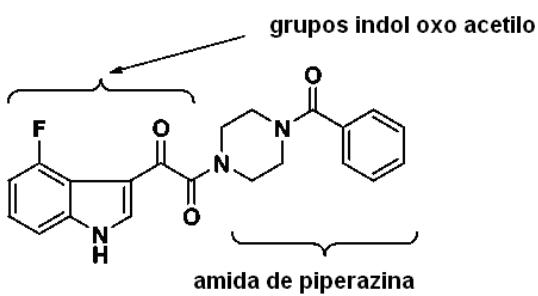
La presente invención proporciona compuestos que tienen propiedades farmacológicas y bioactivas, sus 5 composiciones farmacéuticas y tales compuestos para su uso en terapia y para su uso en el tratamiento de un mamífero infectado con VIH. En particular, la invención del presente documento se refiere a derivados condensados de diamina bicíclica como inhibidores de la unión de VIH que poseen una actividad antiviral única.

Antecedentes de la invención

10 La infección por VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana 1) continúa siendo un problema médico importante, con una población infectada estimada de 50 millones a nivel mundial a finales de 2010. El número de casos de VIH y SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) ha aumentado rápidamente. En 2005, se informaron aproximadamente 5,0 millones de infecciones nuevas, y 3,1 millones de personas murieron de SIDA. Los fármacos disponibles en la actualidad para el tratamiento de VIH incluyen los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (RT) zidovudina (o AZT o RETROVIR®), didanosina (o VIDEX®), estavudina (o ZERIT®), lamivudina (o 3TC 15 o EPIVIR®), zalcitabina (o DDC o HIVID®), succinato de abacavir (o ZIAGEN®), sal de fumarato de disoproxil tenofovir (o VIREAD®), emtricitabina (o FTC - EMTRIVA®); inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa: nevirapina (o VIRAMUNE®), delavirdina (o RESCRIPTOR®), efavirenz (o SUSTIVA®), etravirina (INTELENCE ®) y rilpivirina (EDURANT ®), e inhibidores de proteasa peptidomiméticos o formulaciones aprobadas: saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, KALETRA® (lopinavir y Ritonavir), darunavir, atazanavir 20 (REYATAZ®) y tipranavir (APTIVUS®), e inhibidores de integrasa tales como raltegravir (ISENTRESS ®), e inhibidores de entrada tales como enfuvirtida (T-20) (FUZEON ®) y maraviroc (SELZENTRY ®). También se han aprobado varias combinaciones de píldora individual, que incluyen COMBIVIR® (contiene lamivudina y zidovudina), TRIZIVIR® (contiene abacavir, zidovudina, y lamivudina), Epzicom (contiene abacavir y lamivudina), TRUVADA® (contiene fumarato de disoproxil tenofovir y emtricitabina), ATRIPLA® (contiene efavirenz, emtricitabina y fumarato 25 de disoproxil tenofovir) y COMPLERA® (contiene emtricitabina, rilpivirina, y fumarato de disoproxil tenofovir).

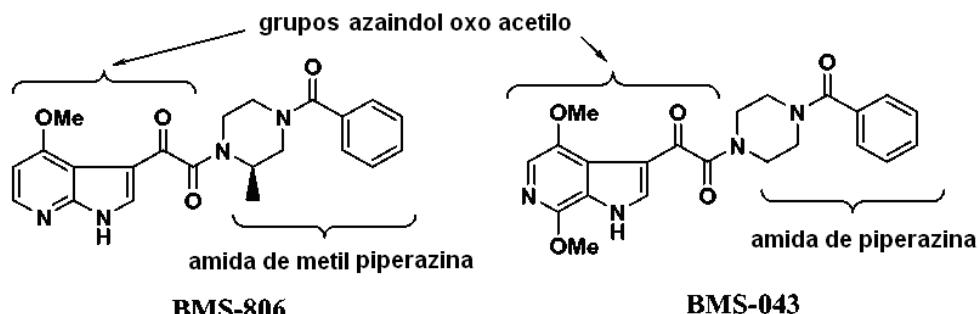
30 Cada uno de estos fármacos puede contener solo transitoriamente la replicación viral si se usa solo. Sin embargo, cuando se usan en combinación, estos fármacos tienen un profundo efecto en la viremia y el progreso de la enfermedad. De hecho, se han documentado recientemente reducciones significativas en las tasas de muerte entre los pacientes de SIDA como consecuencia de la aplicación generalizada de la terapia de combinación. Sin embargo, a pesar de estos resultados impresionantes, de un 30 a un 50 % de los pacientes pueden fracasar finalmente en las 35 terapias farmacológicas de combinación. La potencia insuficiente del fármaco, el no cumplimiento, la penetración tisular restringida y las limitaciones específicas del fármaco en ciertos tipos de células (por ejemplo, la mayoría de los análogos de nucleósido no se pueden fosforilar en células en reposo) pueden justificar la supresión incompleta de virus susceptibles. Además, la alta tasa de replicación y la rápida renovación del VIH-1 combinados con la 40 frecuente incorporación de mutaciones, conduce a la aparición de variantes resistentes a fármacos y el tratamiento fracasa cuando están presentes concentraciones de fármaco subóptimas. Por lo tanto, son necesarios nuevos agentes anti-VIH que exhiban distintos patrones de resistencia, y farmacocinética favorable así como perfiles seguros para proporcionar más opciones de tratamiento. Los inhibidores mejorados de la fusión del VIH y los antagonistas del correceptor de entrada de VIH son dos ejemplos de nuevas clases de agentes anti-VIH que se están estudiando adicionalmente por una diversidad de investigadores.

45 Los inhibidores de unión del VIH son una nueva subclase de compuestos antivirales que se unen a la glicoproteína superficial gp120 del VIH, e interfieren en la interacción entre la proteína superficial gp120 y el receptor celular CD4 del hospedador. De ese modo, evitan que el VIH se una a los linfocitos T CD4 humanos, y bloquean la replicación del VIH en la primera etapa del ciclo de vida del VIH. Las propiedades de los inhibidores de unión del VIH se han mejorado en un esfuerzo por obtener compuestos con utilidad y eficacia maximizadas como agentes antivirales. Se ha desvelado una divulgación que describe indoles de los que es representativa la estructura que se muestra a continuación para BMS-705 (Derivados antivirales de indoloxoacetil piperazina).



BMS-705

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



Se ha desvelado en la bibliografía cierta descripción de sus propiedades en ensayos clínicos humanos.

- 5 Se debe observar que en estas tres estructuras, está presente una amida de piperazina (en estas tres estructuras una fenil amida de piperazina) y este grupo está unido directamente a un resto oxoacetilo. El grupo oxoacetilo está unido a 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 compuestos anti-VIH mejorados, las publicaciones posteriores describieron, en parte, patrones de sustitución modificados en los indoles y azaindoles. Algunos ejemplos de tales esfuerzos incluyen: (1) nuevos derivados sustituidos de piperazina indoloxoacética, (2) derivado sustituidos de piperaziniloxoacetilindol, y (3) derivados sustituidos de piperazina azaindoleoxoacética.

- 15 Se ha mostrado que también es factible el reemplazo de estos grupos con otros compuestos heteroaromáticos o heteroaromáticos sustituidos o hidrocarburos bicíclicos. Algunos ejemplos incluyen: (1) derivados de indol, azaíndol y amidopiperazina heterocíclica relacionada; (2) derivados antivirales biciclo 4.4.0; y (3) derivados de diazaíndol.

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

- 20 El procedimiento o procedimientos para preparar profármacos para esta clase de compuestos se desvelan en Prodrugs of Piperazine and Substituted Piperidine Antiviral Agents (Ueda y col., documento de Publicación de Estados Unidos n.º 2005/0209246 o documento de Patente WO 2005/090367 A1).

Un documento de solicitud de Patente PCT publicado WO 2003/103607 A1 (11 de junio de 2003) desvela un ensayo útil para evaluar ciertos inhibidores de VIH.

- 25 Varios documentos de solicitud de patente publicados describen estudios de combinación con inhibidores de piperazina benzamida, por ejemplo, el documento de Publicación de Estados Unidos n.º 2005/0215543 (documento de Patente WO 2005/102328 A1), el documento de Publicación de Estados Unidos n.º 2005/0215544 (documento de Patente WO 2005/102391 A1), y el documento de Publicación de Estados Unidos n.º 2005/0215545 (documento de Patente WO 2005/102392 A2).

- 30 Han aparecido una publicación de nuevos compuestos en esta clase de inhibidores de unión (Wang, J. y col., Org. Biol. Chem., 3:1781-1786 (2005)) y un documento de solicitud de patente de ciertos compuestos más remotamente relacionados en el documento de Patente WO 2005/016344, publicado el 24 de febrero de 2005.

Los documentos de solicitud de patente publicados WO 2005/016344 y WO 2005/121094 también describen derivados de piperazina que son inhibidores de VIH. Otras referencias en el área de la unión del VIH incluyen los documentos de Publicación de Estados Unidos con números 2007/0155702, 2007/0078141 y 2007/0287712, WO 2007/103456, así como los documentos de Patente de Estados Unidos con números 7.348.337 y 7.354.924. Una referencia en la bibliografía es J. Med. Chem., 50:6535 (2007).

El documento de Patente WO 2009/158394 desvela derivados de diceto azolopiperidina y azolopiperazina condensada que poseen actividad antiviral y que son útiles en el tratamiento de VIH y SIDA.

- 40 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 frente a la infección por VIH.

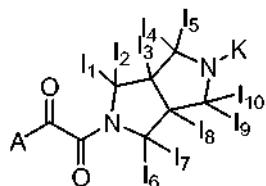
De particular interés son las nuevas diaminas bicíclicas condensadas como compuestos inhibidores de la unión del VIH, que se describen en el presente documento. Los compuestos de la presente invención son derivados de diamina bicíclica condensada, que son estructuralmente distintos de los inhibidores de la unión del VIH de piperazina

que se desvelan en la bibliografía.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona los siguientes compuestos de Fórmula I, las sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos (por ejemplo, hidratos) de los mismos, sus formulaciones farmacéuticas, y tales componentes para 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 antivirales eficaces, particularmente como inhibidores de VIH. Son útiles para el tratamiento de VIH y SIDA.

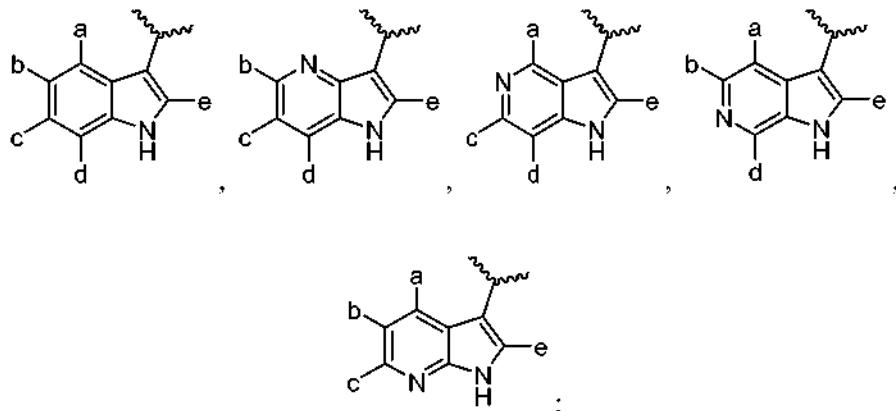
Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula I, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



I

10

en la que A se selecciona entre el grupo que consiste en:



en las 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;

B se selecciona entre el grupo que consiste en -C(=NR⁴⁶)(R⁴⁷), C(O)NR⁴⁰R⁴¹, arilo, heteroarilo, heteroalcíclico, S(O)R⁸, S(O)NR⁴⁰R⁴¹, C(O)R⁷, XR^{8a}, alquil (C₁₋₆)NR⁴⁰R⁴¹, alquil (C₁₋₆)COOR^{8b}; en la que dichos arilo, heteroarilo, y heteroalcíclico están opcionalmente sustituidos con de 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 heteroalcíclico es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros que puede contener de 1 a 2 heteroátomos en el esqueleto del anillo y que puede estar condensado con un anillo de benceno o piridina;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆) y alquenilo (C₂₋₆); en la que dichos alquilo (C₁₋₆) y alquenilo (C₂₋₆) están opcionalmente sustituidos con de 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, hidroxi, ciano y XR⁵⁷;

E se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆) y alquenilo (C₂₋₆); en la que dichos alquilo (C₁₋₆) y alquenilo (C₂₋₆) están independiente y opcionalmente sustituidos con un miembro seleccionado entre el 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 entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi, tioalcoxi (C₁₋₆), ciano, halógeno, nitrógeno, -C(O)R⁵⁷, bencilo, -NR⁴²C(O)-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴²C(O)-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴²C(O)-arilo, -NR⁴²C(O)-heteroarilo, -NR⁴²C(O)-heteroalicíclico, una N-lactama cíclica de 4, 5 o 6 miembros en el anillo, -NR⁴²S(O)₂-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴²S(O)₂-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴²S(O)₂-arilo, -NR⁴²S(O)₂-heteroarilo, -NR⁴²S(O)₂-heteroalicíclico, 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 dichos alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, 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; heteroalicíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina, y morfolina;
- 10 G se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi, ciano, halógeno, nitrógeno, -C(O)R⁵⁷, bencilo, -NR⁴⁸C(O)-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴⁸C(O)-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴⁸C(O)-arilo, -NR⁴⁸C(O)-heteroarilo, -NR⁴⁸C(O)-heteroalicíclico, una N-lactama cíclica de 4, 5 o 6 miembros en el anillo, -NR⁴⁸S(O)₂-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴⁸S(O)₂-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴⁸S(O)₂-arilo, -NR⁴⁸S(O)₂-heteroarilo, -NR⁴⁸S(O)₂-heteroalicíclico, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, NR⁴⁸R⁴⁹, alquil (C₁₋₆)C(O)NR⁴⁸R⁴⁹, C(O)NR⁴⁸R⁴⁹, NHC(O)NR⁴⁸R⁴⁹, OC(O)NR⁴⁸R⁴⁹, NHC(O)OR⁵⁴, alquil (C₁₋₆)NR⁴⁸R⁴⁹, COOR⁵⁴, y 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; heteroalicíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina, y morfolina;
- 15 R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, y heteroalicíclico; en la que dichos arilo, heteroarilo, y heteroalicíclico 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;
- 20 25 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 monocíclicos y hasta 10 átomos en un sistema bicíclico, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; en la que heteroalicíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina, y morfolina;
- 30 35 R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), alquenilo (C₂₋₆), cicloalquenilo (C₃₋₇), alquinilo (C₂₋₆), arilo, heteroarilo, y heteroalicíclico; en la que dichos alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), alquenilo (C₂₋₆), cicloalquenilo (C₃₋₇), alquinilo (C₂₋₆), arilo, heteroarilo, y heteroalicíclico 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, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitrógeno, tiol, tioéster, alcohol, éster, 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 que éster, peróxido, tioéster, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicos o cíclicos; heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, y pirimidinilo;
- 40 45 R^{8a} es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, y heteroalicíclico; en la que cada miembro está independiente y 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 entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆) y fenilo;
- X se selecciona entre el grupo que consiste en NH o NCH₃, O, y S;
- 50 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 grupos funcionales diferentes: alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitrógeno, tiol, tioéster, alcohol, éster, 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 que éster, peróxido, tioéster, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicos o cíclicos; heteroarilo se selecciona entre el 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 heteroalicíclico; o R⁴⁰ y R⁴¹ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, 4-NMe piperazina, piperidina, azepina, y morfolina; y en la que dichos

5 arilo, heteroarilo, y heteroalicíclico están opcionalmente sustituidos con de 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; heteroalicíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina, y morfolina; con la condición de que cuando B es C(O)NR⁴⁰R⁴¹, al menos uno de R⁴⁰ y R⁴¹ no se selecciona entre 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 heteroalicíclico; o R⁴² y R⁴³ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, 4-NMe piperazina, piperidina, azepina, y morfolina; y en la que dichos alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, y heteroalicíclico están opcionalmente sustituidos con de 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, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitrógeno, tiol, tioéster, 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 que éter, peróxido, tioéster, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicos o cíclicos; heteroarilo se selecciona entre el 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; heteroalicíclico es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina, y morfolina;

25 R⁴⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, fenilo, arilo, heteroarilo y alquilo (C₁₋₆), OR⁵⁷ y NR⁵⁵R⁵⁶; R⁴⁷ se selecciona entre el 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;

30 R⁵⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), y bencilo; en la que cada uno de dichos alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇) y bencilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitrógeno, tiol, tioéster, 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 iguales o diferentes, entre los que éter, peróxido, tioéster, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicos o cíclicos; heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, y pirimidinilo

35 R⁵⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁₋₆); R⁵⁴ 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 entre el 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, COCOOD⁴, C(=ND⁹)D⁸, C(=ND⁹)ND¹⁰D¹¹;

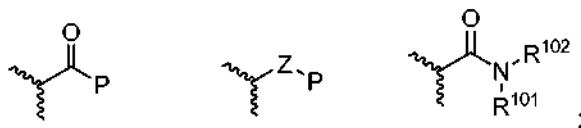
40 A¹ y A² pueden no estar nunca conectados entre sí, o pueden unirse conjuntamente para formar una estructura de anillos;

45 D¹, D², D³, D⁴, D⁵, D⁶, D⁷, D⁸, D⁹, D¹⁰, y D¹¹ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-C₅₀}, cicloalquilo C_{3-C₅₀}, alquenilo C_{3-C₅₀}, cicloalquenilo C_{4-C₅₀}, fenilo, heteroarilo, amida C_{3-C₅₀} y éter C_{3-C₅₀}; heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il, 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 alquenilo C_{3-C₂₀} o el triple enlace carbono-carbono de dicho alquinilo C_{3-C₂₀} no son el punto de unión al nitrógeno al que D², D³, D⁵, D⁶, D⁷, D⁹, D¹⁰, y D¹¹ están unidos; en la que dicho alquilo C_{1-C₅₀}, cicloalquilo C_{3-C₅₀}, alquenilo C_{3-C₅₀}, cicloalquenilo C_{4-C₅₀}, arilo, fenilo, heteroarilo, amida C_{3-C₅₀} y éter C_{3-C₅₀} está opcionalmente sustituido con de una a tres de las siguientes funcionalidades iguales o

5

diferentes: alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehido, 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 las que éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicos o cíclicos;

K se selecciona entre el grupo de



P se selecciona entre Ar o J;

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

15 **Ar-I** se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehido, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, oxima e hidrazina, entre los que éter, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicos o cíclicos; en la que dichos alquilo (C₁₋₆), alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆) está opcionalmente sustituido con de una a tres de las siguientes funcionalidades iguales o diferentes: alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehido, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, oxima e hidrazina, entre las que éter, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicas o cíclicas;

20 J se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-C₃₀}, cicloalquilo C_{3-C₃₀}, bicicloalquilo C_{4-C₃₀}, tricicloalquilo C_{5-C₃₀}, tetracicloalquilo C_{6-C₃₀}, alquenilo C_{3-C₃₀}, cicloalquenilo C_{4-C₃₀}, bicicloalquenilo C_{5-C₃₀}, tricicloalquenilo C_{7-C₃₀}, tetracicloalquilo C_{9-C₃₀}, fenilo, arilo, heteroarilo, amida C_{1-C₃₀}, amida cíclica C_{3-C₃₀}, amina C_{1-C₃₀}, amina cíclica C_{3-C₃₀}, éster C_{2-C₃₀}, éster cíclico C_{3-C₃₀}, éter C_{2-C₁₀}, éter cíclico C_{3-C₃₀}, sulfonamida C_{1-C₃₀}, sulfonamida cíclica C_{3-C₃₀}, sulfona C_{2-C₁₀}, sulfona cíclica C_{3-C₃₀}, sulfamida C_{2-C₃₀}, sulfamida cíclica C_{3-C₃₀}, acil sulfamida C_{2-C₃₀}, acil sulfamida C_{3-C₃₀}, urea C_{2-C₃₀}, urea cíclica C_{3-C₃₀}, amidina C_{2-C₃₀}, amidina cíclica C_{3-C₃₀}, guanidina C_{2-C₃₀}, y guanidina cíclica C_{3-C₃₀}; arilo o heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tiazolilo, tetrazolilo, triazinilo, triazolilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, azaindazolilo, benzoisoxazolilo, azabenzoisoxazolilo, benzoisotiazol, azabenzoisotiazolilo; en la que dicho alquilo C_{1-C₃₀}, cicloalquilo C_{3-C₃₀}, bicicloalquilo C_{4-C₃₀}, tricicloalquilo C_{5-C₃₀}, tetracicloalquilo C_{6-C₃₀}, alquenilo C_{3-C₃₀}, cicloalquenilo C_{4-C₃₀}, bicicloalquenilo C_{5-C₃₀}, tricicloalquenilo C_{7-C₃₀}, tetracicloalquilo C_{9-C₃₀}, fenilo, arilo, heteroarilo, amida C_{1-C₃₀}, amida cíclica C_{3-C₃₀}, amina C_{1-C₃₀}, amina cíclica C_{3-C₃₀}, éster C_{2-C₃₀}, éster cíclico C_{3-C₃₀}, éter C_{2-C₃₀}, éter cíclico C_{3-C₃₀}, sulfonamida C_{1-C₃₀}, sulfonamida cíclica C_{3-C₃₀}, sulfona C_{2-C₃₀}, sulfona cíclica C_{3-C₃₀}, sulfamida C_{2-C₃₀}, sulfamida cíclica C_{3-C₃₀}, acil sulfamida C_{2-C₃₀}, acil sulfamida C_{3-C₃₀}, urea C_{2-C₃₀}, urea cíclica C_{3-C₃₀}, amidina C_{2-C₃₀}, amidina cíclica C_{3-C₃₀}, guanidina C_{2-C₃₀}, y guanidina cíclica C_{3-C₃₀} está opcionalmente sustituido con de una a tres de las siguientes funcionalidades iguales o diferentes: alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehido, 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, y peróxido, entre las que éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicas o cíclicas;

25 Z se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, heteroarilo monocíclico C_{5-C₇}, arilo bicíclico C_{9-C₁₀}, heteroarilo bicíclico C_{9-C₁₀}, heteroalicíclico C_{4-C₇}, y cicloalquilo C_{5-C₇} en la que dicho heteroarilo o heteroalicíclico contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S y con la condición de que cuando Z es un heteroarilo bicíclico tanto R como Z están unidos a un anillo común en el que dichos arilo, heteroarilo, y

heteroalicíclico están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre oxo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, -NR¹⁰¹R¹⁰², -Oalquilo C₁-C₃, -S-R₁, -S(O)₂R₁, CF₃, CN,; en la que dicho alquilo C₁-C₆ puede estar opcionalmente sustituido con el Grupo B;

- 5 I₁, I₂, I₃, I₄, I₅, I₆, I₇, I₈, I₉, e I₁₀ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo (C₁-₆), cicloalquilo (C₃-₆), alquenilo (C₂-₆), cicloalquenilo (C₄-₆), alquinilo (C₂-₆), CR⁸¹R⁸²OR⁸³, COR⁸⁴, COOR⁸⁵, o CONR⁸⁶R⁸⁷; en la que cada uno de dichos alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, 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 iguales o diferentes, entre los que éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicos o cíclicos; heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, y pirimidinilo;
- 10 15 R⁸¹, R⁸², R⁸³, R⁸⁴, R⁸⁵, R⁸⁶, y R⁸⁷ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo (C₁-₆), cicloalquilo (C₃-₆), alquenilo (C₂-₆), cicloalquenilo (C₄-₆), alquinilo (C₂-₆); y en la que R¹⁰¹ y R¹⁰² se seleccionan entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₃₀, cicloalquilo C₃-C₃₀, bicicloalquilo C₄-C₃₀, tricicloalquilo C₅-C₃₀, tetracicloalquilo C₆-C₃₀, alquenilo C₃-C₃₀, cicloalquenilo C₄-C₃₀, bicicloalquenilo C₅-C₃₀, tricicloalquenilo C₇-C₃₀, tetracicloalquilo C₉-C₃₀, fenilo, arilo, heteroarilo, amida C₁-C₃₀, amida cíclica C₃-C₃₀, amina C₁-C₃₀, amina cíclica C₃-C₃₀, éster C₂-C₃₀, éster cíclico C₃-C₃₀, éter C₂-C₃₀, éter cíclico C₃-C₃₀, sulfonamida C₁-C₃₀, sulfonamida cíclica C₃-C₃₀, sulfona C₂-C₃₀, sulfona cíclica C₃-C₃₀, sulfamida C₂-C₃₀, sulfamida cíclica C₃-C₃₀, acil sulfamida C₂-C₃₀, acil sulfamida C₃-C₃₀, urea C₂-C₃₀, urea cíclica C₃-C₃₀, amidina C₂-C₃₀, amidina cíclica C₃-C₃₀, guanidina C₂-C₃₀, y guanidina cíclica C₃-C₃₀; arilo o heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tetrazinilo, triazinilo, triazolilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, azaindazolilo, benzoisoxazolilo, azabenzoisoxazolilo, benzoisotiazol, azabenzotiazolilo; en la que dicho alquilo C₁-C₃₀, cicloalquilo C₃-C₃₀, bicicloalquilo C₄-C₃₀, tricicloalquilo C₅-C₃₀, tetracicloalquilo C₆-C₃₀, alquenilo C₃-C₃₀, cicloalquenilo C₄-C₃₀, bicicloalquenilo C₅-C₃₀, tricicloalquenilo C₇-C₃₀, tetracicloalquilo C₉-C₃₀, fenilo, arilo, heteroarilo, amida C₁-C₃₀, amida cíclica C₃-C₃₀, amina C₁-C₃₀, amina cíclica C₃-C₃₀, éster C₂-C₃₀, éster cíclico C₃-C₃₀, éter C₂-C₃₀, éter cíclico C₃-C₃₀, sulfonamida C₁-C₃₀, sulfonamida cíclica C₃-C₃₀, sulfona C₂-C₃₀, sulfona cíclica C₃-C₃₀, sulfamida C₂-C₃₀, sulfamida cíclica C₃-C₃₀, acil sulfamida C₂-C₃₀, acil sulfamida C₃-C₃₀, urea C₂-C₃₀, urea cíclica C₃-C₃₀, amidina C₂-C₃₀, amidina cíclica C₃-C₃₀, guanidina C₂-C₃₀, y guanidina cíclica C₃-C₃₀ está opcionalmente sustituido con de una a tres de las siguientes funcionalidades iguales o diferentes: alquilo (C₁-₆), cicloalquilo (C₃-₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, 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, y peróxido, entre las que éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicas o cíclicas.
- 20 25 30 35 40

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula I descrito anteriormente, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de mamíferos infectados con un virus, especialmente en el que el virus es VIH. Opcionalmente, el compuesto de Fórmula I se puede administrar junto con una cantidad eficaz antiviral de un agente de tratamiento de SIDA seleccionado entre el grupo que consiste en: (a) un agente antiviral de SIDA; (b) un agente antiinfectivo; (c) un inmunomodulador; y (d) otros inhibidores de la entrada del VIH.

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

- 45 50 En otra realización de la invención se proporcionan uno o más procedimientos para fabricar los compuestos de Fórmula I.
- 55 La presente invención se refiere a estos, así como otros fines importantes, descritos en lo sucesivo en el presente documento.

Descripción detallada de las realizaciones

Dado que los compuestos de la presente invención pueden poseer centros asimétricos y por lo tanto aparecer en forma de mezclas de diastereómeros y enantiómeros, la presente divulgación incluye las formas diastereoméricas y enantioméricas individuales de los compuestos de Fórmula I además de las mezclas de las mismas.

5 **Definiciones**

A menos que se exprese específicamente de otro modo en otro lugar de 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 hidrógeno, incluyendo sus isótopos, tales como deuterio.

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

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

15 Un grupo "arilo" o "Ar" se refiere a grupos en los que todos sus átomos son carbono monocíclicos o policíclicos de anillos condensados (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono) que tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Algunos ejemplos, sin limitación, de grupos arilo son fenilo, naftalenilo y antracenilo. El grupo arilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituidos son preferentemente uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroallicloxi, tiohidroxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroallicloxi, ciano, halógeno, nitrógeno, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino y -NR^xR^y, en la que R^x y R^y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, carbonilo, C-carboxi, sulfonilo, trihalometilo, y, combinado, un anillo heteroalicíclico de cinco o seis miembros.

20 Como se usa en el presente documento, un grupo "heteroarilo" se refiere a un grupo monocíclico o de anillos condensados (es decir, anillos que comparten un par adyacente de átomos) que tiene en el anillo o anillos uno o más átomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y, además, que tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. A menos que se indique otra cosa, el grupo heteroarilo puede estar unido en un átomo de carbono o nitrógeno cualesquiera en el grupo heteroarilo. Se debería observar que el término heteroarilo pretende incluir un N-óxido del heteroarilo precursor si tal N-óxido es químicamente factible como se conoce en la técnica. Algunos ejemplos, sin limitación, de grupos heteroarilo son furilo, tienilo, benzotienilo, 25 tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piranilo, tetrahidropiranilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, carbazolilo, benzoxazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, isoindolilo, pirazinilo, diazinilo, pirazina, triazinilo, tetrazinilo, y tetrazolilo. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituidos son preferentemente uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroallicloxi, tioalcoxi, tiohidroxi, 30 tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroallicloxi, ciano, halógeno, nitrógeno, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino, y -NR^xR^y, en la que R^x y R^y son como se han definido anteriormente.

35 Como se usa en el presente documento, un grupo "heteroalicíclico" se refiere a un grupo monocíclico o de anillos condensados que tiene en el anillo o anillos uno o más átomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos se seleccionan entre los que proporcionan disposiciones estables de enlaces y no se pretenden incluir sistemas que no existan. Los anillos también pueden tener uno o más dobles enlaces. Sin embargo, los anillos no tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Algunos ejemplos, sin limitación, de grupos heteroalicíclico son azetidinilo, piperidilo, piperazinilo, imidazolinilo, tiazolidinilo, 3-pirrolidin-1-ilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y tetrahidropiranilo. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituidos son preferentemente uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroallicloxi, tiohidroxi, tioalcoxi, tioheteroariloxi, ciano, halógeno, nitrógeno, 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 la que R^x y R^y son como se han definido anteriormente.

40 50 Un grupo "alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos de cadena lineal y de cadena ramificada. Preferentemente, el grupo alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (siempre que se indique un valor numérico en el presente documento, 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 e incluyendo 20 átomos de carbono). 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 está sustituido, el grupo o grupos sustituyentes son preferentemente uno o más seleccionados individualmente entre trihaloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroallicloxi, tiohidroxi, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroallicloxi, 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 combinado, un anillo heteroalíclico de cinco o seis miembros.

- 5 Un grupo "cicloalquilo" se refiere a un grupo en el que todos los átomos son carbono monocíclico o de anillos condensados (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono) en el que uno o más anillos no tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Algunos ejemplos, sin limitación, de grupos cicloalquilo son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, cicloheptano, ciclohepteno y adamantano. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituyentes son preferentemente uno o más seleccionados individualmente entre alquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalicicloxi, tiohidroxi, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalicicloxi, 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.
- 10 15 Un grupo "alquenilo" 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.
- Un grupo "alquinilo" 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 "hidroxi" se refiere a un grupo -OH.
- 20 25 30 Un grupo "alcoxi" se refiere tanto a un grupo -O-alquilo como un grupo -O-cicloalquilo como se definen en el presente documento.
- Un grupo "ariloxi" se refiere tanto a un grupo -O-arilo como un grupo -O-heteroarilo, como se definen en el presente documento.
- Un grupo "heteroariloxi" se refiere a un grupo heteroaril-O- con heteroarilo como se define en el presente documento.
- Un grupo "heteroalicicloxi" se refiere un grupo heteroalíclico-O- con heteroalíclico como se define en el presente documento.
- Un grupo "tiohidroxi" se refiere a un grupo -SH.
- 35 Un grupo "tioalcoxi" se refiere tanto a un grupo S-alquilo como un grupo -S-cicloalquilo, como se definen en el presente documento.
- Un grupo "tioariloxi" se refiere tanto a un grupo -S-arilo como a un grupo -S-heteroarilo, como se definen en el presente documento.
- Un grupo "tioheteroariloxi" se refiere a un grupo heteroaril-S- con heteroarilo como se define en el presente documento.
- 40 45 Un grupo "tioheteroalicicloxi" se refiere a un grupo heteroalíclico-S- con heteroalíclico como se define en el presente documento.
- Un grupo "carbonilo" se refiere a un grupo $-C(=O)-R'$, donde R' se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono en el anillo) y heteroalíclico (unido a través de un carbono en el anillo), como se definen 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 cualquiera 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.
- Un grupo "C-carboxi" se refiere a grupos $-C(=O)O-R'$, 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.

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

5 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 (C₁₋₆).

Un grupo "sulfinilo" se refiere a un grupo $-S(=O)-R'$, siendo R' alquilo (C₁₋₆).

Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo $-S(=O)_2R'$, siendo R' alquilo (C₁₋₆).

Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un grupo $-S(=O)_2NR^X R^Y$, siendo R^X y R^Y independientemente H o alquilo (C₁₋₆).

10 Un grupo "N-Sulfonamido" se refiere a un grupo $R''S(=O)_2NR^X$, siendo R^X H o alquilo (C₁₋₆).

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 (C₁₋₆).

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

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 (C₁₋₆).

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

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 (C₁₋₆).

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 (C₁₋₆).

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

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

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

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

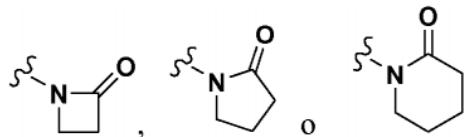
Un grupo "ciano" se refiere a un grupo $-CN$.

Un grupo "siliolo" se refiere a un grupo $-Si(R')_3$, siendo R' alquilo (C₁₋₆) o fenilo.

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

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 (C₁₋₆).

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



Dos grupos R adyacentes cualesquiera se pueden combinar para formar un anillo adicional de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocíclico condensado con el anillo que porta inicialmente los grupos R.

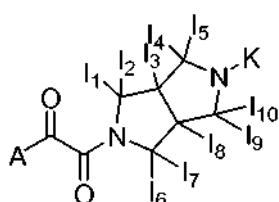
35 Se conoce en la técnica que los átomos de nitrógeno de los sistemas de heteroarilo pueden "participar en un doble enlace en el anillo de heteroarilo", y esto se refiere a la forma de los dobles enlaces en las dos estructuras tautoméricas que comprenden grupos heteroarilo de cinco miembros en el anillo. Esto dicta si los nitrógenos pueden estar sustituidos como entenderán bien los químicos en la técnica. La divulgación y las reivindicaciones de la presente divulgación se basan en los principios generales conocidos del enlace químico. Se entiende que las reivindicaciones no incluyen estructuras conocidas por ser inestables o por no ser capaces de existir en base a la bibliografía.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que se desvelan en el presente documento están dentro del ámbito de la presente divulgación. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones, pretende incluir sales de adición de base no tóxicas. Algunas sales adecuadas incluyen las obtenidas a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos tales como, sin limitación, ácido clorhídrico, ácido

5 bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido sulfínico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido sóblico, 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 contraiones tales como amonio, sales de metal alcalino, particularmente sodio o potasio, sales de metal alcalinotérreo, particularmente calcio, magnesio, y

10 sales con bases orgánicas adecuadas tales como alquilaminas inferiores (metilamina, etilamina, ciclohexilamina, y similares) o con alquilaminas inferiores sustituidas (por ejemplo, alquilaminas sustituidas con hidroxilo tales como dietanolamina, trietanolamina o tris(hidroximetil)-aminometano), o con bases tales como piperidina o morfolina.

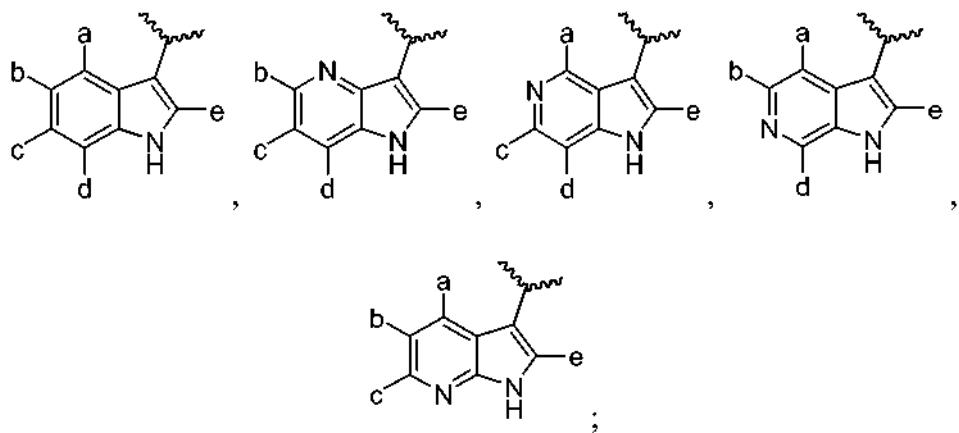
Como se ha expuesto anteriormente, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



I

15

en la que A se selecciona entre el grupo que consiste en:



en las que

20 a, b, c, d y e se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitrógeno, COOR^{56} , XR^{57} , NA^1A^2 , C(O)R^7 $\text{C(O)NR}^{55}\text{R}^{56}$ B, Q, y E;

B se selecciona entre el grupo que consiste en $-\text{C}(\text{=NR}^{46})(\text{R}^{47})$, $\text{C(O)NR}^{40}\text{R}^{41}$, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, $\text{S(O)}_2\text{R}^8$, $\text{S(O)}_2\text{NR}^{40}\text{R}^{41}$, C(O)R^7 , XR^{8a} , alquil ($\text{C}_{1-6}\text{NR}^{40}\text{R}^{41}$), alquil ($\text{C}_{1-6}\text{COOR}^{8b}$); en la que dichos arilo, heteroarilo, y heteroalicíclico están opcionalmente sustituidos con de 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 heteroalicíclico es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros que puede contener de 1 a 2 heteroátomos en el esqueleto del anillo y que puede estar condensado con un anillo de benceno o piridina;

30 Q se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C_{1-6}) y alquenilo (C_{2-6}); en la que dichos alquilo (C_{1-6}) y alquenilo (C_{2-6}) están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en $\text{C(O)NR}^{55}\text{R}^{56}$, hidroxi, ciano y XR^{57} ;

5 E se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆) y alquenilo (C₂₋₆); en la que dichos alquilo (C₁₋₆) y alquenilo (C₂₋₆) están independiente y opcionalmente sustituidos con un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, heteroarilo, SM_e, 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 entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi, tioalcoxi (C₁₋₆), ciano, halógeno, nitrógeno, -C(O)R⁵⁷, bencilo, -NR⁴²C(O)-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴²C(O)-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴²C(O)-arilo, -NR⁴²C(O)-heteroarilo, -NR⁴²C(O)-heteroalicíclico, una N-lactama cíclica de 4, 5 o 6 miembros en el anillo, -NR⁴²S(O)₂-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴²S(O)₂-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴²S(O)₂-arilo, -NR⁴²S(O)₂-heteroarilo, -NR⁴²S(O)₂-heteroalicíclico, S(O)₂alquilo (C₁₋₆), S(O)₂arilo, -S(O)₂NR⁴²R⁴³, NR⁴²R⁴³, alquilo (C₁₋₆)C(O)NR⁴²R⁴³, C(O)NR⁴²R⁴³, NHC(O)NR⁴²R⁴³, OC(O)NR⁴²R⁴³, NHC(O)OR⁵⁴, alquilo (C₁₋₆)NR⁴²R⁴³, COOR⁵⁴ y alquilo (C₁₋₆)COOR⁵⁴; en la que dichos alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, 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; heteroalicíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina, y morfolina;

15 G se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi, ciano, halógeno, nitrógeno, -C(O)R⁵⁷, bencilo, -NR⁴⁸C(O)-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴⁸C(O)-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴⁸C(O)-arilo, -NR⁴⁸C(O)-heteroarilo, -NR⁴⁸C(O)-heteroalicíclico, una N-lactama cíclica de 4, 5 o 6 miembros en el anillo, -NR⁴⁸S(O)₂-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴⁸S(O)₂-(C₁₋₆)-cicloalquilo, -NR⁴⁸S(O)₂-arilo, -NR⁴⁸S(O)₂-heteroarilo, -NR⁴⁸S(O)₂-heteroalicíclico, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, NR⁴⁸R⁴⁹, alquilo (C₁₋₆)C(O)NR⁴⁸R⁴⁹, C(O)NR⁴⁸R⁴⁹, NHC(O)NR⁴⁸R⁴⁹, OC(O)NR⁴⁸R⁴⁹, NHC(O)OR⁵⁴, alquilo (C₁₋₆)NR⁴⁸R⁴⁹, COOR⁵⁴, y alquilo (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; heteroalicíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina, y morfolina;

20 R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, y heteroalicíclico; en la que dichos arilo, heteroarilo, y heteroalicíclico 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;

25 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 monocíclicos y hasta 10 átomos en un sistema bicíclico, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; en la que heteroalicíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina, y morfolina;

35 35 R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), alquenilo (C₂₋₆), cicloalquenilo (C₃₋₇), alquinilo (C₂₋₆), arilo, heteroarilo, y heteroalicíclico; en la que dichos alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), alquenilo (C₂₋₆), cicloalquenilo (C₃₋₇), alquinilo (C₂₋₆), arilo, heteroarilo, y heteroalicíclico 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, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitrógeno, tiol, tioéster, 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 que éter, peróxido, tioéster, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicos o cíclicos; heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, y pirimidinilo;

40 45 45 R^{8a} es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, y heteroalicíclico; en la que cada miembro está independiente y opcionalmente sustituido con uno a seis halógenos iguales o diferentes o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F;

50 50 R^{8b} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆) y fenilo;

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

55 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 grupos funcionales diferentes: alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitrógeno, tiol, tioéster, 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 que

éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acílicos o cílicos; heteroarilo se selecciona entre el 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 heteroalícílico; o R⁴⁰ y R⁴¹ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, 4-NMe piperazina, piperidina, azepina, y morfolina; y en la que dichos arilo, heteroarilo, y heteroalícílico están opcionalmente sustituidos con de 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; heteroalícílico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina, y morfolina; con la condición de que cuando B es C(O)NR⁴⁰R⁴¹, al menos uno de R⁴⁰ y R⁴¹ no se selecciona entre 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 heteroalícílico; o R⁴² y R⁴³ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, 4-NMe piperazina, piperidina, azepina, y morfolina; y en la que dichos alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, y heteroalícílico están opcionalmente sustituidos con de 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, heteroalícílico, hidroxi, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitró, 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 que éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acílicos o cílicos; heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isoxazolilo, 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; heteroalícílico es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina, y morfolina;

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

R⁴⁷ se selecciona entre el 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 entre el grupo que consiste en H, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), y bencilo; en la que cada uno de dichos alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇) y bencilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalícílico, hidroxi, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitró, 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 iguales o diferentes, entre los que éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acílicos o cílicos; heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, y pirimidinilo

R⁵⁴ se selecciona entre el 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 entre el 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, COND⁵D⁶, COCOND⁵D⁶, COCOOD⁴, C(=ND⁷)D⁸, C(=ND⁹)ND¹⁰D¹¹;

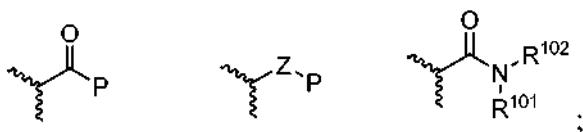
A¹ y A² pueden no estar nunca conectados entre sí, o pueden unirse conjuntamente para formar una estructura de anillos;

D¹, D², D³, D⁴, D⁵, D⁶, D⁷, D⁸, D⁹, D¹⁰, y D¹¹ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-C₅₀}, cicloalquilo C_{1-C₅₀}, alquenilo C_{3-C₅₀}, cicloalquenilo C_{4-C₅₀}, fenilo, heteroarilo, amida C_{3-C₅₀} y éter C_{3-C₅₀}; heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo,

5 tetrazolilo, tetrazinilo, triazinilo y triazolilo; con la condición de que los átomos de carbono que comprenden el doble enlace carbono-carbono de dicho alquenilo C₃-C₂₀ o el triple enlace carbono-carbono de dicho alquinilo C₃-C₂₀ no son 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, alquenilo C₃-C₅₀, cicloalquenilo C₄-C₅₀, arilo, fenilo, heteroarilo, amida C₃-C₅₀ y éter C₃-C₅₀ está opcionalmente sustituido con de una a tres de las siguientes funcionalidades iguales o diferentes: alquilo (C₁-₆), cicloalquilo (C₃-₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxi, alcoxi (C₁-₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehido, 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 las que éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicas o cíclicas;

10

K se selecciona entre el grupo de



P se selecciona entre Ar o J;

15 Ar se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en la que dichos fenilo y heteroarilo están cada uno independiente y opcionalmente sustituidos con de uno a tres miembros iguales o diferentes seleccionados entre el grupo Ar-I; y heteroarilo se selecciona entre el 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, 20 tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazinilo y triazolilo;

25 Ar-I se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-₆), cicloalquilo (C₃-₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxi, alcoxi (C₁-₆), halógeno, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehido, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, oxima e hidrazina, entre los que éter, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicas o cíclicas; en la que dicho alquilo (C₁-₆), alquilo (C₁-₆), cicloalquilo (C₃-₆) está opcionalmente sustituido con de una a tres de las siguientes funcionalidades iguales o diferentes: alquilo (C₁-₆), cicloalquilo (C₃-₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxi, alcoxi (C₁-₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehido, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, oxima e hidrazina, entre las que éter, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicas o cíclicas;

30

35 J se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₃₀, cicloalquilo C₃-C₃₀, bicicloalquilo C₄-C₃₀, tricicloalquilo C₅-C₃₀, tetracicloalquilo C₆-C₃₀, alquenilo C₁-C₃₀, cicloalquenilo C₄-C₃₀, bicicloalquenilo C₅-C₃₀, tricicloalquenilo C₇-C₃₀, tetracicloalquilo C₉-C₃₀, fenilo, arilo, heteroarilo, amida C₁-C₃₀, amida cíclica C₃-C₃₀, amina C₁-C₃₀, amina cíclica C₃-C₃₀, éster C₂-C₃₀, éster cíclico C₃-C₃₀, éter C₂-C₃₀, éter cíclico C₃-C₃₀, sulfonamida C₁-C₃₀, sulfonamida cíclica C₃-C₃₀, sulfona C₂-C₃₀, sulfona cíclica C₃-C₃₀, sulfamida C₂-C₃₀, sulfamida cíclica C₃-C₃₀, acil sulfamida C₂-C₃₀, acil sulfamida C₃-C₃₀, urea C₂-C₃₀, urea cíclica C₃-C₃₀, amidina C₂-C₃₀, amidina cíclica C₃-C₃₀, guanidina C₂-C₃₀, y guanidina cíclica C₃-C₃₀; arilo o heteroarilo se selecciona entre el 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, 20 tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tetrazinilo, triazinilo, triazolilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, azaindazolilo, benzoisoxazolilo, azabenzoisoxazolilo, benzoisotiazol, azabenzoisotiazolilo; en la que dicho alquilo C₁-C₃₀, cicloalquilo C₃-C₃₀, bicicloalquilo C₄-C₃₀, tricicloalquilo C₅-C₃₀, tetracicloalquilo C₆-C₃₀, alquenilo C₃-C₃₀, cicloalquenilo C₄-C₃₀, bicicloalquenilo C₅-C₃₀, tricicloalquenilo C₇-C₃₀, tetracicloalquilo C₉-C₃₀, fenilo, arilo, heteroarilo, amida C₁-C₃₀, amida cíclica C₃-C₃₀, amina C₁-C₃₀, amina cíclica C₃-C₃₀, éster C₂-C₃₀, éster cíclico C₃-C₃₀, éter C₂-C₃₀, éter cíclico C₃-C₃₀, sulfonamida C₁-C₃₀, sulfonamida cíclica C₃-C₃₀, sulfona C₂-C₃₀, sulfona cíclica C₃-C₃₀, sulfamida C₂-C₃₀, sulfamida cíclica C₃-C₃₀, acil sulfamida C₂-C₃₀, acil sulfamida C₃-C₃₀, urea C₂-C₃₀, urea cíclica C₃-C₃₀, amidina C₂-C₃₀, amidina cíclica C₃-C₃₀, guanidina C₂-C₃₀, y guanidina cíclica C₃-C₃₀ está opcionalmente sustituido con de una a tres de las siguientes funcionalidades iguales o diferentes: alquilo (C₁-₆), cicloalquilo (C₃-₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxi, alcoxi (C₁-₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehido, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acil sulfamida, sulfato, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, y peróxido, entre las que éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicas o cíclicas;

45

50

55

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

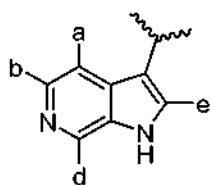
10 I₁, I₂, I₃, I₄, I₅, I₆, I₇, I₈, I₉, e I₁₀ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo (C₁-₆), cicloalquilo (C₃-₆), alquenilo (C₂-₆), cicloalquenilo (C₄-₆), alquinilo (C₂-₆), CR⁸¹R⁸²OR⁸³, COR⁸⁴, COOR⁸⁵, o CONR⁸⁶R⁸⁷; en la que cada uno de dichos alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxi, alcoxi (C₁-₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitró, 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 iguales o diferentes, entre los que éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicos o cíclicos; heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, y pirimidinilo;

20 R⁸¹, R⁸², R⁸³, R⁸⁴, R⁸⁵, R⁸⁶, y R⁸⁷ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo (C₁-₆), cicloalquilo (C₃-₆), alquenilo (C₂-₆), cicloalquenilo (C₄-₆), alquinilo (C₂-₆); y en la que

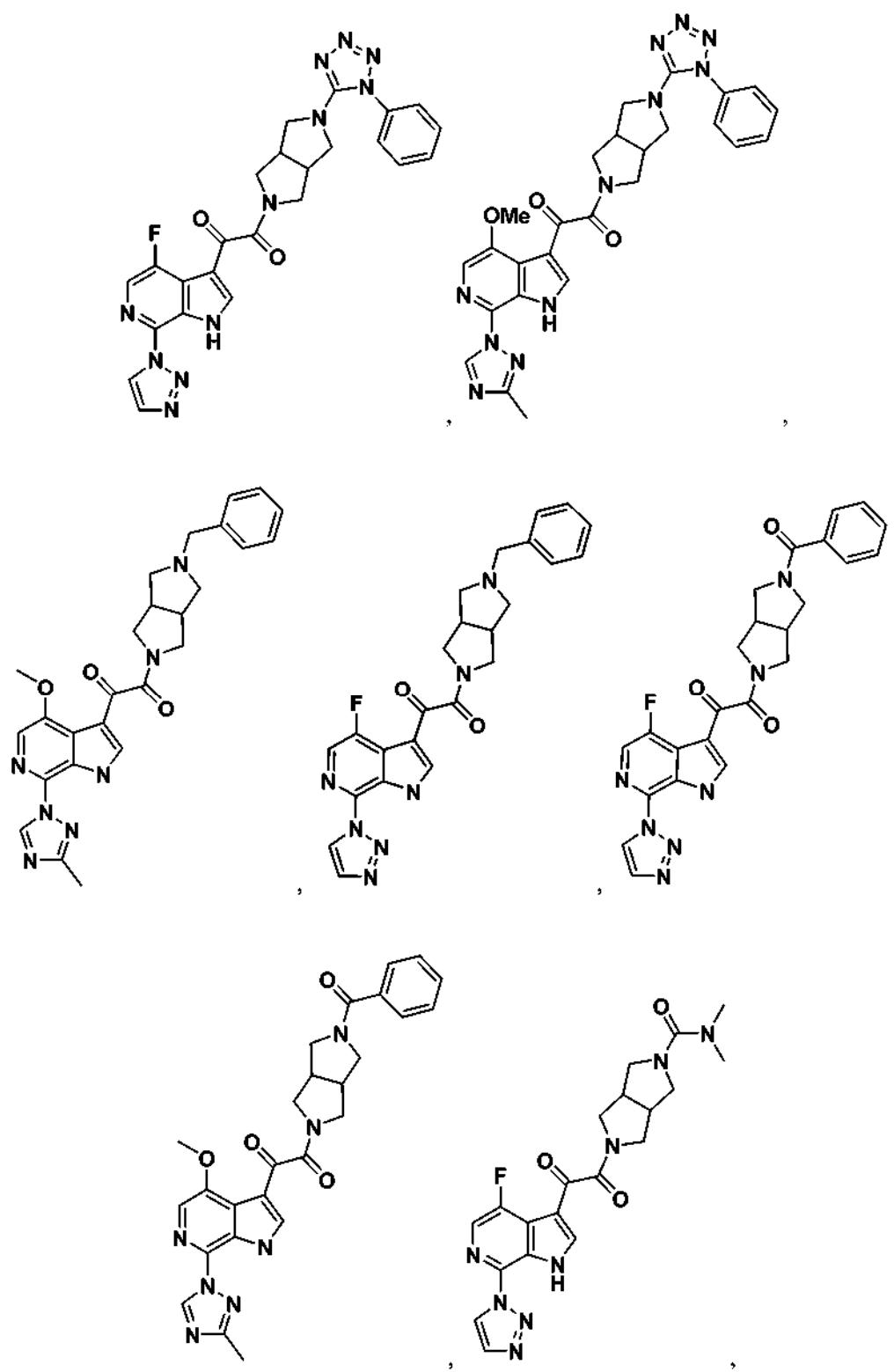
25 R¹⁰¹ y R¹⁰² se seleccionan entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₃₀, cicloalquilo C₃-C₃₀, bicicloalquilo C₄-C₃₀, tricicloalquilo C₅-C₃₀, tetracicloalquilo C₆-C₃₀, alquenilo C₃-C₃₀, cicloalquenilo C₄-C₃₀, bicicloalquenilo C₅-C₃₀, tricicloalquenilo C₇-C₃₀, tetracicloalquilo C₉-C₃₀, fenilo, arilo, heteroarilo, amida C₁-C₃₀, amida cíclica C₃-C₃₀, amina C₁-C₃₀, amina cíclica C₃-C₃₀, éster C₂-C₃₀, éster cíclico C₃-C₃₀, éter C₂-C₃₀, éter cíclico C₃-C₃₀, sulfonamida C₁-C₃₀, sulfonamida cíclica C₃-C₃₀, sulfona C₂-C₃₀, sulfona cíclica C₃-C₃₀, sulfamida C₂-C₃₀, sulfamida cíclica C₃-C₃₀, acil sulfamida C₂-C₃₀, acil sulfamida C₃-C₃₀, urea C₂-C₃₀, urea cíclica C₃-C₃₀, amidina C₂-C₃₀, amidina cíclica C₃-C₃₀, guanidina C₂-C₃₀, y guanidina cíclica C₃-C₃₀; arilo o heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzooxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tetrazinilo, triazinilo, triazolilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, azaindazolilo, benzoisoxazolilo, azabenzoisoxazolilo, benzoisotiazol, azabenzotiazolilo; en la que dicho alquilo C₁-C₃₀, cicloalquilo C₃-C₃₀, bicicloalquilo C₄-C₃₀, tricicloalquilo C₅-C₃₀, tetracicloalquilo C₆-C₃₀, alquenilo C₃-C₃₀, cicloalquenilo C₄-C₃₀, bicicloalquenilo C₅-C₃₀, tricicloalquenilo C₇-C₃₀, tetracicloalquilo C₉-C₃₀, fenilo, arilo, heteroarilo, amida C₁-C₃₀, amida cíclica C₃-C₃₀, amina C₁-C₃₀, amina cíclica C₃-C₃₀, éster C₂-C₃₀, éster cíclico C₃-C₃₀, éter C₂-C₃₀, éter cíclico C₃-C₃₀, sulfonamida C₁-C₃₀, sulfonamida cíclica C₃-C₃₀, sulfona C₂-C₃₀, sulfona cíclica C₃-C₃₀, sulfamida C₂-C₃₀, sulfamida cíclica C₃-C₃₀, acil sulfamida C₂-C₃₀, acil sulfamida C₃-C₃₀, urea C₂-C₃₀, urea cíclica C₃-C₃₀, amidina C₂-C₃₀, amidina cíclica C₃-C₃₀, guanidina C₂-C₃₀, y guanidina cíclica C₃-C₃₀ está opcionalmente sustituido con de una a tres de las siguientes funcionalidades iguales o diferentes: alquilo (C₁-₆), cicloalquilo (C₃-₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxi, alcoxi (C₁-₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitró, 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, y peróxido, entre las que éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicas o cíclicas.

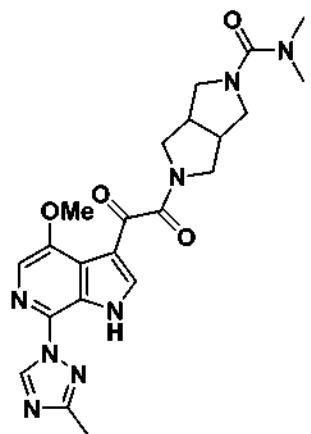
40 45 En una realización más de la Fórmula I anterior, existe la condición de que al menos uno de a-e se selecciona entre B o E.

También son preferentes compuestos en los que A es



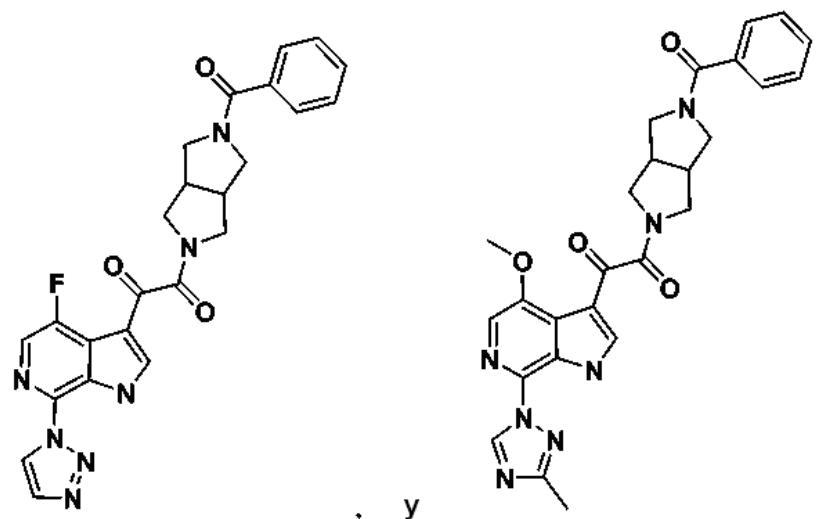
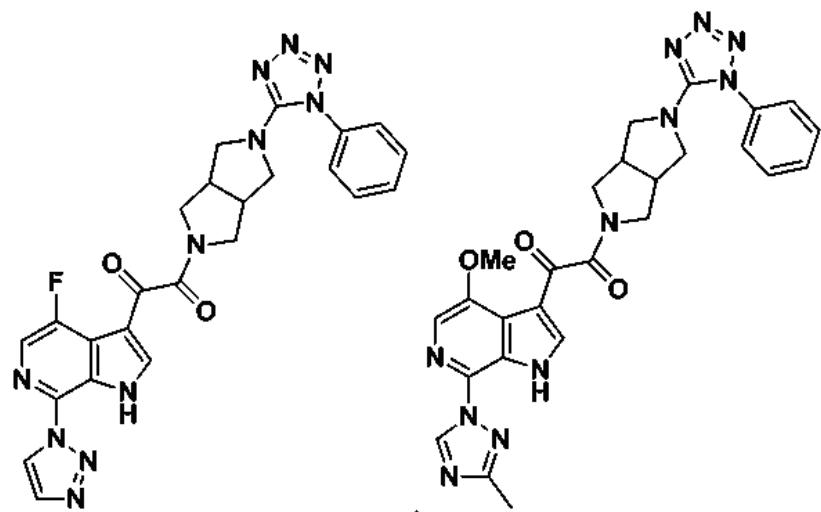
50 Compuestos más preferentes de Fórmula I incluyen los que se seleccionan entre:





incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

De estos, los siguientes compuestos son incluso más preferentes:



5 incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la presente invención, de acuerdo con todas las diversas realizaciones descritas anteriormente, se pueden administrar por vía oral, parenteral (incluyendo inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal o técnicas de infusión), mediante pulverización por inhalación, o por vía rectal, o mediante otro medio, en formulaciones de dosificación unitaria que contienen vehículos, excipientes y diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos disponibles para el experto en la materia. También se pueden incluir uno o más adyuvantes.

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

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

Cuando se administran por vía oral en forma de una suspensión, estas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas conocidas habitualmente en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden contener celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido algínico o alginato sódico como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad, y agentes edulcorantes/aromatizantes conocidos en la técnica. En forma de comprimidos de liberación inmediata, estas composiciones pueden contener celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, expansores, disgregantes, diluyentes, y lubricantes conocidos en la técnica.

Las soluciones o suspensiones inyectables se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida, usando diluyentes o disolventes parenteralmente aceptables no tóxicos adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer o solución isotónica de cloruro sódico, o agentes de dispersión o humectación y suspensión adecuados, tales como aceites estériles, insípidos, no volátiles, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

Los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar por vía oral a seres humanos en un intervalo de dosificación de 1 a 100 mg/kg de peso corporal en dosis divididas, habitualmente durante un período prolongado, tal como días, semanas, meses, o incluso años. Un intervalo de dosificación preferente es de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por vía oral en dosis divididas. Otro intervalo de dosificación preferente es de 1 a 20 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. Sin embargo, se ha de entender que el nivel y frecuencia de dosis específicos de la dosificación para cualquier paciente particular puede variar y dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y duración de acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular, y la terapia que experimenta el hospedador.

También se contemplan en el presente documento combinaciones de los compuestos de Fórmula I que se exponen en el presente documento, junto con uno o más agentes útiles en el tratamiento de SIDA. Por ejemplo, los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar de forma eficaz, ya sea en períodos de exposición previa y/o exposición posterior, en combinación con cantidades eficaces de antivirales de SIDA, inmunomoduladores, antiinfectivos, o vacunas, tales como los de la siguiente tabla no limitante:

ANTIVIRALES

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Rilpivirina	Tibotec	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de transcriptasa inversa)
Complera ®	Gilead	Infección por VIH, SIDA, ARC; combinación con emtricitabina, rilpivirina, y fumarato de disoproxil tenofovir

(continuación)
ANTIVIRALES

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
097	Hoechst/Bayer	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de transcriptasa inversa (RT))
Amprenavir 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Abacavir (1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de RT)
Acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
Aciclovir	Burroughs Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC
AD-439	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, ARC
AD-519	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, ARC
Adefovir dipivoxil AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Angeles, CA)	Infección por VIH ARC, PGL VIH positiva, SIDA
Interferón Alpha	Glaxo Wellcome	Sarcoma de Kaposi, VIH en combinación con Retrovir
Ansamicina LM 427	Adria Laboratories (Dublín, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
Anticuerpo que neutraliza interferón alfa aberrante labil a pH	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	SIDA, ARC
AR177	Aronex Pharm	Infección por VIH, SIDA, ARC
Beta-fluoro-ddA	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas con sida
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
CI-1012	Warner-Lambert	Infección por VIH-1
Cidofovir	Gilead Science	Retinitis por CMV, herpes, papilomavirus
Sulfato de Curdlan	AJI Pharma USA	Infección por VIH
Inmunoglobulina frente a citomegalovirus	MedImmune	Retinitis por CMV
Cytovene	Syntex	Vista comprometida
Ganciclovir		CMV periférico retinitis por CMV
Darunavir	Tibotec- J & J	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Delaviridina	Pharmacia-Upjohn	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de RT)
Sulfato de dextrano	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japón)	SIDA, ARC, VIH positivo asintomático
ddC Didesoxicitidina	Hoffman-La Roche	Infección por VIH, SIDA, ARC

(continuación)
ANTIVIRALES

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
ddl Didesoxiinosina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC; combinación con AZT/d4T
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Efavirenz (DMP 266, Sustiva®) (-)6-Cloro-4-(S)-ciclopropiletilinil-4(S)-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-3,1 -benzoxazin-2-ona, ESTOCRINE	Bristol Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de RT)
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección por VIH
Etravirina	Tibotec/ J & J	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de transcriptasa inversa)
Famciclovir	Smith Kline	herpes zoster, herpes simple
GS 840	Gilead	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de transcriptasa inversa)
HBY097	Hoechst Marion Roussel	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de transcriptasa inversa)
Hipericina	VIMRx Pharm.	Infección por VIH, SIDA, ARC
Interferón Beta recombinante humano	Triton Biosciences (Almeda, 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 con VIH
Lamivudina, 3TC	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de transcriptasa inversa); también con AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	Infección por CMV
Nelfinavir	Agouron Pharmaceuticals	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Nevirapina	Boehringer Ingelheim	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de RT)
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	Inhibidor de VIH
Secuencia de octapéptido de péptido T	Peninsula Labs (Belmont, CA)	SIDA
Fosfonoformiato trisódico	Astra Pharm. Products, Inc.	Retinitis por CMV, infección por VIH, otras infecciones por CMV
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)

(continuación)
ANTIVIRALES

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Probucol	Vyrex	Infección por VIH, SIDA
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	Infección por VIH, SIDA, ARC
Ritonavir	Abbott	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Saquinavir	Hoffmann-LaRoche	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Estavudina; d4T Dideshidrodesoxi-Timidina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC
Tipranavir	Boehringer Ingelheim	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	VHS genital e infecciones por CMV
Ribavirina Virazol	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	VIH positivo asintomático, LAS, ARC
VX-478	Vertex	Infección por VIH, SIDA, ARC
Zalcitabine	Hoffmann-LaRoche	Infección por VIH, SIDA, ARC, con AZT
Zidovudine; AZT	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC, sarcoma de Kaposi, junto con otras terapias
Disoproxil Tenofovir, sal de fumarato (Viread®)	Gilead	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de transcriptasa inversa)
Emtriva® (Emtricitabina) (FTC)	Gilead	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de transcriptasa inversa)
Combivir®	GSK	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de transcriptasa inversa)
Succinato de Abacavir (o Ziagen®)	GSK	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de transcriptasa inversa)
Reyataz® (o atazanavir)	Bristol-Myers Squibb	SIDA por infección por VIH, inhibidor de proteasa
Fuzeon® (Enfuvirtida o T-20)	Roche / Trimeris	SIDA por infección por VIH, inhibidor de la fusión viral
Lexiva® (o Fosamprenavir de calcio)	GSK/Vertex	SIDA por infección por VIH, inhibidor de proteasa viral
Selzentry Maraviroc; (UK 427857)	Pfizer	SIDA por infección por VIH, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
Trizivir®	GSK	SIDA por infección por VIH, (combinación de tres fármacos)
Sch-417690 (virociviroc)	Schering-Plough	SIDA por infección por VIH, (antagonista de CCR5, en desarrollo)

(continuación)
ANTIVIRALES

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
TAK-652	Takeda	SIDA por infección por VIH, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
GSK 873140 (ONO-4128)	GSK/ONO	SIDA por infección por VIH, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
Inhibidor de integrasa MK-0518 Raltegravir	Merck	SIDA por infección por VIH
Truvada®	Gilead	Combinación de sal de fumarato de disoproxil Tenofovir (Viread®) y Emtriva® (Emtricitabina)
Inhibidor de integrasa GS917/JTK-303 Elvitegravir	Gilead/Japan Tobacco	SIDA por infección por VIH en desarrollo
Combinación farmacológica triple Atripla®	Gilead/Bristol-Myers Squibb	Combinación de sal de fumarato de disoproxil Tenofovir (Viread®), Emtriva® (Emtricitabina), y Sustiva® (Efavirenz)
Festinavir®	Oncolys BioPharma	SIDA por infección por VIH en desarrollo
Conjugado lipídico de tenofovir nucleótido CMX-157	Chimerix	SIDA por infección por VIH
Inhibidor de integrasa GSK1349572	GSK	SIDA por infección por VIH

INMUNOMODULADORES

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
AS-101	Wyeth-Ayerst	SIDA
Bropirimina	Pharmacia Upjohn	SIDA avanzado
Acemannan	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	SIDA, ARC
CL246,738	Wyeth Lederle Labs	SIDA, sarcoma de Kaposi
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Bloquea la fusión del VIH con células CD4+
Interferón Gamma	Genentech	ARC, en combinación con TNF (factor de necrosis tumoral)
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	Genetics Institute Sandoz	SIDA
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	Hoechst-Roussel Immunex	SIDA
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	Schering-Plough	SIDA, combinación con AZT
Inmunoestimulante de partículas del núcleo del VIH	Rorer	VIH seropositivo
IL-2 Interleuquina-2	Cetus	SIDA, en combinación con AZT
IL-2 Interleuquina-2	Hoffman-LaRoche Immunex	SIDA, ARC, VIH, en combinación con AZT
IL-2 Interleuquina-2 (aldesluquina)	Chiron	SIDA, aumenta el recuento celular de CD4

(continuación)
INMUNOMODULADORES

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
Inmunoglobulina intravenosa (humana)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	SIDA pediátrico, en combinación con AZT
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
Imutiol Ditiocarbamato de dietilo	Merieux Institute	SIDA, ARC
Interferón Alfa-2	Schering Plough	Sarcoma de Kaposi con AZT, SIDA
Metionina-Encefalina	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	SIDA, ARC
MTP-PE Muramil-Tripéptido	Ciba-Geigy Corp.	Sarcoma de Kaposi
Factor estimulante 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

ANTIINFECTIVOS

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
Clindamicina con Primaquina	Pharmacia Upjohn	PCP
Fluconazol	Pfizer	Meningitis criptocócica, candidiasis
Pastilla Nistatina Pastilla	Squibb Corp.	Prevención de candidiasis oral
Ornidil Eflornitina	Merrell Dow	PCP
Isetonato de pentamidina (IM e IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	Tratamiento de PCP
Trimetoprim		Antibacteriano
Trimetoprim/sulfa		Antibacteriano
Piritrexim	Burroughs Wellcome	Tratamiento de PCP
Isetonato de pentamidina para inhalación	Fisons Corporation	Profilaxis de PCP
Espiramicina	Rhone-Poulenc	Diarrea criptosporídica
Intraconazol-R51211	Janssen-Pharm.	Histoplasmosis; meningitis criptocócica
Trimetrexato	Warner-Lambert	PCP
Daunorrubicina	NeXstar, Sequus	Sarcoma de Kaposi
Eritropoyetina humana recombinante	Ortho Pharm. Corp.	Anemia grave asociada a terapia con AZT

(continuación)
ANTIINFECTIVOS

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
Hormona de crecimiento humana recombinante	Serono	Desgaste relacionado con SIDA, caquexia
Acetato de Megestrol	Bristol-Myers Squibb	Tratamiento de anorexia asociado con SIDA
Testosterona	Alza, Smith Kline	Desgaste relacionado con SIDA
Nutrición enteral total	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diarrea y malabsorción relacionada con SIDA

Además, los compuestos de la divulgación que se exponen en el presente documento se pueden usar junto con otros inhibidores de la entrada del VIH. Algunos ejemplos de tales inhibidores de la entrada del VIH se discuten en

5 Drugs of the Future, 24(12):1355-1362 (1999); Cell, 9:243-246 (29 de octubre de 1999); y Drug Discovery Today, 5(5):183-194 (mayo de 2000) y Meanwell, N.A. y col., "Inhibitors of the entry of HIV into host cells", Curr. Op. Drug Disc. Dev, 6(4):451-461 (2003). Específicamente, los compuestos se pueden usar en combinación con otros inhibidores de unión, inhibidores de fusión, y antagonistas de receptores de quimioquinas dirigidos a cualquiera de los correceptores CCR5 o CXCR4.

10 Se ha de entender que el ámbito de las combinaciones de los compuestos de la presente divulgación con antivirales de SIDA, inmunomoduladores, antiinfectivos, inhibidores de entrada de VIH o vacunas no se limita a la lista de la Tabla anterior, sino que incluye, en principio, cualquier combinación de cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento de SIDA.

15 Las combinaciones preferentes son tratamientos simultáneos o alternantes con un compuesto de la presente divulgación y un inhibidor de la proteasa del VIH y/o un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH. Un cuarto componente opcional de la combinación es un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, tal como AZT, 3TC, ddC o ddl. Un inhibidor preferente de la proteasa del VIH es REYATAZ® (principio activo Atazanavir). Por lo general, se administra una dosificación de 300 a 600 mg una vez al día. Esto se puede administrar conjuntamente con una dosis baja de Ritonavir (50 a 500 mg). Otro inhibidor preferente de la proteasa

20 del VIH es KALETRA®. Otro inhibidor útil de la proteasa del VIH es indinavir, que es la sal de sulfato del etanolato de N-(2(R)-hidroxi-1-(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4-(S)-hidroxi-5-(1-(4-(3-piridil-metil)-2(S)-N'-(t-butilcarboxamido)-piperazinil))-pentanoamida, y se sintetiza de acuerdo con el documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.413.999. Indinavir se administra generalmente con una dosificación de 800 mg tres veces a día. Otros inhibidores preferentes de proteasa son nelfinavir y ritonavir. Otro inhibidor preferente de la proteasa del VIH es saquinavir que se administra

25 con una dosificación de 600 o 1200 mg tres veces al día. Los inhibidores no nucleósidos preferentes de la transcriptasa inversa del VIH incluyen efavirenz. Estas combinaciones pueden tener efectos inesperados en la limitación de la propagación y el grado de infección del VIH. Las combinaciones preferentes incluyen las siguientes (1) indinavir con efavirenz, y, opcionalmente, AZT y/o 3TC y/o ddl y/o ddC; (2) indinavir, y cualquiera de AZT y/o ddl y/o ddC y/o 3TC, en particular, indinavir y AZT y 3TC; (3) estavudina y 3TC y/o zidovudina; (4) zidovudina y lamivudina y 141W94 y 1592U89; (5) zidovudina y lamivudina. (La preparación de ddC, ddl y AZT también se describen en el documento de patente EP 0 484 071).

30 En tales combinaciones, el compuesto de la presente divulgación y los demás principios activos se pueden administrar por separado o conjuntamente. Además, la administración de un elemento puede ser antes de, concurrente a, o posterior a la administración de los demás agentes.

35 **Química general (procedimientos de síntesis)**

La presente invención comprende compuestos de Fórmula I, sus formulaciones farmacéuticas, y tales compuestos para su uso en pacientes que padecen o son susceptibles a infección por VIH. Los compuestos de Fórmula I incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los procedimientos generales para construir los compuestos de Fórmula I y compuestos intermedios útiles para su síntesis se describen en los siguientes Esquemas (después de las Abreviaturas).

40 Abreviaturas

45 Se pueden usar una o más de las siguientes abreviaturas, la mayoría de las cuales son abreviaturas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia, en 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)
5	ml = mililitro(s)
	TFA = ácido trifluoroacético
	DCE = 1,2-dicloroetano
	CH ₂ Cl ₂ = diclorometano
10	TPAP = perrutenato de tetrapropilamonio
	THF = tetrahidrofurano
	DEPBT = 3-(dietetoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona
	DMAP = 4-dimetilaminopiridina
15	P-EDC = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida soportada sobre polímero
	EDC = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida
20	DMF = <i>N,N</i> -dimetilformamida
	Base de Hunig = <i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	MCPBA = ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
	azaindol = 1 <i>H</i> -pirrolo-piridina
25	4-azaindol = 1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>b</i>]piridina
	5-azaindol = 1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridina
	6-azaindol = 1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>c</i>]piridina
	7-azaindol = 1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina
30	PMB = 4-metoxibencil
	DDQ = 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
	OTf = trifluorometanosulfonoxi
	NMM = 4-metilmorfolina
	PIP-COPh = 1-benzoilpiperazina
	NaHMDS = hexametildisilazida sódica
35	EDAC = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida
	TMS = trimetilsililo
	DCM = diclorometano
	DCE = dicloroetano
	MeOH = metanol
	THF = tetrahidrofurano
40	EtOAc = acetato de etilo
	LDA = diisopropilamida de litio
	TMP-Li = 2,2,6,6-tetrametilpiperidinil litio
	DME = dimetoxietano
45	DIBALH = hidruro de diisobutilaluminio
	HOBT = 1-hidroxibenzotriazol
	CBZ = benciloxicarbonilo
	PCC = clorocromato de piridinio
	TBTU = tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	DEBPT = 3-(dietetoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona
	BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio

Química

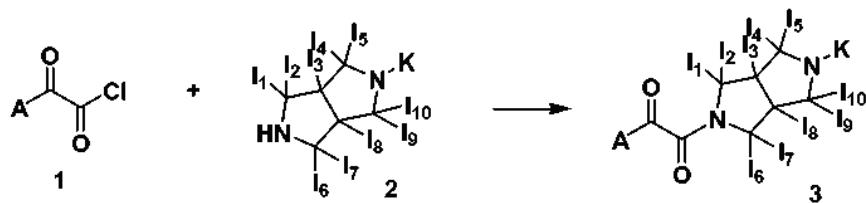
La presente invención comprende compuestos de Fórmula I, sus formulaciones farmacéuticas, y su uso en pacientes que padecen o son susceptibles a infección por VIH. Los compuestos de Fórmula I incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los procedimientos generales para construir los compuestos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

Preparación de los compuestos de Fórmula I

La preparación de la plantilla A-CO-CO-Cl y A-CO-CO-OH se ha descrito con detalle los documentos de Patente WO-00076521, WO-00162255, WO-00204440, WO-02062423, WO-02085301, WO-03068221 y US-2004/0063744.

55 Se pueden usar condiciones convencionales tales como hacer reaccionar una amina con un haluro de acilo **1** (**Esquema 1a**) y un ácido carboxílico **4** (**Esquema 1b**) para convertir la cetona en los productos de amida deseados. Algunas referencias generales de estas metodologías y directrices para su uso están contenidas en "Comprehensive Organic Transformation" de Richard C. Larock, Wiley-VCH, Nueva York, 1989, 972 (ácidos carboxílicos a amidas), 979 (haluros de ácido a amidas).

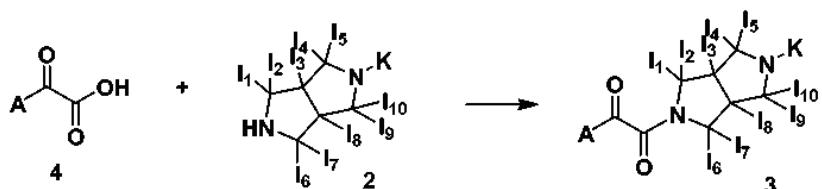
Esquema 1a



El **Esquema 1a** representa un procedimiento general para formar una amida a partir de una diamina condensada N-monosustituida **2** y cloruro de acilo **1**. Se añadió una base apropiada (de una cantidad catalítica a una cantidad en exceso) seleccionada entre hidruro sódico, carbonato potásico, trietilamina, DBU, piridina, DMAP o diisopropil etil

- 5 amina a una solución del derivado de diamina condensada **2** y cloruro de acilo **1** en un disolvente apropiado seleccionado entre diclorometano, cloroformo, benceno, tolueno, THF, dietil éter, dioxano, acetona, N,N-dimetilformamida o piridina a temperatura ambiente. A continuación la reacción se realizó a temperatura ambiente o a una temperatura elevada hasta 150 °C durante un periodo de tiempo (30 minutos a 16 horas) para proporcionar una amidina **3**, la estructura de la Fórmula I. Algunas referencias seleccionadas que implican tales reacciones
- 10 incluyen a) Indian J. Chem., Sect B 1990, 29, 1077; 2) Chem. Sci. 1998, 53, 1216; 3) Chem. Pharm. Bull. 1992, 40, 1481; 4) Chem. Heterocycl. Compd. 2002, 38, 539.

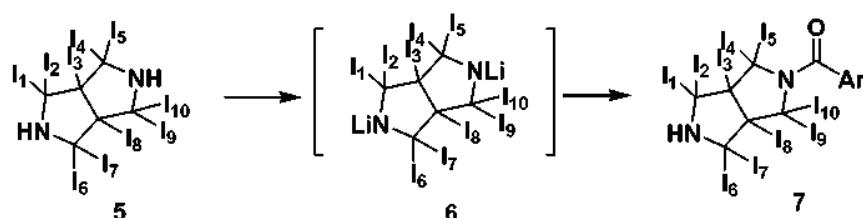
Esquema 1b



Alternativamente, como se muestra en el **Esquema 1b**, se puede acoplar una diamina condensada N-monosustituida **2** a un ácido **4** usando reactivos convencionales de acoplamiento de formación de enlace amida o enlace peptídico.

- 15 Los químicos orgánicos expertos en la materia conocen numerosos reactivos para acoplamientos de enlace amida y casi todos estos son aplicables para realizar los productos de amida acoplados. La combinación de EDAC y trietilamina en tetrahidrofurano o BOPCl y diisopropil etil amina en cloroformo se ha utilizado con la mayor frecuencia pero se podrían usar DEPBT, u otros reactivos de acoplamiento tales como PyBop. Otras condiciones de acoplamiento útiles emplean HATU ((a) J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1994, 201; (b) J. Am. Chem. Soc. 1994, 116,
- 20 11580). Además, DEPBT (3-(diacetoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H-ona) y *N,N*-diisopropiletilamina, conocida comúnmente como base de Hunig, representa otro procedimiento eficaz para formar el enlace amida y proporcionar los compuestos de Fórmula I. DEPBT se puede adquirir en Adrich o preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en Organic Lett., 1999, 1, 91. Por lo general, se usa un disolvente inerte tal como DMF o THF pero se podrían usar otros disolventes apróticos.
- 25 Las diaminas condensadas N-monosustituidas **5** usadas en el **Esquema 1a** y el **Esquema 1b** se pueden preparar mediante los procedimientos que se describen en los **Esquemas 2-8**.

Esquema 2

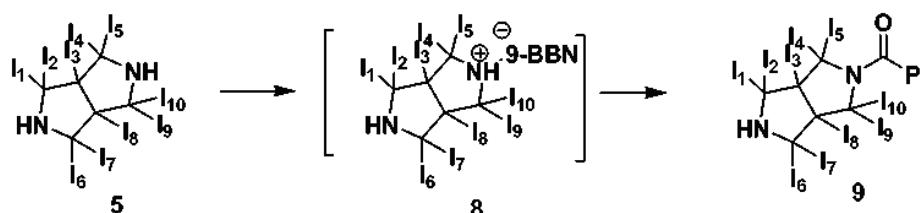


La N-monoaroylación de la diamina condensada se puede realizar por reacción del dianión **6** de una diamina condensada **5** con cloruro de aroílo. Se describió un procedimiento en J. Org. Chem. 1999, 64, 7661 para preparar

monoaroil diamina por tratamiento de una diamina con 2 equivalentes de *n*-butil litio, seguido de la adición de cloruro de aroilo a temperatura ambiente. De forma correspondiente, en la presente invención por aplicación del mismo procedimiento en el uso de una diamina condensada 5 en su lugar, se puede preparar espiro diamina N-monoaroilada por tratamiento de la diamina condensada 5 con 2 equivalentes de *n*-butil litio, antes de la adición de cloruro de aroilo.

5

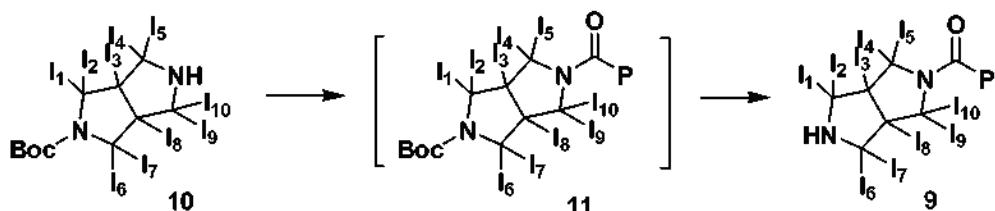
Esquema 3



También se puede tratar previamente una diamina condensada 5 con 1 eq. de 9-BBN para formar un complejo 8 a temperatura ambiente en THF, éter, hexano, benceno o CH_2Cl_2 . La reacción posterior entre el complejo 8 y cloruro de acilo conduce a la formación de la estructura 9 después de procesamiento acuoso. Se puede encontrar un procedimiento general para la monoacilación selectiva de diaminas simétricas a través de complejación previa con boro en Org. Lett. 2003, 5, 3399.

10

Esquema 4

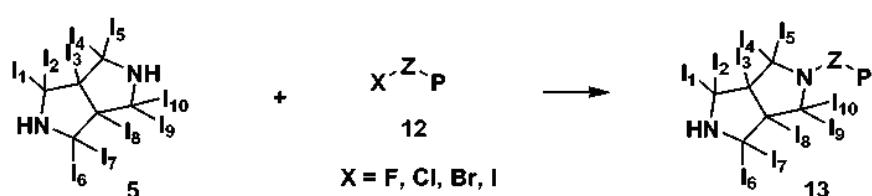


Alternativamente, una N-Boc diamina condensada 10 puede reaccionar con un haluro de acilo o un ácido carboxílico a través del procedimiento que se describe en el Esquema 1a y el Esquema 1b para acilar el nitrógeno libre del compuesto 10, lo que proporciona el compuesto 11. Una desprotección bien establecida del grupo Boc del compuesto 11 en solución ácida podría proporcionar la acil diamina condensada 9. TFA y HCl son los ácidos habituales usados para esta desprotección, mientras que los disolventes usados con la mayor frecuencia son éter y diclorometano o el propio TFA, pero se podrían usar otros agentes ácidos y disolventes. Algunas referencias seleccionadas que implican tales reacciones incluyen 1) Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996, 6, 2777; 2) Zh. Org. Khim. 1996, 32, 1010; 3) J. Fluorine Chem. 1996, 76, 177; 4) Synth. Commun. 1996, 26, 3549; 5) J. Heterocycl. Chem. 1994, 31, 841; 6) J. Org. Chem. 1964, 29, 794.

15

20

Esquema 5

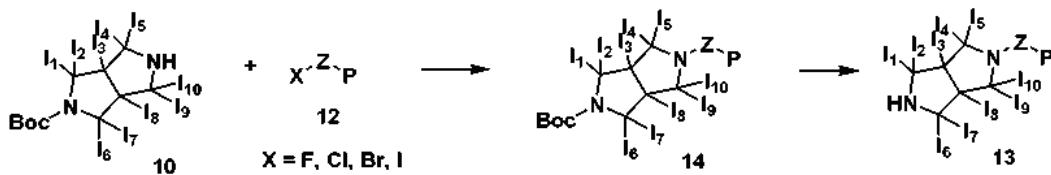


Se puede añadir un exceso de la diamina condensada 5 (5-10 eq.) a una solución de un halo electrófilo 12 (por ejemplo, 5-cloro-1-fenil-1H-tetrazol) en THF, dioxano, benceno, tolueno, DMSO o DMF. La reacción se puede realizar durante 2 a 120 horas a temperatura ambiente o 150 °C para formar la estructura 13. Las reacciones se

25

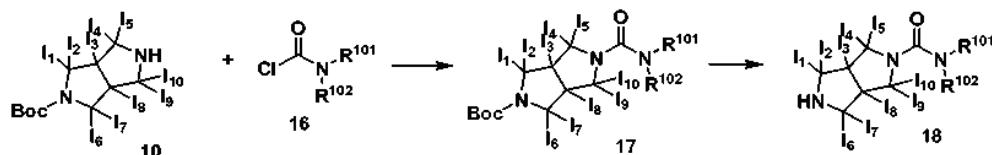
pueden realizar con o sin base o catalizador. Se puede seleccionar una base entre Et₃N, iPr₂NEt, NaH, KH, BuLi, Li₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, K₃PO₄, K₂HPO₄, LiHMDS, NaHMDS, KHMDS. Un catalizador puede ser una especie que contiene un metal tal como Cu, Pd, Ni o Pt.

Esquema 6



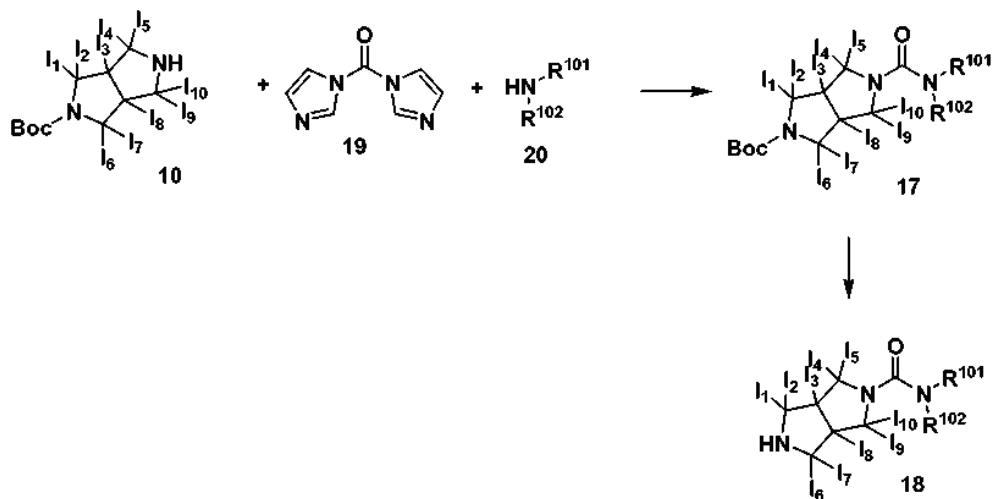
- 5 La estructura **13** también se pueden sintetizar a partir de una N-Boc diamina condensada **10**. Mediante el uso del mismo procedimiento del Esquema 5, la N-Boc diamina condensada **10** reacciona con un haluro **12** para dar una diamina condensada N,N-disustituida **14**. La des-Boc final del compuesto **14** usando las condiciones que se describen en el Esquema 4 da la diamina condensada N-monosustituida **15**.

Esquema 7



- 10 La N-Boc diamina condensada **10** también puede reaccionar con un cloruro carbámico N,N-disustituido **16** con o sin una base a temperatura ambiente o 150 °C para proporcionar la estructura **17**. El disolvente se puede seleccionar entre THF, dioxano, DMF, benceno, éter, y CH₂Cl₂. La base se puede seleccionar entre Et₃N, iPr₂NEt, NaH, KH, BuLi, Li₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, K₃PO₄, K₂HPO₄, LiHMDS, NaHMDS, y KHMDS. La retirada secuencial del grupo Boc de la estructura **17**, aplicando las condiciones que se describen en el Esquema 4, conduce a la formación de la estructura **18**. En el Esquema 7, R¹⁰¹ y R¹⁰² pueden no ser hidrógeno.

Esquema 8



La estructura **10** también puede reaccionar con di(1H-imidazol-1-il)metanona **19**, seguido de una adición de una amina **20** para dar el compuesto intermedio **17**. A continuación, la reacción de des-Boc dará la diamina condensada

N-monosustituida deseada **18**. En el **Esquema 8**, R¹⁰¹ o R¹⁰² o ambos pueden ser hidrógeno.

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

Ejemplos

- 5 Los siguientes ejemplos ilustran síntesis habituales de los compuestos de Fórmula I como se ha descrito en términos generales anteriormente. Estos ejemplos son únicamente ilustrativos y no se pretende que limiten la divulgación de ningún modo. Los reactivos y materiales de partida se encuentran fácilmente disponibles para el experto habitual en la materia.

Química experimental

10 **Procedimientos habituales y caracterización de los ejemplos seleccionados:**

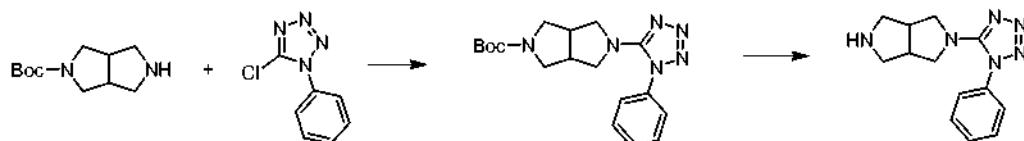
A menos que se indique otra cosa, los disolventes y reactivos se usaron directamente según se obtuvieron de las fuentes comerciales, y las reacciones se realizaron en una atmósfera de nitrógeno. La cromatografía ultrarrápida se realizó sobre Gel de Sílice 60 (tamaño de partícula 0,040-0,063; proveedor EM Science supply). Los espectros de RMN ¹H se registraron en un equipo Bruker DRX-500f a 500 MHz (o Bruker DPX-300B o Varian Gemini 300 a 300 MHz según se indique). Los desplazamientos químicos se informaron 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 (δH 7,26), CD₃OD (δH 3,30), y DMSO-d6 (δH 2,50). Se emplearon acrónimos convencionales para describir los patrones de multiplicidad: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), m (multiplete), b (ancho), ap (aparente). La constante de acoplamiento (J) es en hercios. Todos los datos de Cromatografía Líquida (LC) se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS usando un detector UV-Vis SPD-10AV con los datos de Espectrometría de Masas (MS) determinados usando una Plataforma Micromass para LC 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 automatizado Shimadzu LC-8A o LC-10A.

25 **Preparación de compuestos intermedios**

Síntesis de 2-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol:



30 Etapa 1: se añadió Et₃N (5 ml) a una solución de hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (1 g) y 5-cloro-1-fenil-1H-tetrazol (1 g) en dioxano (50 ml). La mezcla se calentó a 115 °C durante 24 horas. La reacción se interrumpió con agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 5-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo.

5-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo	
MS (M+H) ⁺ Calc.	357,2
MS (M+H) ⁺ Observ.	357,3
Tiempo de retención	1,77 min
Condiciones de LC	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-TFA al 0,1 %
Disolvente B	10 % de agua -90 % de metanol-TFA al 0,1 %
% de B inicial	0
% de B final	100
Tiempo de gradiente	2 min
Caudal	4 ml/min

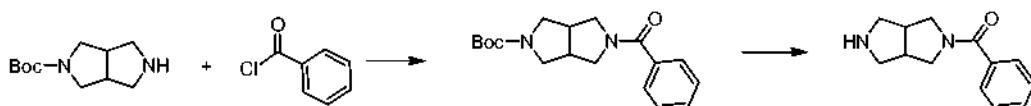
(continuación)

Condiciones de LC	
Longitud de onda	220
Pareja de disolventes	Agua - Metanol- TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 4,6 x 30 mm S5

Etapa 2: se disolvió 5-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (100 mg) en una solución al 10 % de TFA en CH_2Cl_2 (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas.

- 5 Despues de la retirada de los disolventes, el residuo, 2-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol en bruto, se usó en las reacciones adicionales sin purificación.

Síntesis de (hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(fenil)metanona:



- 10 Etapa 1: se añadió Et_3N (0,5 ml) a una solución de hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (0,2 g) y cloruro de benzoílo (0,11 ml) en THF (10 ml). La mezcla se calentó a 115 °C durante 24 horas. La reacción se interrumpió con agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 5-benzoilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo.

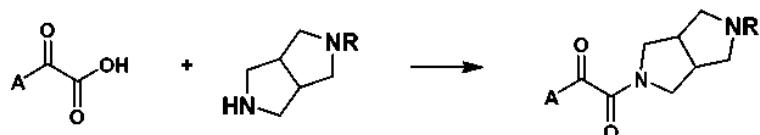
5-benzoilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo	
MS (M+Na) ⁺ Calc.	339,2
MS (M+Na) ⁺ Observ.	339,4
Tiempo de retención	1,86 min
Condiciones de LC	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-TFA al 0,1 %
Disolvente B	10 % de agua -90 % de metanol-TFA al 0,1 %
% de B inicial	0
% de B final	100
Tiempo de gradiente	2 min
Caudal	4 ml/min
Longitud de onda	220
Pareja de disolventes	Agua - Metanol- TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 4,6 x 30 mm S5

- 15 Etapa 2: se disolvió 5-benzoilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (100 mg) en una solución al 10 % de TFA en CH_2Cl_2 (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Despues de la retirada de los disolventes, el residuo, (hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(fenil)metanona, se usó en las reacciones adicionales sin purificación.

Síntesis de compuestos principales

Preparación del Compuesto 1001, 1-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(5-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)etano-1,2-diona y el Compuesto 1002, 1-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(5-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)etano-1,2-diona

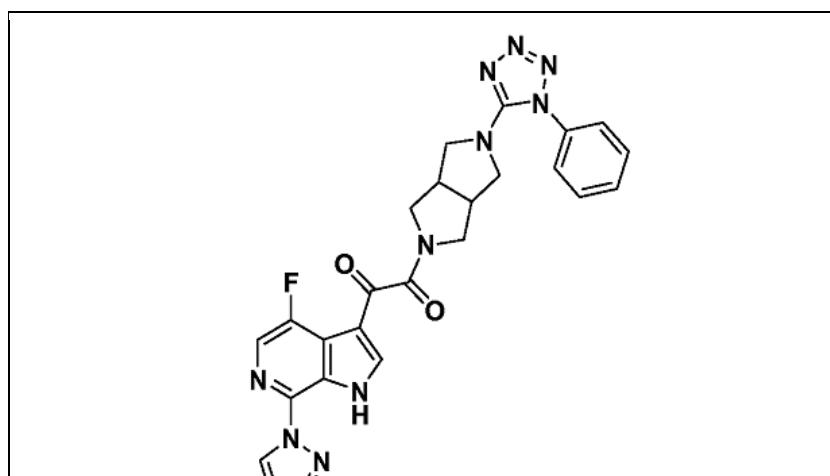
5



Se combinaron 2-cetoácido (1 eq.), agente de diamina alicíclica condensada (1-5 eq.), 3-(dietoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT) o tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (1-5 eq.) o hexafluorofosfato de (2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (HATU) (1-5 eq.) y Base de Hunig o N-metil morfolina (1-100 eq.) en THF o DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente o 115 °C durante 17 horas. THF o DMF se retiró a través de evaporación a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó y se secó sobre MgSO₄ anhídrico. La concentración al vacío proporcionó un producto en bruto, que se purificó por trituración, o recristalización, o cromatografía en columna sobre gel de sílice, o el Sistema de HPLC preparativa automatizado Shimadzu.

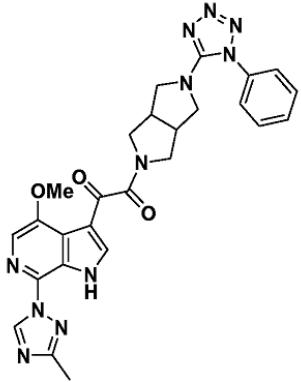
10

15



1001

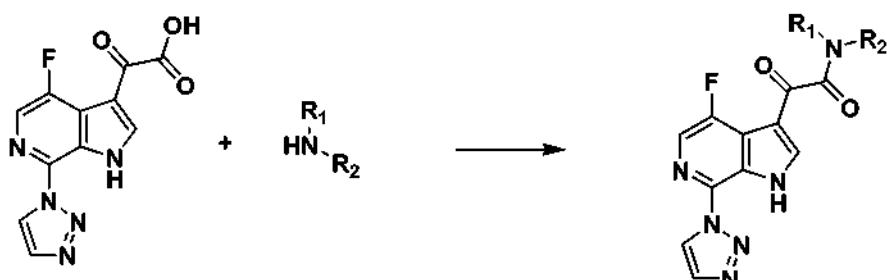
MS (M+H) ⁺ Calc.	514,2
MS (M+H) ⁺ Observ.	514,3
Tiempo de retención	1,82 min
Condiciones de LC	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-TFA al 0,1 %
Disolvente B	10 % de agua -90 % de metanol-TFA al 0,1 %
% de B inicial	0
% de B final	100
Tiempo de gradiente	2 min
Caudal	4 ml/min
Longitud de onda	220
Pareja de disolventes	Agua - Metanol- TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 4,6 x 50 mm S10

 1002	
MS (M+H) ⁺ Calc.	540,2
MS (M+H) ⁺ Observ.	540,4
Tiempo de retención	1,67 min
Condiciones de LC	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-TFA al 0,1 %
Disolvente B	10 % de agua -90 % de metanol-TFA al 0,1 %
% de B inicial	0
% de B final	100
Tiempo de gradiente	2 min
Caudal	4 ml/min
Longitud de onda	220
Pareja de disolventes	Agua - Metanol- TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 4,6 x 50 mm S10

Los siguientes procedimientos se usaron para preparar los Compuestos 2001 - 2006.

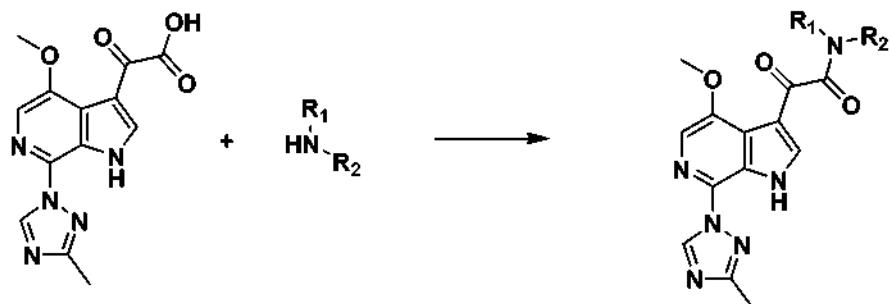
Procedimiento de HPLC analítica: Waters Xbridge 2,1 x 50 mm 5 um C18, A = ACN:Agua 5:95; B = ACN:Agua 95:5; modificador = NH₄OAc 10 mM. 0,00 min = 0 % de B, 2,0 min = 100 % de B, 3,0 min = 100 % de B, 3,05 min = 0 % de B, 3,5 min = 0 % de B, caudal = 1 ml/min

Los siguientes procedimientos generales están relacionados con el procedimiento experimental para compuestos de librería.



10 Se disolvió ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (1 eq.) en DMF y fue seguido de la adición de DIPEA (3 eq.) y TBTU o HATU (1,1 eq.) en DMF (1 ml). A continuación se añadió a la solución una amina pesada previamente (1 eq.). El análisis inicial por LC-MS después de 3 horas indicó que las

reacciones casi se habían completado. Se dejó que las reacciones permanecieran en el agitador durante una noche a temperatura ambiente. Todas las muestras se transfirieron a una placa y se purificaron por HPLC.



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

Comp. n.º	Estructura	MS (M+H) ⁺ Calc.	MS (M+H) ⁺ Observ.	TR (min)
2001	<p>Chemical structure of compound 2001: 2-(4-methoxy-7-(3-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-N-(4-phenylbutyl)acetamide.</p>	486,2	486,2	1,63
2002	<p>Chemical structure of compound 2002: 2-(4-methoxy-7-(3-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-N-(1-methylpropyl)acetamide.</p>	396,2	396,1	1,02

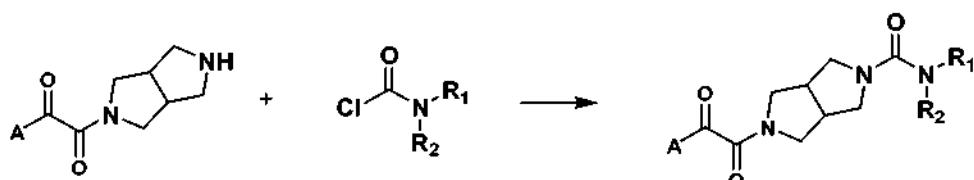
(continuación)

Comp. n. ^º	Estructura	MS (M+H) ⁺ Calc.	MS (M+H) ⁺ Observ.	TR (min)
2003		460,2	460,1	1,56
2004		370,1	370,1	1,1
2005		474,2	474,2	1,45

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	MS (M+H) ⁺ Calc.	MS (M+H) ⁺ Observ.	TR (min)
2006		500,2	500,3	5,25

5 Preparación del Compuesto 3001, 5-(2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacetyl)-N,N-dimetilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida y el Compuesto 3002, 5-(2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacetyl)-N,N-dimetilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida:

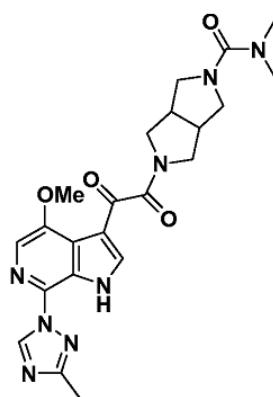


10 Se combinaron 2-cetoamida (1 eq.), cloruro de carbamilo (1- 5 eq.) y Base de Hunig o Et₃N (1- 100 eq.) en THF o DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente o 115 °C durante 17 horas. El THF o DMF se retiró a través de evaporación a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó y se secó sobre MgSO₄ anhídrido. La concentración al vacío proporcionó un producto en bruto, que se purificó por trituración, o recristalización, o cromatografía en columna sobre gel de sílice, o el Sistema de HPLC preparativa automatizado Shimadzu.

	3001 (Preparado a partir del Compuesto 2004)
MS (M+H) ⁺ Calc.	441,2
MS (M+H) ⁺ Observ.	441,0
Tiempo de retención	1,70 min

(continuación)

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



3002 (Preparado a partir del Compuesto 2002)

MS (M+H) ⁺ Calc.	467,2
MS (M+H) ⁺ Observ.	467,0
Tiempo de retención	1,62 min
Condiciones de LC	
Disolvente A	90 % de agua -10 % de metanol-TFA al 0,1 %
Disolvente B	10 % de agua -90 % de metanol-TFA al 0,1 %
% de B inicial	0
% de B final	100
Tiempo de gradiente	2 min
Caudal	4 ml/min
Longitud de onda	220
Pareja de disolventes	Agua - Metanol- TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 4,6 x 50 mm S10

Datos biológicos para los Ejemplos

- 5 • "μM" significa micromolar;

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

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

Células:

- Producción de virus - se propagó la línea celular de riñón embrionaria humana, 293T (HEK 293T), en Medio Eagle Modificado por Dulbecco (Invitrogen, Carlsbad, CA) que contenía suero bovino fetal al 10 % (FBS, Sigma, St. Louis, MO). Se propagaron células de leucemia de linfocitos T humana MT2 (AIDS Research and Reference Reagent Program, n.º de cat. 237) en RPMI 1640 (Invitrogen, Carlsbad, CA) que contenía suero bovino fetal al 10 % (FBS, Hyclone, Logan, UT).
- Infección del virus - se produjo virus indicador infeccioso de ronda única por transfección conjunta de células HEK 293T con un plásmido que expresaba la envoltura LAI de VIH-1 junto con un plásmido que contenía ADNC proviral LAI de VIH-1 con el gen de envoltura reemplazado por un gen indicador de luciferasa de luciérnaga (Chen y col., Ref. 41). Las transfecciones se realizaron usando el reactivo lipo-fectAMINE PLUS como se describe por el fabricante (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Procedimiento experimental

1. Se sembraron en placa células MT2 en placas de 384 pocillos de color negro con una densidad de 5×10^3 células por pocillo en 25 μl de RPMI 1640 que contenía FBS al 10 %.

20 2. Se añadió el compuesto (diluido en dimetilsulfóxido y medio de crecimiento) a las células a 12,5 μl/pocillo, de un modo tal que la concentración de ensayo final fuera ≤ 50 nM.

3. Se añadieron 12,5 μl del virus indicador infeccioso de ronda única en Medio Eagle Modificado por Dulbecco a las células y el compuesto en la placa con una multiplicidad de infección (MOI) aproximada de 0,01, dando como resultado un volumen final de 50 μl por pocillo.

25 4. Se incubaron las células infectadas por el virus a 37 grados Celsius, en una incubadora de CO₂, y se cosecharon 72 h después de la infección.

5. La infección viral se controló por medición de la expresión de luciferasa en las células infectadas usando un kit de ensayo de gen indicador de luciferasa (Steady-Glo, Promega, Madison, WI) como se describe por el fabricante. A continuación, la actividad de luciferasa se cuantificó por medición de la luminiscencia usando un Lector de Placas EnVision Multilabel (PerkinElmer, Waltham, MA).

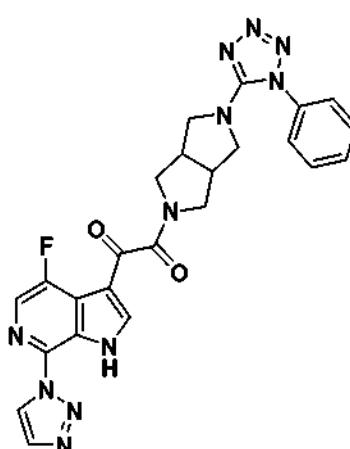
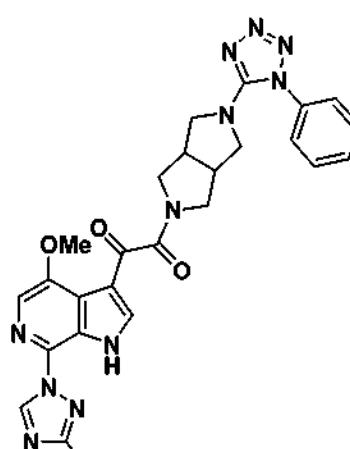
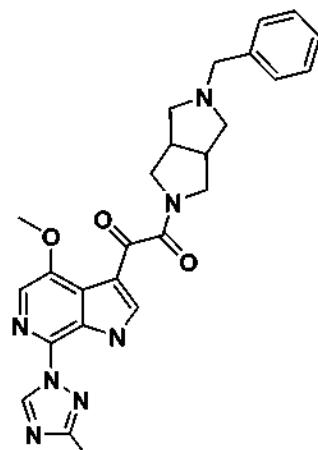
30 6. Se calculó el porcentaje de inhibición para cada compuesto por cuantificación del nivel de la expresión de luciferasa en las células infectadas en presencia de cada compuesto como el porcentaje de la observada para las células infectadas en ausencia de compuesto y restando tal valor determinado de 100.

35 7. El valor de CE₅₀ proporciona un procedimiento para comparar la potencia antiviral de los compuestos de la presente divulgación. Se calculó la concentración eficaz para un cincuenta por ciento de inhibición (CE₅₀) con el software de ajuste de curva Xlfit de Microsoft Excel. Para cada compuesto, las curvas se generaron a partir del porcentaje de inhibición calculado para 10 concentraciones diferentes mediante el uso de un modelo logístico de cuatro parámetros (modelo 205). Los datos de CE₅₀ para los compuestos se muestran en la Tabla 2. La Tabla 1 es la clave para los datos de la Tabla 2.

40 **Tabla 1. Clave de datos biológicos para CE₅₀**

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

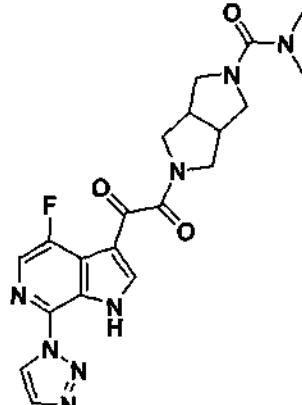
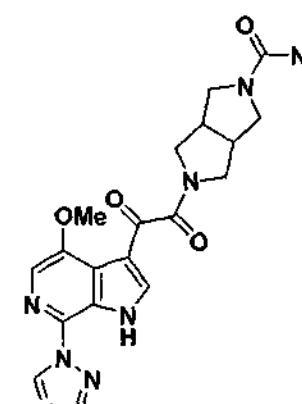
Tabla 2

Comp. número	Estructura	<u>CE₅₀</u> Grupo de la Tabla 1
1001		A
1002		1,41 nM A
2001		A

(continuación)

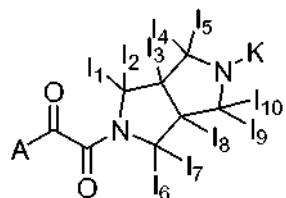
Comp. número	Estructura	CE_{50} Grupo de la Tabla 1
2003		B
2005		A
2006		0,68 nM A

(continuación)

Comp. número	Estructura	CE_{50} Grupo de la Tabla 1
3001		A
3002		A

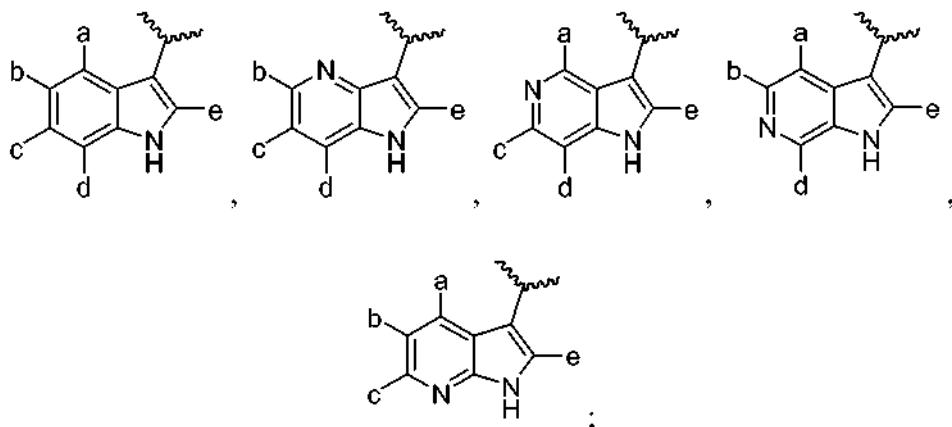
REIVINDICACIONES

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



I

en la que A se selecciona entre el grupo que consiste en:



5

en las que

a, b, c, d y e se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, COOR^{56} , XR^{57} , NA^1A^2 , C(O)R^7 , $\text{C(O)NR}^{55}\text{R}^{56}$, B, Q, y E;

10 B se selecciona entre el grupo que consiste en $-\text{C}(=\text{NR}^{46})(\text{R}^{47})$, $\text{C(O)NR}^{40}\text{R}^{41}$, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, $\text{S(O)}_2\text{R}^8$, $\text{S(O)}_2\text{NR}^{40}\text{R}^{41}$, C(O)R^7 , XR^{8a} , alquil ($\text{C}_{1-6}\text{NR}^{40}\text{R}^{41}$), alquil ($\text{C}_{1-6}\text{COOR}^{8b}$); en la que dichos arilo, heteroarilo, y heteroalicíclico están opcionalmente sustituidos con de 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 heteroalicíclico es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros que puede contener de 1 a 2 heteroátomos en el esqueleto del anillo y que puede estar condensado con un anillo de benceno o piridina;

15 Q se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C_{1-6}) y alquenilo (C_{2-6}); en la que dichos alquilo (C_{1-6}) y alquenilo (C_{2-6}) están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en $\text{C(O)NR}^{55}\text{R}^{56}$, hidroxi, ciano y XR^{57} ;

20 E se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C_{1-6}) y alquenilo (C_{2-6}); en la que dichos alquilo (C_{1-6}) y alquenilo (C_{2-6}) están independiente y opcionalmente sustituidos con un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, heteroarilo, SMe , SPh , $-\text{C(O)NR}^{56}\text{R}^{57}$, C(O)R^{57} , $\text{SO}_2\text{alquilo}$ (C_{1-6}) y SO_2Ph ; en la que heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos;

25 F se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi (C_{1-6}), ariloxi, tioalcoxi (C_{1-6}), ciano, halógeno, nitro, $-\text{C(O)R}^{57}$, bencilo, $-\text{NR}^{42}\text{C(O)-alquilo}$ (C_{1-6}), $-\text{NR}^{42}\text{C(O)-cicloalquilo}$ (C_{3-6}), $-\text{NR}^{42}\text{C(O)-arilo}$, $-\text{NR}^{42}\text{C(O)-heteroarilo}$, $-\text{NR}^{42}\text{C(O)-heteroalicíclico}$, una N-lactama cíclica de 4, 5 o 6 miembros en el anillo, $-\text{NR}^{42}\text{S(O)}_2\text{-alquilo}$ (C_{1-6}), $-\text{NR}^{42}\text{S(O)}_2\text{-cicloalquilo}$ (C_{3-6}), $-\text{NR}^{42}\text{S(O)}_2\text{-arilo}$, $-\text{NR}^{42}\text{S(O)}_2\text{-heteroarilo}$, $-\text{NR}^{42}\text{S(O)}_2\text{-heteroalicíclico}$, $\text{S(O)}_2\text{alquilo}$ (C_{1-6}), $\text{S(O)}_2\text{arilo}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{42}\text{R}^{43}$, $\text{NR}^{42}\text{R}^{43}$, alquil ($\text{C}_{1-6}\text{C(O)NR}^{42}\text{R}^{43}$, $\text{C(O)NR}^{42}\text{R}^{43}$, $\text{NHC(O)NR}^{42}\text{R}^{43}$, $\text{OC(O)NR}^{42}\text{R}^{43}$, NHC(O)OR^{54} , alquil ($\text{C}_{1-6}\text{NR}^{42}\text{R}^{43}$, COOR^{54} , y alquil ($\text{C}_{1-6}\text{COOR}^{54}$); en la que dichos alquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, alcoxi (C_{1-6}), 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; heteroalicíclico

35

se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina, y morfolina;

5 G se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi, ciano, halógeno, nitrógeno, -C(O)R⁵⁷, bencilo, -NR⁴⁸C(O)-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴⁸C(O)-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴⁸C(O)-arilo, -NR⁴⁸C(O)-heteroarilo, -NR⁴⁸C(O)-heteroalicíclico, una N-lactama cíclica de 4, 5 o 6 miembros en el anillo, -NR⁴⁸S(O)₂-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴⁸S(O)₂-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴⁸S(O)₂-arilo, -NR⁴⁸S(O)₂-heteroarilo, -NR⁴⁸S(O)₂-heteroalicíclico, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, NR⁴⁸R⁴⁹, alquil (C₁₋₆)C(O)NR⁴⁸R⁴⁹, C(O)NR⁴⁸R⁴⁹, NHC(O)NR⁴⁸R⁴⁹, OC(O)NR⁴⁸R⁴⁹, NHC(O)OR⁵⁴, alquil (C₁₋₆)NR⁴⁸R⁴⁹, COOR⁵⁴, y 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; heteroalicíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina, y morfolina;

10 R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, y heteroalicíclico; en la que dichos arilo, heteroarilo, y heteroalicíclico están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes o con de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F;

15 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 monocíclicos y hasta 10 átomos en un sistema bicíclico, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; en la que heteroalicíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina, y morfolina;

20 R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), alquenilo (C₂₋₆), cicloalquenilo (C₃₋₇), alquinilo (C₂₋₆), arilo, heteroarilo, y heteroalicíclico; en la que dichos alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), alquenilo (C₂₋₆), cicloalquenilo (C₃₋₇), alquinilo (C₂₋₆), arilo, heteroarilo, y heteroalicíclico 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, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitrógeno, tiol, tioéster, 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 que éter, peróxido, tioéster, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicos o cíclicos; heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, y pirimidinilo;

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

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

35 X se selecciona entre el 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 de uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F o grupos funcionales diferentes: alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitrógeno, tiol, tioéster, 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 que éter, peróxido, tioéster, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicos o cíclicos; heteroarilo se selecciona entre el 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 heteroalicíclico; o R⁴⁰ y R⁴¹ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, 4-NMe piperazina, piperidina, azepina, y morfolina; y en la que dichos arilo, heteroarilo, y heteroalicíclico están opcionalmente sustituidos con de 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; heteroalicíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, 4-NMe piperazina, piperidina, azepina, y morfolina; y en la que dichos alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo y heteroalicíclico; o R⁴² y R⁴³ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, 4-NMe piperazina, piperidina, azepina, y morfolina; con la condición de que cuando B es C(O)NR⁴⁰R⁴¹, al menos uno de R⁴⁰ y R⁴¹ no se selecciona entre los grupos (a) o (b);

40 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 heteroalicíclico; o R⁴² y R⁴³ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, 4-NMe piperazina, piperidina, azepina, y morfolina; y en la que dichos alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, y heteroalicíclico están opcionalmente sustituidos con de 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, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitrógeno, tiol, tioéster, 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 que éter, peróxido, tioéster, amina secundaria,

45

50

55

60

65

5 amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicos o cíclicos; heteroarilo se selecciona entre el 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; heteroalicíclico es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina, y morfolina;

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

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

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

20 R⁵⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), y bencilo; en la que cada uno de dichos alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇) y bencilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, 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 iguales o diferentes, entre los que éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicos o cíclicos; heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, y pirimidinilo

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

R⁵⁴ es alquilo (C₁₋₆);

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

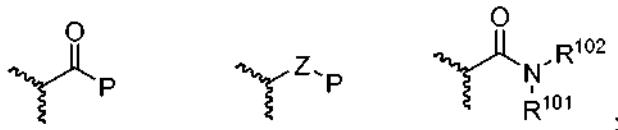
R⁵⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), arilo, heteroarilo; y

35 A¹ y A² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), arilo, heteroarilo, SO₂D¹, SO₂ND²D³ COD⁴, COCOD⁴, COOD⁴, COND⁵D⁶, COCOND⁵D⁶, COCOOD⁴, C(=ND⁷)D⁸, C(=ND⁹)ND¹⁰D¹¹;

40 A¹ y A² pueden no estar nunca conectados entre sí, o pueden unirse conjuntamente para formar una estructura de anillos;

45 D¹, D², D³, D⁴, D⁵, D⁶, D⁷, D⁸, D⁹, D¹⁰, y D¹¹ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-C₅₀}, cicloalquilo C_{3-C₅₀}, alquenilo C_{3-C₅₀}, cicloalquenilo C_{4-C₅₀}, fenilo, heteroarilo, amida C_{3-C₅₀} y éter C_{3-C₅₀}; heteroarilo se selecciona entre el 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 alquenilo C_{3-C₂₀} o el triple enlace carbono-carbono de dicho alquinilo C_{3-C₂₀} no son el punto de unión al nitrógeno al que D², D³, D⁵, D⁶, D⁷, D⁹, D¹⁰ y D¹¹ están unidos; en la que dicho alquilo C_{1-C₅₀}, cicloalquilo C_{3-C₅₀}, alquenilo C_{3-C₅₀}, cicloalquenilo C_{4-C₅₀}, arilo, fenilo, heteroarilo, amida C_{3-C₅₀} y éter C_{3-C₅₀} está opcionalmente sustituido con de una a tres de las siguientes funcionalidades iguales o diferentes: alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, 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 las que éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicas o cíclicas;

45 K se selecciona entre el grupo de



50 P se selecciona entre Ar o J;

55 Ar se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en la que dichos fenilo y heteroarilo están cada uno independiente y opcionalmente sustituidos con de uno a tres miembros iguales o diferentes seleccionados entre el grupo Ar-I; y heteroarilo se selecciona entre el 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 Ar-I se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, oxima e hidrazina, entre los que éter, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina,

oxima, hidrazina pueden ser acílicos o cílicos; en la que dicho alquilo (C₁₋₆), alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆) está opcionalmente sustituido con de una a tres de las siguientes funcionalidades iguales o diferentes: alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxi, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, oxima e hidrazina, entre las que éter, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acílicas o cílicas;

5 J se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-C₃₀}, cicloalquilo C_{3-C₃₀}, bicicloalquilo C_{4-C₃₀}, tricicloalquilo C_{5-C₃₀}, tetracicloalquilo C_{6-C₃₀}, alquenilo C_{3-C₃₀}, cicloalquenilo C_{4-C₃₀}, bicicloalquenilo C_{5-C₃₀}, tricicloalquenilo C_{7-C₃₀}, tetracicloalquilo C_{9-C₃₀}, fenilo, arilo, heteroarilo, amida C_{1-C₃₀}, amida cíclica C_{3-C₃₀}, amina C_{1-C₃₀}, amina cíclica C_{3-C₃₀}, éster C_{2-C₃₀}, éster cíclico C_{3-C₃₀}, éter C_{2-C₃₀}, éter cíclico C_{3-C₃₀}, sulfonamida C_{1-C₃₀}, sulfonamida cíclica C_{3-C₃₀}, sulfona C_{2-C₃₀}, sulfona cíclica C_{3-C₃₀}, sulfamida C_{2-C₃₀}, sulfamida cíclica C_{3-C₃₀}, acil sulfamida C_{2-C₃₀}, acil sulfamida C_{3-C₃₀}, urea C_{2-C₃₀}, urea cíclica C_{3-C₃₀}, amidina C_{2-C₃₀}, amidina cíclica C_{3-C₃₀}, guanidina C_{2-C₃₀}, y guanidina cíclica C_{3-C₃₀}; arilo o heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzoazoxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tetrazinilo, triazinilo, triazolilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, azaindazolilo, benzoisoxazolilo, azabenzoisoxazolilo, benzoisotiazol, azabenzotiazolilo; en la que dicho alquilo C_{1-C₃₀}, cicloalquilo C_{3-C₃₀}, bicicloalquilo C_{4-C₃₀}, tricicloalquilo C_{5-C₃₀}, tetracicloalquilo C_{6-C₃₀}, alquenilo C_{3-C₃₀}, cicloalquenilo C_{4-C₃₀}, bicicloalquenilo C_{5-C₃₀}, tricicloalquenilo C_{7-C₃₀}, tetracicloalquilo C_{9-C₃₀}, fenilo, arilo, heteroarilo, amida C_{1-C₃₀}, amida cíclica C_{3-C₃₀}, amina C_{1-C₃₀}, amina cíclica C_{3-C₃₀}, éster C_{2-C₃₀}, éster cíclico C_{3-C₃₀}, éter C_{2-C₃₀}, éter cíclico C_{3-C₃₀}, sulfonamida C_{1-C₃₀}, sulfonamida cíclica C_{3-C₃₀}, sulfona C_{2-C₃₀}, sulfona cíclica C_{3-C₃₀}, sulfamida C_{2-C₃₀}, sulfamida cíclica C_{3-C₃₀}, acil sulfamida C_{2-C₃₀}, acil sulfamida C_{3-C₃₀}, urea C_{2-C₃₀}, urea cíclica C_{3-C₃₀}, amidina C_{2-C₃₀}, amidina cíclica C_{3-C₃₀}, guanidina C_{2-C₃₀}, y guanidina cíclica C_{3-C₃₀} está opcionalmente sustituido con de una a tres de las siguientes funcionalidades iguales o diferentes: alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxi, 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, y peróxido, entre las que éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acílicas o cílicas;

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

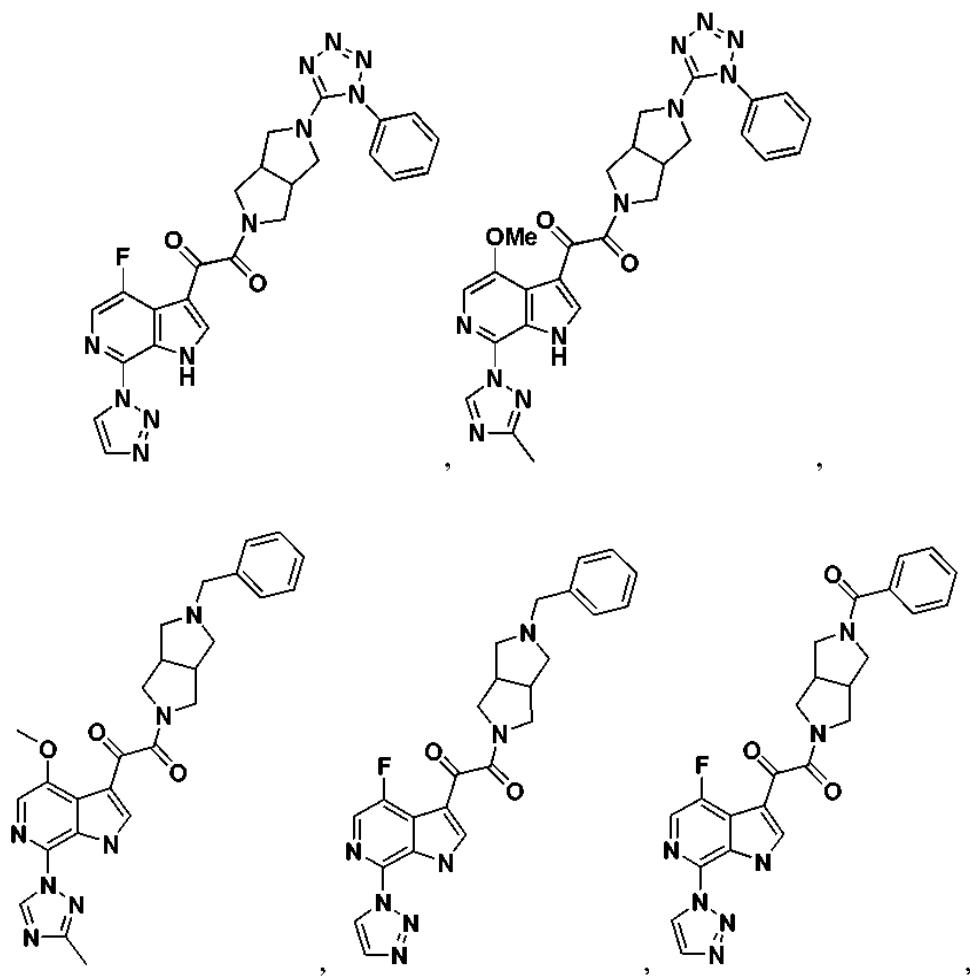
15 35 I₁, I₂, I₃, I₄, I₅, I₆, I₇, I₈, I₉, e I₁₀ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), alquenilo (C₂₋₆), cicloalquenilo (C₄₋₆), alquinilo (C₂₋₆), CR⁸¹R⁸²OR⁸³, COR⁸⁴, COOR⁸⁵, o CONR⁸⁶R⁸⁷; en la que cada uno de dichos alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxi, 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 iguales o diferentes, entre los que éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acílicas o cílicas; heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, y pirimidinilo;

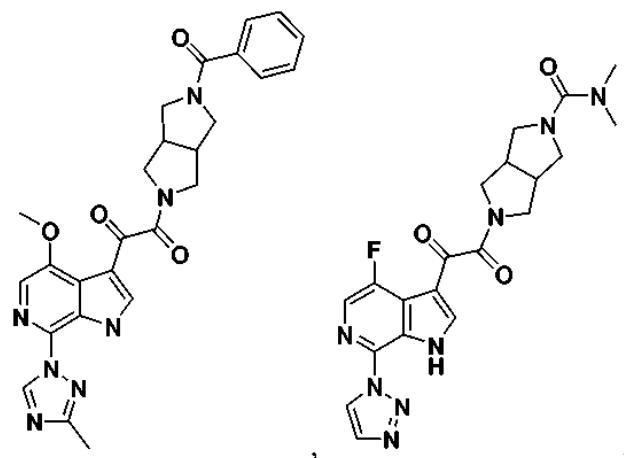
20 40 R⁸¹, R⁸², R⁸³, R⁸⁴, R⁸⁵, R⁸⁶, y R⁸⁷ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), alquenilo (C₂₋₆), cicloalquenilo (C₄₋₆), alquinilo (C₂₋₆); y en la que R¹⁰¹ y R¹⁰² se seleccionan entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-C₃₀}, cicloalquilo C_{3-C₃₀}, bicicloalquilo C_{4-C₃₀}, tricicloalquilo C_{5-C₃₀}, tetracicloalquilo C_{6-C₃₀}, alquenilo C_{3-C₃₀}, cicloalquenilo C_{4-C₃₀}, bicicloalquenilo C_{5-C₃₀}, tricicloalquenilo C_{7-C₃₀}, tetracicloalquilo C_{9-C₃₀}, fenilo, arilo, heteroarilo, amida C_{1-C₃₀}, amida cíclica C_{3-C₃₀}, amina C_{1-C₃₀}, amina cíclica C_{3-C₃₀}, éster C_{2-C₃₀}, éster cíclico C_{3-C₃₀}, éter C_{2-C₃₀}, éter cíclico C_{3-C₃₀}, sulfonamida C_{1-C₃₀}, sulfonamida cíclica C_{3-C₃₀}, sulfona C_{2-C₃₀}, sulfona cíclica C_{3-C₃₀}, sulfamida C_{2-C₃₀}, sulfamida cíclica C_{3-C₃₀}, acil sulfamida C_{2-C₃₀}, acil sulfamida C_{3-C₃₀}, urea C_{2-C₃₀}, urea cíclica C_{3-C₃₀}, amidina C_{2-C₃₀}, amidina cíclica C_{3-C₃₀}, guanidina C_{2-C₃₀}, y guanidina cíclica C_{3-C₃₀}; arilo o heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzoazoxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tetrazinilo, triazinilo, triazolilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, azaindazolilo, benzoisoxazolilo, azabenzoisoxazolilo, benzoisotiazol, azabenzotiazolilo; en la que dicho alquilo C_{1-C₃₀}, cicloalquilo C_{3-C₃₀}, alquenilo C_{3-C₃₀}, cicloalquenilo C_{4-C₃₀}, bicicloalquenilo C_{5-C₃₀}, tricicloalquilo C_{5-C₃₀}, tetracicloalquilo C_{6-C₃₀}, alquenilo C_{3-C₃₀}, cicloalquenilo C_{4-C₃₀}, bicicloalquenilo C_{5-C₃₀}, tricicloalquenilo C_{7-C₃₀}, tetracicloalquilo C_{9-C₃₀}, fenilo, arilo, heteroarilo, amida C_{1-C₃₀}, amida cíclica C_{3-C₃₀}, sulfonamida C_{1-C₃₀}, sulfonamida cíclica C_{3-C₃₀}, sulfona C_{2-C₃₀}, sulfona cíclica C_{3-C₃₀}, sulfamida C_{2-C₃₀}, sulfamida cíclica C_{3-C₃₀}, acil sulfamida C_{2-C₃₀}, acil sulfamida C_{3-C₃₀}, urea C_{2-C₃₀}, urea cíclica C_{3-C₃₀}, amidina C_{2-C₃₀}, amidina cíclica C_{3-C₃₀}, guanidina C_{2-C₃₀}, y guanidina cíclica C_{3-C₃₀};

25 30 35 40 45 50 55 60 65

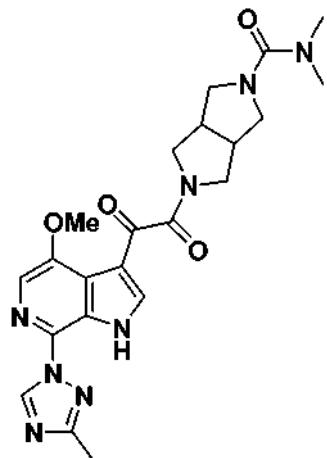
5 amina C₁-C₃₀, amina cíclica C₃-C₃₀, éster C₂-C₃₀, éster cíclico C₃-C₃₀, éter C₂-C₃₀, éter cíclico C₃-C₃₀, sulfonamida C₁-C₃₀, sulfonamida cíclica C₃-C₃₀, sulfona C₂-C₃₀, sulfona cíclica C₃-C₃₀, sulfamida C₂-C₃₀, sulfamida cíclica C₃-C₃₀, acil sulfamida C₂-C₃₀, acil sulfamida C₃-C₃₀, urea C₂-C₃₀, urea cíclica C₃-C₃₀, amidina C₂-C₃₀, amidina cíclica C₃-C₃₀, guanidina C₂-C₃₀, y guanidina cíclica C₃-C₃₀ está opcionalmente sustituido con de una a tres de las 10 siguientes funcionalidades iguales o diferentes: alquilo (C₁-6), cicloalquilo (C₃-6), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxi, 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, y peróxido, entre las que éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicas o cíclicas.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre:



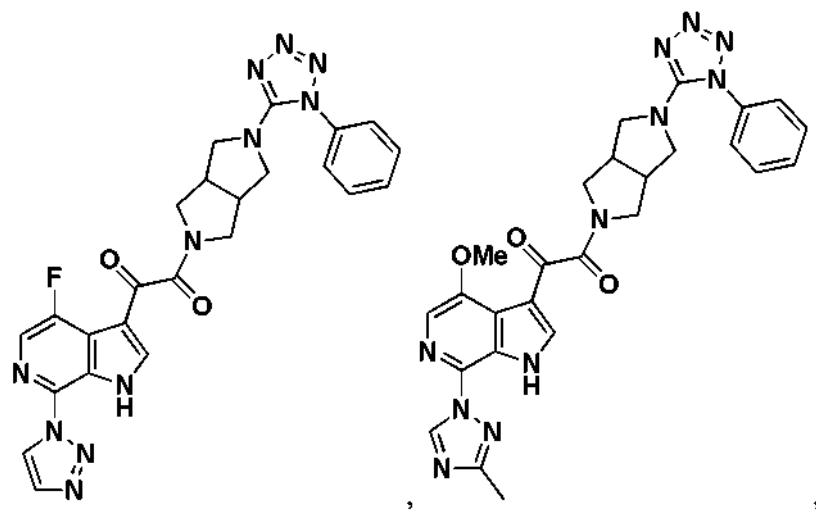


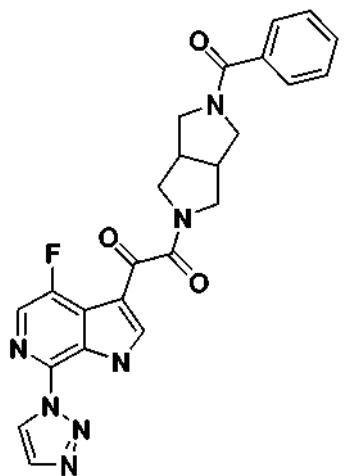
y



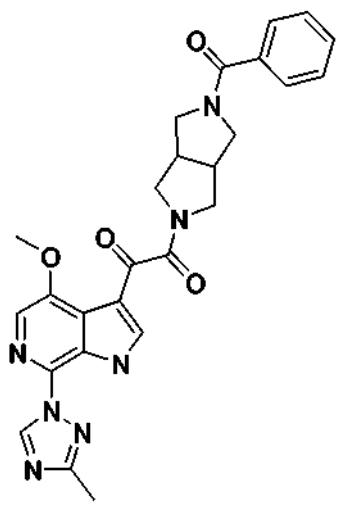
incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que se selecciona entre:





y



incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 4. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz antiviral de uno o más de los compuestos de Fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, junto con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
5. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en terapia.
6. Un compuesto de Fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de un mamífero infectado por VIH.
- 10