

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 432**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.08.2013 PCT/US2013/053901**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.02.2014 WO2014025852**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2013 E 13748451 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 2895472**

54 Título: **Derivados de alquenos tricíclicos como inhibidores de la unión del VIH**

30 Prioridad:

09.08.2012 US 201261681329 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.06.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WANG, TAO;
KADOW, JOHN F.;
MEANWELL, NICHOLAS A.;
ZHANG, ZHONGXING;
YIN, ZHIWEI;
RUEDIGER, EDWARD H.;
JAMES, CLINT A. y
DEON, DANIEL H.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 616 432 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de alquenos tricíclicos como inhibidores de la unión del VIH

Campo de la invención

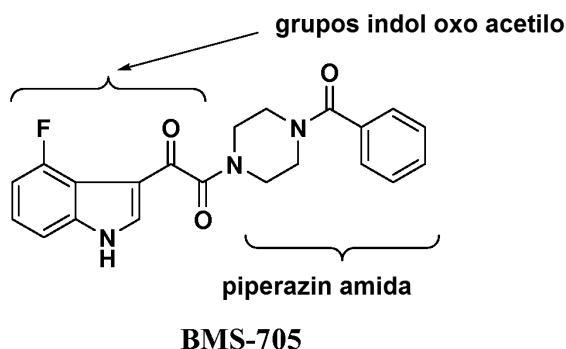
5 La presente invención proporciona compuestos que tienen propiedades farmacológicas y que influyen en la biología, sus composiciones farmacéuticas y uso. En particular, la invención en el presente documento se refiere a derivados de alquenos tricíclicos como inhibidores de la unión del VIH que poseen una actividad antiviral única, así como a procedimientos para la preparación de estos compuestos y a composiciones que contienen estos compuestos.

Antecedentes de la invención

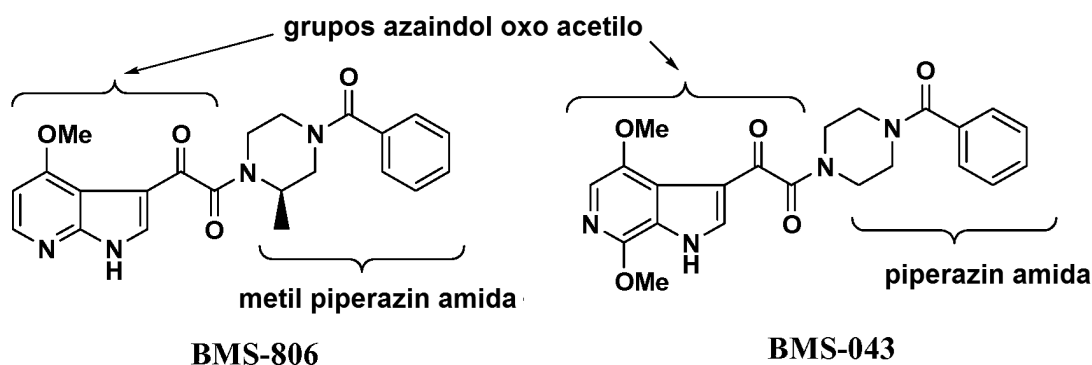
10 La infección por VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana 1) continúa siendo un problema médico de gran importancia, con una estimación de 45-50 millones de personas infectadas en el mundo al final del 2010. El número de casos de VIH y SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) ha aumentado rápidamente. En 2005, se notificaron aproximadamente 5,0 millones de nuevas infecciones y 3,1 millones de personas murieron de SIDA. Los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento del VIH incluyen los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (TI) zidovudina (o AZT o RETROVIR®), didanosina (o VIDEX®), estavudina (o ZERIT®), lamivudina (o 3TC o EPIVIR®), zalcitabina (o DDC o VIHID®), succinato de abacavir (o ZIAGEN®), sal de disoproxil fumarato de tenofovir (o VIREAD®), emtricitabina (o FTC - EMTRIVA®); inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa: nevirapina (o VIRAMUNE®), delavirdina (o RESCRIPTOR®), efavirenz (o SUSTIVA®), etravirina (INTELENCE®) y rilpivirina (EDURANT®) e inhibidores peptidomiméticos de proteasa o formulaciones aprobadas: saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, KALETRA® (lopinavir y Ritonavir), darunavir, atazanavir (REYATAZ®) y tipranavir (APTIVUS®) e inhibidores de la integrasa tales como raltegravir (ISENTRESS®) e inhibidores de la entrada tales como enfuvirtida (T-20) (FUZEON®) y maraviroc (SELZENTRY®). También se han aprobado varias combinaciones de pastillas individuales, que incluyen COMBIVIR® (contiene lamivudina y zidovudina), TRIZIVIR® (contiene abacavir, zidovudina y lamivudina), EPZICOM® (contiene abacavir y lamivudina), TRUVADA® (contiene disoproxil fumarato de tenofovir y emtricitabina), ATRIPLA® (contiene efavirenz, emtricitabina y disoproxil fumarato de tenofovir) y COMPLERA® (contiene emtricitabina, rilpivirina y disoproxil fumarato de tenofovir).

30 Cada uno de estos fármacos puede evitar solo transitoriamente la replicación viral si se utiliza solo. Sin embargo, cuando se utilizan en combinación, estos fármacos tienen un profundo efecto sobre la viremia y la progresión de la enfermedad. De hecho, se han documentado reducciones significativas en las tasas de mortalidad entre los pacientes con SIDA como consecuencia de la aplicación generalizada de la terapia de combinación. Sin embargo, a pesar de estos resultados impresionantes, las terapias de combinación de fármacos pueden fracasar en el 30 al 50 % de los pacientes en última instancia. La insuficiente potencia del fármaco, la no observancia del tratamiento, la penetración tisular restringida y las limitaciones específicas de fármaco dentro de ciertos tipos celulares (por ejemplo, la mayoría de los análogos de nucleósidos no pueden ser fosforilados en las células en reposo) pueden explicar la supresión incompleta de los virus sensibles. Además, la alta tasa de replicación y la rápida renovación del VIH-1 combinadas con la incorporación frecuente de mutaciones, conduce a la aparición de variantes resistentes a fármacos y de fracasos del tratamiento cuando están presentes concentraciones subóptimas de fármaco. Por tanto, se necesitan nuevos agentes anti-VIH que presenten patrones de resistencia distintos y una farmacocinética así como perfiles de seguridad favorables, para proporcionar más opciones de tratamiento. Los inhibidores de la fusión del VIH mejorados y los antagonistas de los correceptores de entrada del VIH son dos ejemplos de nuevas clases de agentes anti-VIH que están siendo estudiadas adicionalmente por un número de investigadores.

45 Los inhibidores de la unión del VIH son una nueva subclase de compuestos antivirales que se unen a la glicoproteína de superficie del VIH, gp120, e interfieren con la interacción entre la proteína de superficie gp120 y el receptor CD4 de la célula hospedadora. Por tanto, impiden que el VIH se una al linfocito T CD4 humano y bloquean la replicación del VIH en la primera etapa del ciclo de vida del VIH. Las propiedades de los inhibidores de la unión del VIH se han mejorado en un esfuerzo por obtener compuestos con una utilidad y una eficacia maximizadas como agentes antivirales. Una divulgación que describe indoles cuya estructura, que se muestra a continuación para BMS-705, es representativa, se ha desvelado en el documento US 6.469.006 (derivados de indoloxoacetil piperazina antivirales).



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



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

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

- 10 En un esfuerzo por obtener compuestos anti-VIH mejorados, publicaciones posteriores describieron, en parte, patrones de sustitución modificados en los indoles y azaindoles. Los ejemplos de dichos esfuerzos incluyen: (1) nuevos derivados de piperazina indoloxoacética sustituida, (2) derivados de piperaziniloxoacetilindol sustituido y (3) derivados de piperazina azaindoloxoacética sustituida.

- 15 El reemplazo de estos grupos con otros hidrocarburos heteroaromáticos o heteroaromáticos sustituidos o bicíclicos también ha demostrado ser factible. Los ejemplos incluyen: (1) derivados de amidopiperazina de indol, azaindol y grupos heterocíclicos relacionados; (2) derivados de biciclo [4.4.0] antivirales; y (3) derivados de diazaindol.

También se han descrito en la técnica unos pocos reemplazos selectos para la porción piperazin amida de las moléculas y entre estos ejemplos están (1) algunos piperidin alquenos; (2) algunas pirrolidin amidas; (3) algunas N-aril o heteroaril piperazinas; (4) algunas piperazinil ureas; y (5) algunos compuestos que contienen carbolina.

- 20 En el documento WO 95/10516 se describen compuestos de amida y urea tricíclicos para la inhibición del crecimiento celular anormal. Se desvela un procedimiento o procedimientos para la preparación de profármacos para esta clase de compuestos en *Prodrugs of Piperazine and Substituted Piperidine Antiviral Agents* (Ueda y col., Patente de los EE.UU. N.º 7.745.625 o documento WO 2005/090367).

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

Varias solicitudes de patente publicadas describen estudios de combinación con inhibidores de piperazin benzamida, por ejemplo, la Publicación de los EE.UU. N.º 2005/0215543 (WO 2005/102391), la Publicación de los EE.UU. N.º 2005/0215544 (WO 2005/102328) y la Patente de los EE.UU. N.º 7.776.863 (WO 2005/102392), la Publicación de los EE.UU. N.º US 2004/18692 A1.

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

Las solicitudes de patente publicadas WO 2005/016344 y WO 2005/121094 también describen derivados de piperazina que son inhibidores del VIH. Otras referencias en el área de la unión del VIH incluyen las Patentes de los EE.UU. N.º 7.851.476, 7.396.830, 7.504.399, 7.348.337 y 7.354.924 y el documento WO 2007/103456. Una referencia bibliográfica es *J. Med. Chem.*, 50:6535 (2007).

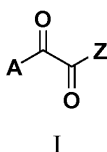
- 5 Por tanto, lo que se necesita en la técnica son nuevos compuestos inhibidores de la unión del VIH y composiciones de los mismos, que sean eficaces contra la infección por VIH.

10 Son de particular interés nuevos derivados de alquenos tricíclicos como compuestos inhibidores de la unión del VIH, que se describen en el presente documento. Los compuestos de la presente invención son derivados de alquenos tricíclicos, que se cree que son estructuralmente distintos de los inhibidores de la unión del VIH de piperazin aril amida establecidos en la bibliografía existente.

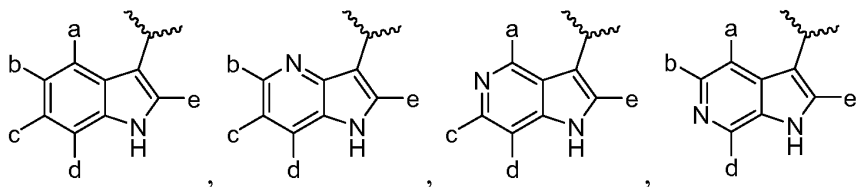
Sumario de la invención

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

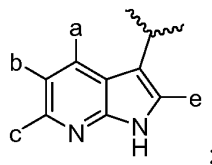
Una realización de la presente invención se refiere a uno o más compuestos de Fórmula I, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



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



y



en las que

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

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

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

E se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇) y alqueno (C₂₋₆); en el que dichos alquilo (C₁₋₆) y alqueno (C₂₋₆) están, independientemente, opcionalmente sustituidos con un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, heteroarilo, SMe, SPh, -C(O)NR⁵⁶R⁵⁷, C(O)R⁵⁷, SO₂-alquilo (C₁₋₆) y SO₂Ph; en el que heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos;

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

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

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

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

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

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

R^{8b} se selecciona 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;

R⁴⁰ y R⁴¹ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en (a) hidrógeno; (b) alquilo (C₁₋₆) o cicloalquilo (C₃₋₇) sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F o diferentes grupos funcionales: alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acil sulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido

5 fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los cuales éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicos o cíclicos; heteroarilo se selecciona 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 heteroalíclico; 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 los que dicho arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F; en los que para R⁴⁰ y R⁴¹ arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahydropirano, azepina y morfolina; a 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);

15 R⁴² y R⁴³ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), alilo, alcoxi (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo y heteroalíclico; o R⁴² y R⁴³ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, 4-NMe piperazina, piperidina, azepina y morfolina; y en los que dichos alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G o diferentes grupos funcionales: alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acil sulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los cuales éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicos o cíclicos; heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo; en los que para R⁴² y R⁴³ arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahydropirano, azepina y morfolina;

20 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);

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

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

40 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

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

A¹ y A² pueden ya sea nunca conectarse entre sí o unirse para formar una estructura de anillo;

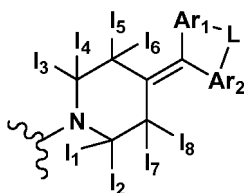
55 D¹, D², D³, D⁴, D⁵, D⁶, D⁷, D⁸, D⁹, D¹⁰ y D¹¹ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₅₀, cicloalquilo C₃-C₅₀, alqueno C₃-C₅₀, cicloalqueno C₄-C₅₀, fenilo, heteroarilo, amida C₃-C₅₀ y éter C₃-C₅₀; heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo,

tetrazolilo, tetrazinilo, triazinilo y triazolilo; a condición de que los átomos de carbono que comprenden el doble enlace carbono-carbono de dicho alqueno C₃-C₂₀ o el triple enlace carbono-carbono de dicho alquino C₃-C₂₀ no sean el punto de unión con el nitrógeno al que se unen D², D³, D⁵, D⁶, D⁷, D⁹, D¹⁰ y D¹¹; en los que dichos alquilo C₁-C₅₀, cicloalquilo C₃-C₅₀, alqueno C₃-C₅₀, cicloalqueno C₄-C₅₀, arilo, fenilo, heteroarilo, amida C₃-C₅₀ y éter C₃-C₅₀ están opcionalmente sustituidos con uno a tres de las siguientes funcionalidades, iguales o diferentes:

5 alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acil sulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido y esteroides, entre los cuales éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicos o cíclicos;

10

Z es:



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

20

25 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), alqueno (C₂₋₆), cicloalqueno (C₄₋₆), alquino (C₂₋₆);

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

30 B¹ y B² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi, tioalcoxi (C₁₋₆), ciano, halógeno, nitro, -C(O)R⁵⁷, bencilo, -NR⁴²C(O)-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴²C(O)-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴²C(O)-arilo, -NR⁴²C(O)-heteroarilo, -NR⁴²C(O)-heteroalíclico, una N-lactama cíclica de 4, 5 o 6 miembros, -NR⁴²S(O)₂-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴²S(O)₂-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴²S(O)₂-arilo, -NR⁴²S(O)₂-heteroarilo, -NR⁴²S(O)₂-heteroalíclicos, S(O)₂-alquilo (C₁₋₆), S(O)₂-arilo, -S(O)₂-NR⁴²R⁴³, NR⁴²R⁴², alquil (C₁₋₆)-C(O)NR⁴²R⁴³, C(O)NR⁴²R⁴³, NHC(O)NR⁴²R⁴³, OC(O)NR⁴²R⁴³, NHC(O)OR⁵⁴, alquil (C₁₋₆)-NR⁴²R⁴³, COOR⁵⁴ y alquil (C₁₋₆)-COOR⁵⁴; en los que dichos alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, alcoxi (C₁₋₆) y ariloxi, están opcionalmente sustituidos con uno a nueve halógenos iguales o diferentes o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G; en los que arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, azequina y morfolina;

35

40

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

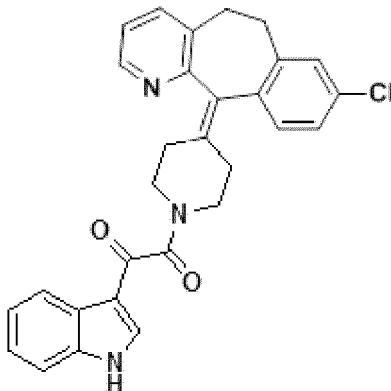
45

el Grupo C se selecciona entre el grupo que consiste en OH, OR⁸, NA¹A², CN, COOR⁸, CONA¹A², SO₂R⁸, SO₂NA¹A², alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆) y el grupo D; y en el que dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas entre el grupo de F, OH, OR⁸, NA¹A², COOR⁸, CONA¹A², SO₂R⁸, SO₂NA¹A²; y

50

el Grupo D se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en el que dichos fenilo y heteroarilo están, independientemente, opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a

tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el Grupo C; 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 y triazolilo que es diferente de



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

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

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

La presente invención se refiere a estos, así como otros fines importantes, que se describen a continuación en el presente documento.

Descripción detallada de las realizaciones

Puesto que los compuestos establecidos en el presente documento pueden poseer centros asimétricos y, por tanto, producirse como mezclas de diastereómeros y enantiómeros, la presente invención incluye las formas diastereoisoméricas y enantioméricas individuales de los compuestos de Fórmula I además de las mezclas de las mismas.

Definiciones

A menos que se establezca lo contrario específicamente en otra parte de la solicitud, pueden utilizarse uno o más de los siguientes términos en el presente documento y tendrán los siguientes significados:

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

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

"Fluoroalquilo C₁₋₄" se refiere a alquilo C₁₋₄ sustituido con F en el que al menos un átomo de H está sustituido con un átomo de F y cada átomo de H puede estar independientemente sustituido con un átomo de F.

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

Un "arilo" o grupo "Ar" se refiere a grupos enteramente de 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. Son ejemplos, sin limitación, de grupos arilo: fenilo, naftalenilo y antraceno. El grupo arilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituidos son preferentemente uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo,

alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxi, tihidroxi, tioariloxi, tiheteroariloxi, tiheteroalícicloxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino y $-NR^xR^y$, en el que R^x y R^y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, carbonilo, C-carboxi, sulfonilo, trihalometilo y, combinados, un anillo heteroalíciclico de cinco o seis miembros.

Como se utiliza en el presente documento, un grupo "heteroarilo" se refiere a un grupo monocíclico o de anillos condensados (es decir, anillos que comparten un par de átomos adyacente) 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 ya sea a un átomo de carbono o nitrógeno dentro del grupo heteroarilo. Ha de señalarse que el término heteroarilo pretende abarcar un N-óxido del heteroarilo parental si un N-óxido de este tipo es químicamente factible como se sabe en la técnica. Son ejemplos, sin limitación, de grupos heteroarilo furilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piranilo, tetrahidropiranilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, carbazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indolilo, isoindolilo, pirazinilo, diazinilo, pirazina, triazinilo, tetrazinilo y tetrazolilo. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituidos son preferentemente uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíciclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxi, tioalcoxi, tihidroxi, tioariloxi, tiheteroariloxi, tiheteroalícicloxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino y $-NR^xR^y$, en el que R^x y R^y son como se han definido anteriormente.

Como se utiliza en el presente documento, un grupo "heteroalíciclico" 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 aquellos que proporcionen disposiciones estables de enlaces y no pretenden abarcar sistemas que no existirían. Los anillos también pueden tener uno o más dobles enlaces. Sin embargo, los anillos no tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Son ejemplos, sin limitación, de grupos heteroalíciclicos azetidino, 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, heteroalíciclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxi, tihidroxi, tioalcoxi, tioariloxi, tiheteroariloxi, tiheteroalícicloxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamiloxi, N-tiocarbamiloxi, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo, sililo, guanilo, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y $-NR^xR^y$, en el que R^x y R^y son como se han definido anteriormente.

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 en el presente documento un intervalo numérico; por ejemplo, "de 1 a 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. Mucho 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, heteroalíciclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxi, tihidroxi, tioalcoxi, tioariloxi, tiheteroariloxi, tiheteroalícicloxi, ciano, halo, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamiloxi, N-tiocarbamiloxi, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo y combinados, un anillo heteroalíciclico de cinco o seis miembros.

Un grupo "cicloalquilo" se refiere a un grupo enteramente de carbono monocíclico o de anillos condensados (es decir, anillos que comparten un par de átomos de carbono adyacente) en el que uno o más anillos no tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Son ejemplos, sin limitación, de grupos cicloalquilo 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, heteroalíciclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxi, tihidroxi, tioalcoxi, tioariloxi, tiheteroariloxi, tiheteroalícicloxi, ciano, halo, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamiloxi, N-tiocarbamiloxi, 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 han definido anteriormente.

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

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

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

- Un grupo "alcoxi" se refiere tanto a un grupo -O-alquilo como a un grupo -O-cicloalquilo como se definen en el presente documento.
- Un grupo "ariloxi" se refiere tanto a un grupo -O-arilo como a un grupo -O-heteroarilo, como se definen en el presente documento.
- 5 Un grupo "heteroariloxi" se refiere a un grupo heteroarilo-O- con heteroarilo como se define en el presente documento.
- Un grupo "heteroalícicloxi" se refiere a un grupo heteroalíclico-O- con heteroalíclico como se define en el presente documento.
- Un grupo "tiohidroxi" se refiere a un grupo -SH.
- 10 Un grupo "tioalcoxi" se refiere tanto a un S-alquilo como a 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.
- 15 Un grupo "tioheteroariloxi" se refiere a un grupo heteroarilo-S- con heteroarilo como se define en el presente documento.
- Un grupo "tioheteroalícicloxi" se refiere a un grupo heteroalíclico-S- con heteroalíclico como se define en el presente documento.
- Un grupo "carbonilo" se refiere a un grupo $-C(=O)-R$ en el que R" se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) y heteroalíclico (unido a través de un carbono del anillo), como se define cada uno en el presente documento.
- 20 Un grupo "aldehído" se refiere a un grupo carbonilo en el que R" es hidrógeno.
- Un grupo "tiocarbonilo" se refiere a un grupo $-C(=S)-R$ con R" como se define en el presente documento.
- Un grupo "ceto" se refiere a un grupo $-CC(=O)C-$ en el que el carbono en uno o ambos lados del $C=O$ pueden ser alquilo, cicloalquilo, arilo o un carbono de un grupo heteroarilo o heteroalíclico.
- 25 Un grupo "trihalometanocarbonilo" se refiere a un grupo $Z_3CC(=O)-$ siendo dicho Z un halógeno.
- Un grupo "C-carboxi" se refiere a un grupo $-C(=O)OR$ ", con R" como se define en el presente documento.
- Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo $R^1C(O)O-$, 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.
- 30 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.
- 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 "sulfino" se refiere a un grupo $-S(=O)-R$ ", siendo R" alquilo (C₁₋₆).
- 35 Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo $-S(=O)_2R$ " siendo R" alquilo (C₁₋₆)
- Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un $-S(=O)_2NR^xR^y$, siendo R^x y R^y independientemente H o alquilo (C₁₋₆).
- Un grupo "N-Sulfonamido" se refiere a un grupo $R^xS(=O)_2NR^y-$, siendo R_x H o alquilo (C₁₋₆).
- Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un grupo $-OC(=O)NR^xR^y$, 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).
- 40 Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $-OC(=S)NR^xR^y$, siendo R^x y R^y independientemente H o alquilo (C₁₋₆).
- 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 -NH₂.

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

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

5 Un grupo "ureido" se refiere a un grupo -NR^xC(=O)NR^yR^z, siendo R^x, R^y y R^z independientemente H o alquilo (C₁₋₆).

Un grupo "guanidino" se refiere a un grupo -R^xNC(=N)NR^yR^z, siendo R^x, R^y y R^z independientemente H o alquilo (C₁₋₆).

Un grupo "guanilo" se refiere a un grupo R^xR^yNC(=N)-, siendo R^x y R^y independientemente H o alquilo (C₁₋₆).

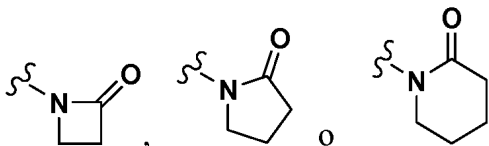
Un grupo "ciano" se refiere a un grupo -CN.

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

Un grupo "fosfonilo" se refiere a un P(=O)(OR^x)₂ siendo R^x alquilo (C₁₋₆).

Un grupo "hidrazino" se refiere a un grupo -NR^xNR^yR^z, siendo R^x, R^y y R^z independientemente H o alquilo (C₁₋₆).

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

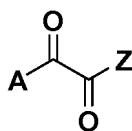


15 Dos grupos R adyacentes cualesquiera pueden combinarse para formar un arilo, cicloalquilo, heteroarilo o anillo heterocíclico adicional condensado con el anillo que lleva inicialmente esos grupos R.

20 Se sabe en la técnica que los átomos de nitrógeno en sistemas heteroarílicos pueden "participar en un doble enlace de anillo heteroarílico" y esto se refiere a la forma de dobles enlaces en las dos estructuras tautoméricas que comprenden los grupos heteroarilo de anillo de cinco miembros. Esto dicta si los nitrógenos pueden estar sustituidos como es bien sabido por los químicos en la técnica. La divulgación y las reivindicaciones de la presente invención se basan en los principios generales conocidos del enlace químico. Se entiende que las reivindicaciones no abarcan estructuras que se sabe que son inestables o no son capaces de existir basándose en la bibliografía.

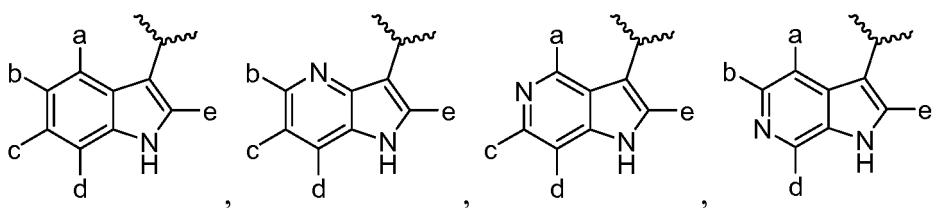
25 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos desvelados en el presente documento están dentro del ámbito de la invención. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" como se utiliza en el presente documento y en las reivindicaciones pretende incluir sales de adición de base atóxicas. Las sales adecuadas incluyen las derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos tales como, sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido sulfínico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido sórbico, ácido aconítico, ácido salicílico, ácido ftálico y similares. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" como se utiliza en el presente documento también pretende incluir sales de grupos ácidos, tales como un carboxilato, con contraiones tales como amonio, sales de metales alcalinos, especialmente de sodio o de potasio, sales de metales alcalinotérreos, en particular calcio o magnesio y sales con bases orgánicas adecuadas tales como alquilaminas inferiores (metilamina, etilamina, ciclohexilamina y similares) o con alquilaminas inferiores sustituidas (por ejemplo, alquilaminas sustituidas con hidroxilo tales como dietanolamina, trietanolamina o tris(hidroximetil) aminometano) o con bases tales como piperidina o morfolina.

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

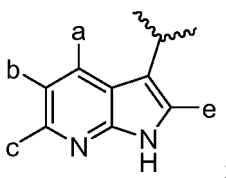


I

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



y



en las que

- 5 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, heteroalíclico, S(O)₂R⁸, S(O)₂NR⁴⁰R⁴¹, C(O)R⁷, XR^{8a}, alquil (C₁₋₆)-NR⁴⁰R⁴¹, alquil (C₁₋₆)-COOR^{8b}; en el que dichos arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F; en el que arilo es naftilo o fenilo sustituido; en el que heteroarilo es un sistema mono o bicíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo para un sistema mono cíclico y hasta 12 átomos en un sistema bicíclico condensado, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; en el que el heteroalíclico es un anillo mono cíclico de 3 a 7 miembros que puede contener de 1 a 2 heteroátomos en la cadena principal del anillo y que puede estar condensado con un anillo de benceno o piridina;
- 10 Q se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇) y alqueno (C₂₋₆); en el que dichos alquilo (C₁₋₆) y alqueno (C₂₋₆) están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en C(O)NR⁵⁵R⁵⁶, hidroxilo, ciano y XR⁵⁷;
- E se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇) y alqueno (C₂₋₆); en el que dichos alquilo (C₁₋₆) y alqueno (C₂₋₆) están, independientemente, opcionalmente sustituidos con un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, heteroarilo, SMe, SPh, -C(O)NR⁵⁶R⁵⁷, C(O)R⁵⁷, SO₂-alquilo (C₁₋₆) y SO₂Ph; en el que heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos;
- 20 F se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi, tioalcoxi (C₁₋₆), ciano, halógeno, nitro, -C(O)R⁵⁷, bencilo, -NR⁴²C(O)-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴²C(O)-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴²C(O)-arilo, -NR⁴²C(O)-heteroarilo, -NR⁴²C(O)-heteroalíclico, una N-lactama cíclica de anillo de 4, 5 o 6 miembros, -NR⁴²S(O)₂-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴²S(O)₂-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴²S(O)₂-arilo, -NR⁴²S(O)₂-heteroarilo, -NR⁴²S(O)₂-heteroalíclico, S(O)₂-alquilo (C₁₋₆), S(O)₂-arilo, -S(O)₂ NR⁴²R⁴³, NR⁴²R⁴³, alquil (C₁₋₆)-C(O)NR⁴²R⁴³, C(O)NR⁴²R⁴³, NHC(O)NR⁴²R⁴³, OC(O)NR⁴²R⁴³, NHC(O)OR⁵⁴, alquil (C₁₋₆)-NR⁴²R⁴³, COOR⁵⁴ y alquil (C₁₋₆)-COOR⁵⁴; en el que dicho alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, alcoxi (C₁₋₆) y ariloxi, están opcionalmente sustituidos con uno a nueve halógenos iguales o diferentes o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G; en el que arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahydropirano, azepina y morfolina;
- 25 G se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi, ciano, halógeno, nitro, -C(O)R⁵⁷, bencilo, -NR⁴⁸C(O)-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴⁸C(O)-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴⁸C(O)-arilo, -NR⁴⁸C(O)-heteroarilo, -NR⁴⁸C(O)-heteroalíclico, una N-lactama cíclica de anillo de 4, 5 o 6 miembros, -NR⁴⁸S(O)₂-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴⁸S(O)₂-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴⁸S(O)₂-arilo, -NR⁴⁸S(O)₂-heteroarilo, -NR⁴⁸S(O)₂-heteroalíclico, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, NR⁴⁸R⁴⁹, alquil (C₁₋₆)-C(O)NR⁴⁸R⁴⁹, C(O)NR⁴⁸R⁴⁹, NHC(O)NR⁴⁸R⁴⁹, OC(O)NR⁴⁸R⁴⁹, NHC(O)OR⁵⁴, alquil (C₁₋₆)-NR⁴⁸R⁴⁹, COOR⁵⁴ y alquil (C₁₋₆)-COOR⁵⁴; en que arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahydropirano, azepina y morfolina;
- 40 R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo y heteroalíclico; en el que dichos arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a
- 45

tres halógenos iguales o diferentes o con de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F;

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

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

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

R^{8b} se selecciona 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;

25 R⁴⁰ y R⁴¹ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en (a) hidrógeno; (b) alquilo (C₁₋₆) o cicloalquilo (C₃₋₇) sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F o diferentes grupos funcionales: alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acil sulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los cuales éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicos o cíclicos; heteroarilo se selecciona 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 heteroalíclico; 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 los que dicho arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F; en los que para R⁴⁰ y R⁴¹ arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina; a 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);

45 R⁴² y R⁴³ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), alilo, alcoxi (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo y heteroalíclico; o R⁴² y R⁴³ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, 4-NMe piperazina, piperidina, azepina y morfolina; y en los que dichos alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G o diferentes grupos funcionales: alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acil sulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los cuales éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicos o cíclicos; heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo; en los que para R⁴² y R⁴³ arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

ES 2 616 432 T3

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;

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

15 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);

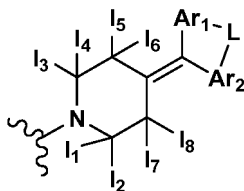
y R⁵⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), arilo, heteroarilo; y

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

A¹ y A² pueden ya sea nunca conectarse entre sí o unirse para formar una estructura de anillo;

25 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 C₁-C₅₀, cicloalquilo C₃-C₅₀, alqueno C₃-C₅₀, cicloalqueno C₄-C₅₀, fenilo, heteroarilo, amida C₃-C₅₀ y éter C₃-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-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tetrazinilo, triazinilo y triazolilo; a condición de que los átomos de carbono que comprenden el doble enlace carbono-carbono de dicho alqueno C₃-C₂₀ o el triple enlace carbono-carbono de dicho alquino C₃-C₂₀ no sean el punto de unión con el nitrógeno al que se unen D², D³, D⁵, D⁶, D⁷, D⁹, D¹⁰ y D¹¹; en los que dichos alquilo C₁-C₅₀, cicloalquilo C₃-C₅₀, alqueno C₃-C₅₀, cicloalqueno C₄-C₅₀, arilo, fenilo, heteroarilo, amida C₃-C₅₀ y éter C₃-C₅₀ están opcionalmente sustituidos con uno a tres de las siguientes funcionalidades, iguales o diferentes: alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acil sulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido y esteroides, entre los cuales éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicos o cíclicos;

Z es:



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

pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo;

R_{81} , R_{82} , R_{83} , R_{84} , R_{85} , R_{86} y R_{87} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), alqueno (C₂₋₆), cicloalqueno (C₄₋₆), alquino (C₂₋₆);

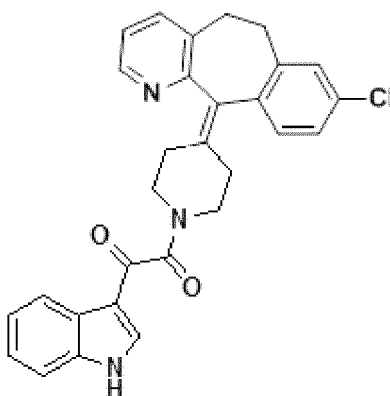
5 L es una cadena que contiene 1-20 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en C(B¹)(B²), O, NR³, S, S(O), S(O)₂, C(O)O, C(O)NA¹, OC(O)NA¹, NA¹C(O)NA¹ y el Grupo D, a condición de que O, S(O), S(O)₂ y C(O)O no se unan directamente entre sí;

10 B¹ y B² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi, tioalcoxi (C₁₋₆), ciano, halógeno, nitro, -C(O)R⁵⁷, bencilo, -NR⁴²C(O)-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴²C(O)-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴²C(O)-arilo, -NR⁴²C(O)-heteroarilo, -NR⁴²C(O)-heteroalíclico, una N-lactama cíclica de 4, 5 o 6 miembros, -NR⁴²S(O)₂-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴²S(O)₂-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴²S(O)₂-arilo, -NR⁴²S(O)₂-heteroarilo, -NR⁴²S(O)₂-heteroalíclicos, S(O)₂-alquilo (C₁₋₆), S(O)₂-arilo, -S(O)₂NR⁴²R⁴³, NR⁴²R⁴², alquil (C₁₋₆)-C(O)NR⁴²R⁴³, C(O)NR⁴²R⁴³, NHC(O)NR⁴²R⁴³, OC(O)NR⁴²R⁴³, NHC(O)OR⁵⁴, alquil (C₁₋₆)-NR⁴²R⁴³, COOR⁵⁴ y alquil (C₁₋₆)-COOR⁵⁴; en los que dichos alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, alcoxi (C₁₋₆) y ariloxi, están opcionalmente sustituidos con uno a nueve halógenos iguales o diferentes o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G; en los que arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

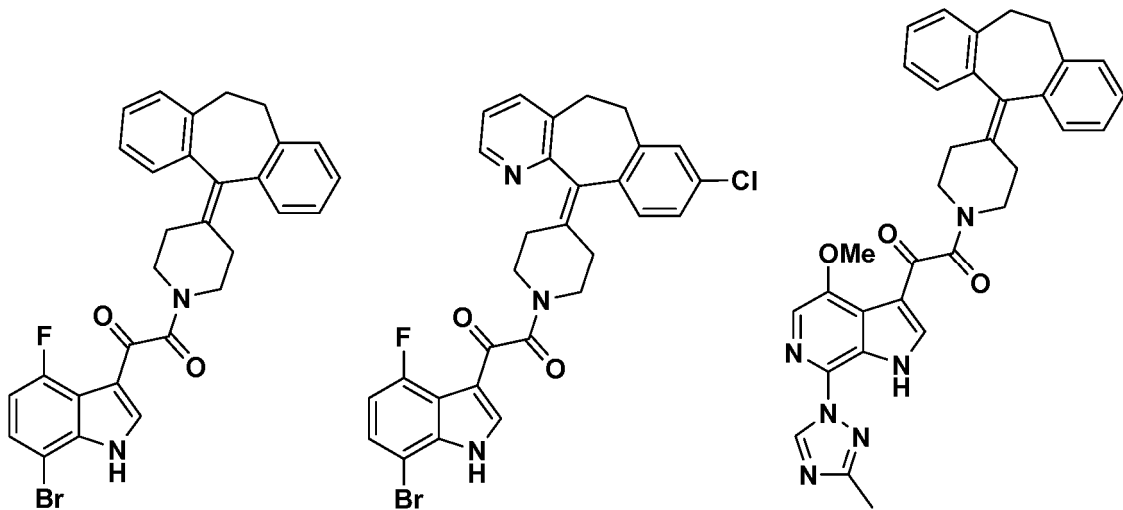
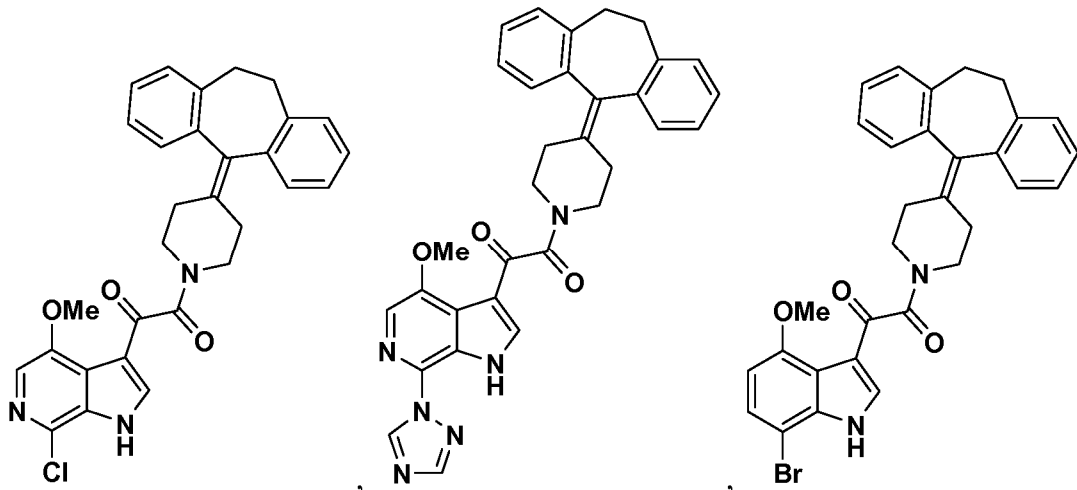
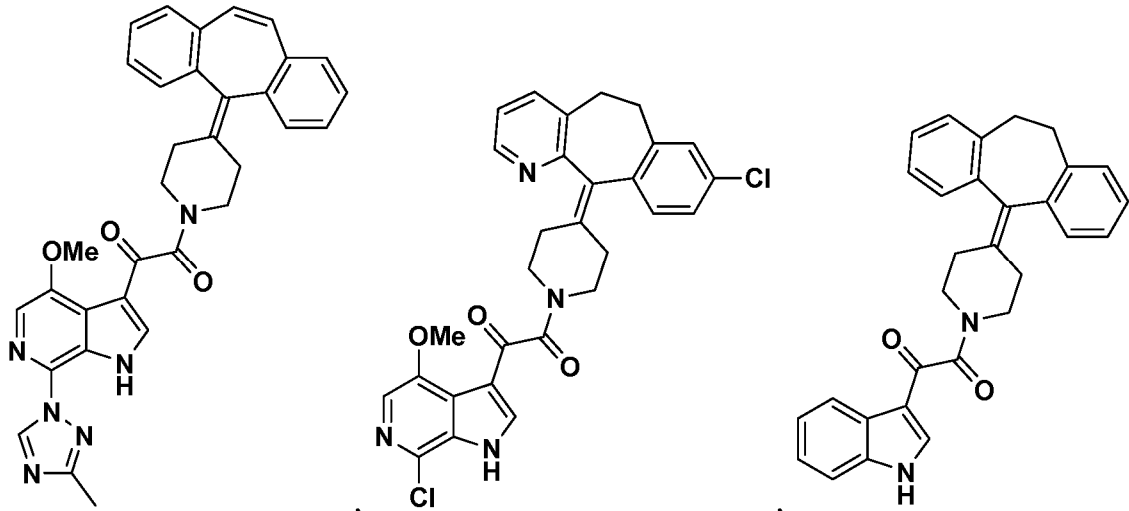
20 Ar₁ y Ar₂ se seleccionan entre el grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en los que dichos fenilo y heteroarilo están, independientemente, opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el Grupo C; 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 y triazolilo;

25 el Grupo C se selecciona entre el grupo que consiste en OH, OR⁸, NA¹A², CN, COOR⁸, CONA¹A², SO₂R⁸, SO₂NA¹A², alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆) y el grupo D; y en el que dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas entre el grupo de F, OH, OR⁸, NA¹A², COOR⁸, CONA¹A², SO₂R⁸, SO₂NA¹A²; y

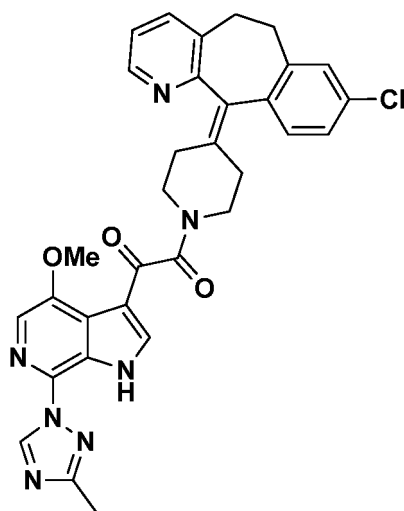
30 el Grupo D se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en el que dichos fenilo y heteroarilo están, independientemente, opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el Grupo C; 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 y triazolilo
35 que es diferente de



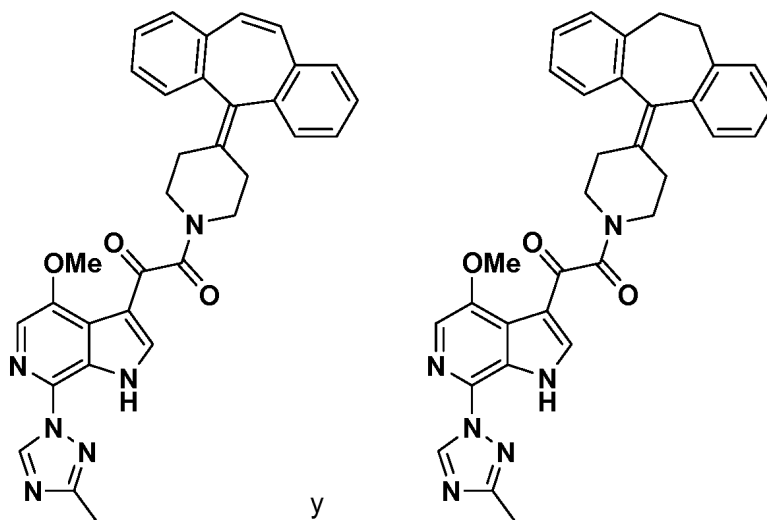
Los compuestos más preferidos de Fórmula I incluyen los que se seleccionan entre el grupo de:



y



incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. De los anteriores,



se prefieren incluso más, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 Los compuestos de la presente invención, de acuerdo con todas las diversas realizaciones descritas anteriormente, pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral (incluyendo inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal o técnicas de infusión), por pulverización para inhalación o por vía rectal, y por otros medios, en formas de dosificación unitarias que contienen vehículos, excipientes y diluyentes farmacéuticamente aceptables atóxicos disponibles para el experto en la materia. También pueden incluirse uno o más adyuvantes.
- 10 Por tanto, de acuerdo con la presente invención, se proporciona adicionalmente una composición farmacéutica para el tratamiento de infecciones virales tales como la infección por VIH y el SIDA. El tratamiento implica la administración a un paciente que necesita dicho tratamiento de una composición farmacéutica que contiene una cantidad antiviral eficaz de uno o más compuestos de Fórmula I, junto con uno o más vehículos, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se utiliza en el presente documento, la expresión "cantidad antiviral eficaz"
- 15 significa la cantidad total de cada componente activo de la composición y el uso que es suficiente para mostrar un beneficio significativo para el paciente, es decir, la inhibición, la mejora o la curación de afecciones agudas, caracterizadas por la inhibición de la infección por VIH. Cuando se aplica a un ingrediente activo individual, administrado solo, la expresión se refiere a ese ingrediente solo. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de los ingredientes activos que dan como resultado el efecto terapéutico, ya sea
- 20 administrados en combinación, en serie o simultáneamente. Los términos "trata, tratar, tratamiento" como se utilizan 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 administrables por vía oral o comprimidos; así como pulverizaciones nasales, preparaciones inyectables estériles, por ejemplo, en forma de

suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles o supositorios. Pueden utilizarse vehículos, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables en las composiciones farmacéuticas y son los utilizados en la técnica de las preparaciones farmacéuticas.

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

10 Las soluciones o suspensiones inyectables pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida, utilizando diluyentes o disolventes adecuados atóxicos, parenteralmente aceptables, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer o solución isotónica de cloruro de sodio o agentes dispersantes o humectantes y de suspensión, tales como aceites no volátiles, estériles, suaves, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluyendo el ácido oleico.

15 Los compuestos del presente documento pueden administrarse por vía oral a seres humanos en un intervalo de dosificación de 1 a 100 mg/kg de peso corporal en dosis divididas, por lo general durante un período prolongado, tal como días, semanas, meses o incluso años. Un intervalo de dosificación preferido es de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por vía oral en dosis divididas. Otro intervalo de dosificación preferido es de 1 a 20 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular puede variarse y dependerá de una diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y el hospedador sometido a terapia.

20 En el presente documento también se contemplan combinaciones de los compuestos de Fórmula I expuestos en el presente documento, junto con uno o más agentes útiles en el tratamiento del SIDA. Por ejemplo, los compuestos expuestos en el presente documento pueden administrarse eficazmente, ya sea en períodos de pre-exposición y/o post-exposición, en combinación con cantidades eficaces de los antivirales contra el SIDA, inmunomoduladores, antiinfecciosos o vacunas, tales como aquellos en la siguiente tabla no limitante:

ANTIVIRALES

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Rilpivirina	Tibotec	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa)
Complera ®	Gilead	Infección por VIH, SIDA, CRS; combinación con emtricitabina, rilpivirina y disoproxil fumarato de tenofovir
097	Hoechst/Bayer	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (TI))
Amprenavir 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la proteasa)
Abacavir (1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la TI)
Acemanano	Carrington Labs (Irving, TX)	CRS
Aciclovir	Burroughs Wellcome	Infección por VIH, SIDA, CRS
AD-439	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, CRS
AD-519	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, CRS
Adefovir dipivoxilo	Gilead Sciences	Infección por VIH
AL-721	Ethigen (Los Ángeles, CA)	CRS, LGP VIH positivo, SIDA
Interferón Alfa	Glaxo Wellcome	Sarcoma de Kaposi, VIH en combinación con Retrovir
Ansamicina LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	CRS

30

Nombre del fármaco	Fabricante	(continuación) Indicación
Anticuerpo que neutraliza el interferón alfa aberrante lábil al pH	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	SIDA, CRS
AR177	Aronex Pharm	Infección por VIH, SIDA, CRS
Beta-fluoro-ddA	National Cancer Institute	enfermedades asociadas con el SIDA
BMS-234475 (CGP-61755), la	Bristol-Myers Squibb/Novartis	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la proteasa)
CI-1012	Warner-Lambert	Infección por VIH-1
Cidofovir	Gilead Science	CMV retinitis, herpes, virus del papiloma
Sulfato de curdlan	AJIPharma USA	Infección por VIH
Inmunoglobina de citomegalovirus	MedImmune	Retinitis por CMV
Cytovene	Syntex	Vista amenazada por CMV, retinitis periférica por CMV
Ganciclovir		
Darunavir	Tibotec-J & J	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la proteasa)
Delaviridina	Pharmacia - Upjohn	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la RT)
Sulfato de dextrano	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japón)	SIDA, CRS, VIH positivo asintomático
ddC Didesoxicidina	Hoffman-La Roche	Infección por VIH, SIDA, CRS
ddl Didesoxiinosina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, CRS; combinación con AZT/d4T
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la proteasa)
Efavirenz (DMP 266, Sustiva®) (-)-cloro-4-(S)-ciclopropiletinil-4(S)-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, STOCRINE EL10	Bristol Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor no nucleósido de la TI)
Etravirina	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA) Tibotec/J & J	Infección por VIH
Famciclovir	Smith Kline	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa)
GS 840	Gilead	Herpes zoster, herpes simple
HBV097		Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Hipericina	VIMRx Pharm.	Infección por VIH, SIDA, CRS
Interferón beta humano recombinante	Triton Biosciences (Alameda, CA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, CRS
Interferón alfa-n3	Interferon Sciences	CRS, SIDA
Indinavir	Merck	Infección por VIH, SIDA, CRS, VIH positivos asintomáticos, también en combinación con AZT/ddl/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	Retinitis por CMV
KNI-272	National Cancer Institute	Enfermedades asociadas al VIH
Lamivudina, 3TC	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa); también con AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	Infección por CMV
Nelfinavir	Agouron Pharmaceuticals	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la proteasa)
Nevirapina	Boehring Ingelheim	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la TI)
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	Inhibidor del VIH

ES 2 616 432 T3

Nombre del fármaco	Fabricante	(continuación) Indicación
Secuencia octapeptídica del Péptido T	Peninsula Labs (Belmont, CA)	SIDA
Fosfonoformiato trisódico	Astra Pharm. Products, Inc.	Retinitis por CMV, infección por VIH, otras infecciones por CMV
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la proteasa)
Probucof RBC-CD4	Vyrex Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	Infección por VIH, SIDA
Ritonavir	Abbott	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la proteasa)
Saquinavir	Hoffmann LaRoche	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la proteasa)
Estavudina; d4T Dideshidrodeseoxi-timidina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, CRS
Tipranavir	Boehringer Ingelheim	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la proteasa)
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	VHS genital e infecciones por CMV
Virazol Ribavirina	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	VIH positivos asintomáticos, ELA, CRS
VX-478	Vertex	Infección por VIH, SIDA, CRS
Zalcitabina	Hoffmann-LaRoche	infección por VIH, SIDA, CRS, con AZT
Zidovudina; AZT	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, CRS, sarcoma de Kaposi, en combinación con otras terapias
Tenofovir disoproxilo, sal de fumarato (Viread)	Gilead	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Emtriva® (emtricitabina) (FTC)	Gilead	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Combivir®	GSK	infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Succinato de abacavir (o Ziagen®)	GSK	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Reyataz® (o atazanavir)	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de la proteasa
Fuzeon® (enfuvirtida o T-20)	Roche/Trimeris	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de la fusión viral
Lexiva® (o fosamprenavir de calcio)	GSK/Vertex	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de la proteasa viral
Selzentry maraviroc; (documento UK 427857)	Pfizer	Infección por VIH, SIDA, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
Trizivir®	GSK	Infección por VIH, SIDA, (combinación de tres fármacos)
Sch-417690 (vicriviroc)	Schering-Plough	Infección por VIH, SIDA, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
TAK-652	Takeda	Infección por VIH, SIDA, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
GSK 873140 (ONO-4128)	GSK/ONO	Infección por VIH, SIDA, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
inhibidor de la integrasa MK-0518	Merck	Infección por VIH, SIDA
Raltegravir	Gilead	Combinación de sal de fumarato de Tenofovir disoproxilo (Viread®) y Emtriva® (emtricitabina)
Truvada®	Gilead/Japan Tobacco	Infección por VIH
Inhibidor de la integrasa GS917/JTK-303	Gilead/Bristol-Myers Squibb	SIDA en desarrollo
Elvitegravir	Gilead/Bristol-Myers Squibb	Combinación de sal de disoproxil fumarato de tenofovir (Viread®), Emtriva® (emtricitabina) y Sustiva® (efavirenz)
Triple combinación de fármacos Atripla®	Gilead/Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, en desarrollo
Festinavir®	Oncolys BioPharma	Infección por VIH, SIDA, en desarrollo

Nombre del fármaco	Fabricante	(continuación) Indicación
CMX-157 Conjugado de lípidos de tenofovir nucleótido	Chimerix	Infección por VIH, SIDA
GSK1349572 Inhibidor de la integrasa	GSK	Infección por VIH, SIDA

INMUNOMODULADORES

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
AS-101	Wyeth-Ayerst	SIDA
Bropirimina	Pharmacia Upjohn	SIDA avanzado
Acemanano	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	SIDA, CRS
CL246.738	Wyeth Lederle Labs	SIDA, sarcoma de Kaposi
FP-21399	Fuki Immunopharm	Bloquea la fusión del VIH con linfocitos CD4+
Interferón Gamma	Genentech	CRS, 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 seropositivos
IL-2 Interleucina-2	Cetus	SIDA, en combinación con AZT
IL-2 Interleucina-2	Hoffman-LaRoche Immunex	SIDA, CRS, VIH, en combinación con AZT
IL-2 Interleucina-2 (aldeslukin)	Chiron	SIDA, aumento de recuentos de linfocitos CD4
Inmunoglobulina intravenosa (humana)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	SIDA pediátrico, en combinación con AZT
IMREG-1	IMREG (Nueva Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, CRS, LGP
IMREG-2	IMREG (Nueva Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, CRS, LGP
Dietil ditio carbamato de imutiol	Merieux Institute	SIDA, CRS
Interferón alfa-2	Schering Plough	Sarcoma de Kaposi con AZT, SIDA
Metionina-encefalina	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	SIDA, CRS
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.	Inmunoterápico
rCD4 CD4 humano soluble recombinante	Genentech	SIDA, CRS
Híbridos rCD4-IgG		SIDA, CRS
CD4 humano soluble recombinante	Biogen	SIDA, CRS
Interferón Alfa 2a	Hoffman-La Roche	Sarcoma de Kaposi, SIDA, CRS, en combinación con AZT
T4 Soluble SK&F106528	Smith Kline	Infección por VIH
Timopentina	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	Infección por VIH
Factor de Necrosis tumoral; TNF	Genentech	CRS, en combinación con interferón gamma

5

ANTIINFECCIOSOS

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
Clindamicina con primaquina	Pharmacia Upjohn	NPC
Fluconazol	Pfizer	Meningitis criptocócica, candidiasis
Pastilla de Nistatina	Squibb Corp.	Prevención de la candidiasis oral
Ornidil eflornitina	Merrell Dow	NPC
Isetionato de pentamidina (IM e IV)	Lyphomed (Rosemont, IL)	Tratamiento de la NPC
Trimetoprim		Antibacteriano
Trimetoprim/sulfa		Antibacteriano

(continuación)

ANTIINFECCIOSOS

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
Piritrexim	Burroughs Wellcome	Tratamiento de la NPC
Isetionato de pentamidina para inhalación	Fisons Corporation	Profilaxis de la NPC
Espiramicina	Rhône-Poulenc	Diarrea por criptosporidiosis
Itraconazol-R51211	Janssen-Pharm.	Histoplasmosis; meningitis criptocócica
Trimetrexato	Warner-Lambert	NPC
Daunorrubicina	NeXstar, Sequus	Sarcoma de Kaposi
Eritropoyetina humana recombinante	Ortho Pharm.Corp.	Anemia grave asociada a la terapia con AZT
Hormona de crecimiento humana recombinante	Serono	Deterioro relacionado con el SIDA, caquexia
Acetato de megestrol	Bristol-Myers Squibb	Tratamiento de la anorexia asociada al SIDA
Testosterona	Alza, Smith Kline	Deterioro relacionado con el SIDA
Nutrición enteral total	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diarrea y malabsorción relacionada con SIDA

5 Adicionalmente, los compuestos de la invención expuesta en el presente documento pueden utilizarse en combinación con otros inhibidores de la entrada del VIH. Se analizan ejemplos de dichos inhibidores de la entrada del VIH en *Drugs of the Future*, 24(12):1355-1362 (1999); *Cell*, 9:243-246 (29 de Oct., 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 pueden utilizarse en combinación con otros inhibidores de la unión, inhibidores de la fusión y antagonistas de los receptores de quimiocinas dirigidos al correceptor ya sea CCR5 o CXCR4.

10 Se entenderá que el ámbito de combinaciones de los compuestos expuestos en el presente documento con antivirales contra el SIDA, inmunomoduladores, antiinfecciosos, inhibidores de la entrada del VIH o vacunas no se limita a la lista de la Tabla anterior sino que incluye, en principio, cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento del SIDA.

15 Las combinaciones preferidas son tratamientos simultáneos o alternantes con un compuesto de la presente invención y un inhibidor de la proteasa del VIH y/o un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH. Un cuarto componente opcional en la combinación es un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, tal como AZT, 3TC, ddC o ddl. Un inhibidor preferido de la proteasa del VIH es REYATAZ® (ingrediente activo Atazanavir). Normalmente, se administra una dosis de 300 a 600 mg una vez al día. Éste puede ser coadministrarse con una dosis baja de Ritonavir (50 a 500 mg). Otro inhibidor preferido de la proteasa del VIH es KALETRA®. Otro
20 inhibidor útil de la proteasa del VIH es Indinavir, que es la sal de sulfato de etanolato de N-(2(R)-hidroxi-1-(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4-(S)-hidroxi-5-(1-(4-(3-piridil-metil)-2(S)-N'-(t-butilcarboxamido)piperazinil))-pentanamida y se sintetiza de acuerdo con la Patente de los EE.UU. N.º 5.413.999. El Indinavir se administra generalmente a una dosis de 800 mg tres veces al día. Otros inhibidores de la proteasa preferidos son nelfinavir y ritonavir. Otro inhibidor
25 preferido de la proteasa del VIH es saquinavir que se administra en una dosificación de 600 o 1200 mg tres veces al día. Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH preferidos incluyen efavirenz. Estas combinaciones pueden tener efectos inesperados sobre la limitación de la extensión y el grado de la infección por VIH. Las combinaciones preferidas incluyen aquellas con lo siguiente (1) indinavir con efavirenz, y, opcionalmente, AZT y/o 3TC y/o ddl y/o ddC; (2) indinavir y cualquiera de AZT y/o ddl y/o ddC y/o 3TC, en particular, indinavir y AZT y 3TC; (3) estavudina y 3TC y/o zidovudina; (4) zidovudina y lamivudina y 141 W94 y 1592U89; (5) zidovudina y
30 lamivudina. (La preparación de ddC, ddl y AZT también se describen en el documento EP 0 484 071).

En dichas combinaciones, los compuestos expuestos en el presente documento y otros agentes activos pueden administrarse por separado o en conjunto. Además, la administración de un elemento puede ser anterior, simultánea o posterior a la administración de otro agente o agentes.

PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS

35 La presente invención comprende compuestos de Fórmula I, sus formulaciones farmacéuticas y su uso en pacientes que padecen o son susceptibles a la infección por VIH. Los compuestos de Fórmula I incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos pueden prepararse mediante procedimientos disponibles en la técnica, así como los que se describen después de las abreviaturas e incluyen las variaciones dentro de la experiencia de la técnica. Algunos reactivos e intermedios son conocidos en la técnica. Otros reactivos
40 e intermedios pueden fabricarse mediante procedimientos conocidos en la técnica utilizando materiales fácilmente disponibles. Las variables (por ejemplo, sustituyentes "R" numerados) utilizadas para describir la síntesis de los compuestos solo tiene por objeto ilustrar cómo fabricar los compuestos y no deben confundirse con las variables utilizadas en las reivindicaciones o en otras secciones de la memoria descriptiva.

Abreviaturas

Una o más de las siguientes abreviaturas, la mayoría de las cuales son abreviaturas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia, pueden utilizarse en toda la descripción de la invención y los ejemplos:

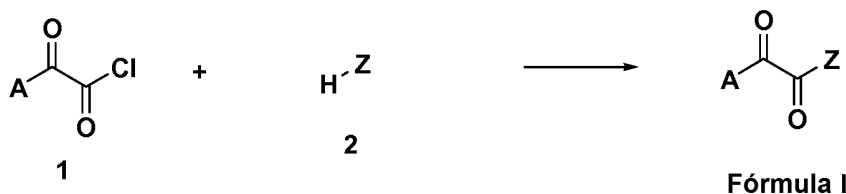
5	h = hora u horas ta = temperatura ambiente mol = mol o moles mmol = milimol o milimoles g = gramo o gramos mg = miligramo o miligramos
10	ml = mililitro o mililitros TFA = ácido trifluoroacético DCE = 1,2-dicloroetano CH ₂ Cl ₂ = diclorometano TPAP = perrutenato de tetrapropilamonio
15	THF = tetrahidrofurano DEPBT = 3-(dietoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona DMAP = 4-dimetilaminopiridina P-EDC = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida soportada en polímero EDC = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
20	DMF = <i>N,N</i> -dimetilformamida Base de Hunig = <i>N,N</i> -diisopropiletilamina MCPBA = ácido meta-cloroperbenzoico azaindol = 1 <i>H</i> -pirrolo-piridina 4-azaindol = 1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>b</i>]piridina
25	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 PMB = 4-metoxibencilo DDQ = 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
30	OTf = trifluorometanosulfonoxi NMM = 4-metilmorfolina PIP-COPh = 1-benzoilpiperazina NaHMDS = hexametildisilazida de sodio EDAC = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
35	TMS = trimetilsililo DCM = diclorometano DCE = dicloroetano MeOH = metanol THF = tetrahidrofurano
40	EtOAc = acetato de etilo LDA = diisopropilamida de litio Li-TMP = 2,2,6,6-tetrametilpiperidinil litio DME = dimetoxietano DIBALH = hidruro de diisobutilaluminio
45	HOBT = 1-hidroxibenzotriazol CBZ = benciloxicarbonilo PCC = clorocromato de piridinio TBTU = tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio DEPBT = 3-(dietoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona
50	BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio

Preparación de compuestos de fórmula I

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

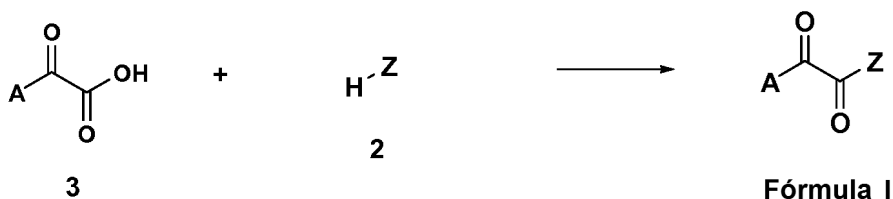
55 Las condiciones convencionales tales como hacer reaccionar amina con haluro de acilo **1** (**Esquema 1a**) y ácido carboxílico **3** (**Esquema 1b**) pueden utilizarse para preparar los productos de amida deseados. Algunas referencias generales de estas metodologías e instrucciones de su uso están 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 la formación de una amida a partir de un derivado de piperazina **2** y un cloruro de acilo **1**. Una base apropiada (de cantidad catalítica a una cantidad en exceso) seleccionada entre hidruro de sodio, carbonato de potasio, trietilamina, DBU, piridina, DMAP o di-isopropil etil amina se añadió a una solución de derivado de piperidina **2** y cloruro de acilo **1** en un disolvente apropiado seleccionado entre diclorometano, cloroformo, benceno, tolueno, THF, éter dietílico, dioxano, acetona, N,N-dimetilformamida o piridina a temperatura ambiente. Después, la reacción se realizó a temperatura ambiente o a temperatura evaluada de hasta 150 °C durante un período de tiempo (de 30 minutos a 48 horas) para proporcionar la estructura de Fórmula I. Algunas referencias seleccionadas que implican dichas reacciones incluyen a) *Indian J. Chem.*, Sección B 1990, 29, 1077; 2) *Z.Naturforsch.* 1998, 53, 1216; 3) *Chem. Pharm. Bull.* 1992, 40, 1481; 4) *Chem. Heterocycl. Compd.* 2002, 38, 539.

Esquema 1b



Como alternativa, como se muestra en el **Esquema 1b**, un derivado de piperidina **2** puede acoplarse con un ácido **3** utilizando reactivos de acoplamiento convencionales de formación de enlace de amida o enlace peptídico. Un químico orgánico experto en la materia conoce muchos reactivos para acoplamientos de enlaces amida y casi todos ellos son aplicables para la realización de productos de amida acoplados. La combinación de EDAC y trietilamina en tetrahydrofurano o BOPCl y diisopropil etil amina en cloroformo se ha utilizado con mayor frecuencia, pero podrían utilizarse DEPBT u otros reactivos de acoplamiento tales como PyBop. Otra condición de acoplamiento útil emplea HATU ((a) *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1994, 201; (B) *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 11580). Adicionalmente, DEPBT (3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona) y N,N-diisopropiletilamina, conocida habitualmente como base de Hunig, representan otro procedimiento eficaz para formar el enlace amida y proporcionar compuestos de Fórmula I. DEPBT puede ser adquirirse de Aldrich o puede prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito en *Organic Lett.*, 1999, 1, 91. Normalmente, se utiliza un disolvente inerte tal como DMF o THF, pero podrían utilizarse otros disolventes apróticos.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran síntesis típicas de los compuestos de Fórmula I como se han descrito en general anteriormente. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para un experto habitual en la técnica.

Química experimental

30 **Procedimientos típicos y caracterización de ejemplos seleccionados:**

A menos que se indique lo contrario, los disolventes y reactivos se utilizaron directamente tal como se obtuvieron de 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; suministro de EM Science). Los espectros de RMN ¹H se registraron en un Bruker DRX-500F a 500 MHz (o Bruker DPX-300B o Varian Gemini 300 a 300 MHz según se indique). Los desplazamientos químicos se presentaron en ppm en la escala δ con respecto a δTMS = 0. Se utilizaron las siguientes referencias internas para los protones residuales en los siguientes disolventes: CDCl₃ (δ_H 7,26), CD₃OD (δ_H 3,30) y DMSO-d₆ (δ_H 2,50). Se emplearon acrónimos convencionales para describir los patrones de multiplicidad: s (singulete), d (doblete), t (tripleto), q (cuarteto), m (multiplete), a (ancho), ap (aparente). La constante de acoplamiento (J) está en hercios. Todos los datos de cromatografía líquida (CL) se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS utilizando un detector de UV-Vis SPD-10AV con datos de

espectrometría de masas (EM) determinados utilizando una Micromass Platform para CL en modo electronebulización.

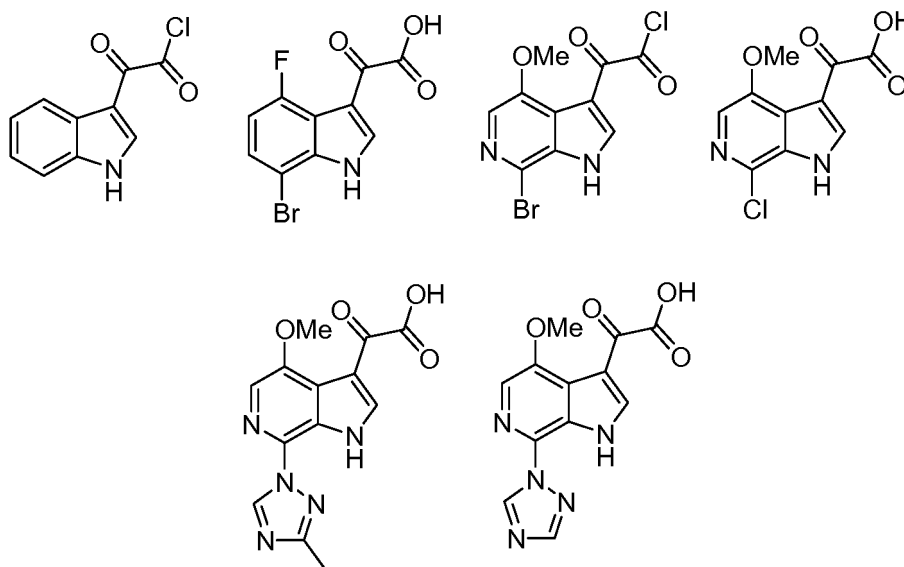
Procedimiento de HPLC (es decir, aislamiento de compuestos)

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

Procedimientos típicos y caracterización de ejemplos seleccionados:

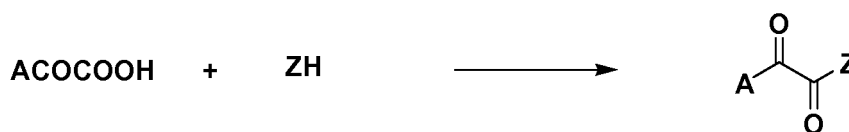
Intermedio ACOCOOH o ACOCOCI:

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



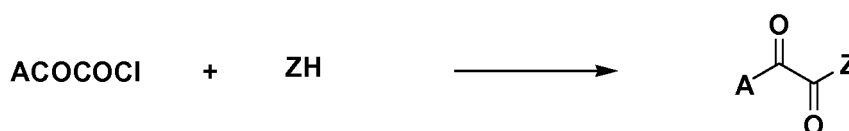
Procedimiento general para la preparación de la Fórmula I:

15 A)



20 Se combinaron 2-ceto ácido (1 eq), amina (1-5 eq), 3-(dietoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT) o tetrafluoroborato de 0-(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 a 115 °C durante 17 horas. El THF o la DMF se retiraron por 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 anhidro. La concentración al vacío proporcionó un producto en bruto, que se purificó por titulación o recristalización o cromatografía en columna de gel de sílice o Sistema de HPLC preparativa automatizada Shimadzu.

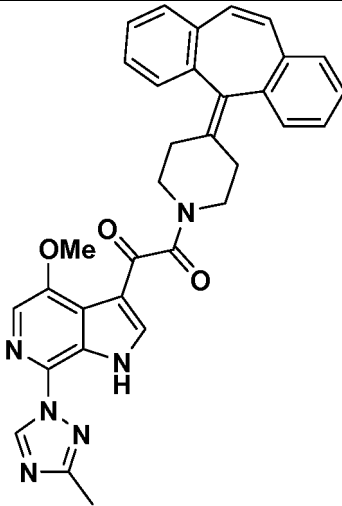
25 B)

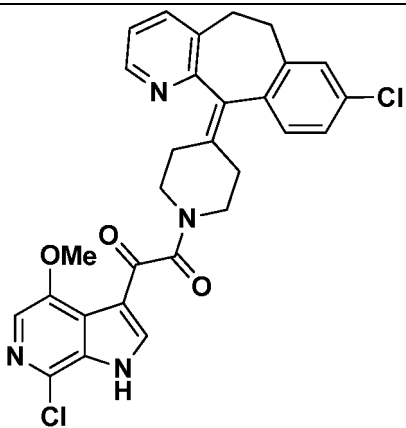


30 Se combinaron cloruro de 2ceto acilo (1 eq.), amina (1-5 eq.) y base de Hunig o Et₃N (1-100 eq.) en THF o DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente o a 115 °C durante 17 horas. El THF o la DMF se retiraron por evaporación a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución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

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

5 **Caracterización:**

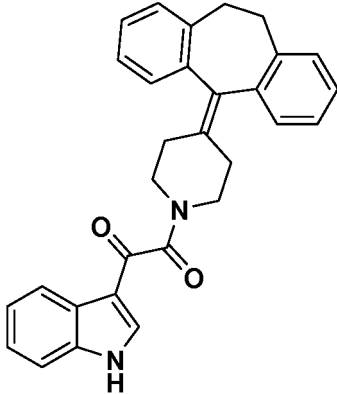
Compuesto 1001	
EM (M+H) ⁺ calc.	557
EM (M+H) ⁺ observ.	557
Tiempo de retención	2,06 min
Condiciones de CL	
Disolvente A	MeCN al 10 % - Agua al 90 % - NH ₄ OAc 5°mM
Disolvente B	MeCN al 90 % - Agua al 10 % - NH ₄ OAc 5°mM
% de B inicial	0 %
% de B final	100
Tiempo de gradiente	2 min
Caudal	4 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	MeCN – Agua - NH ₄ OAc
Columna	Primesphere C18-HC 4,6 x 30

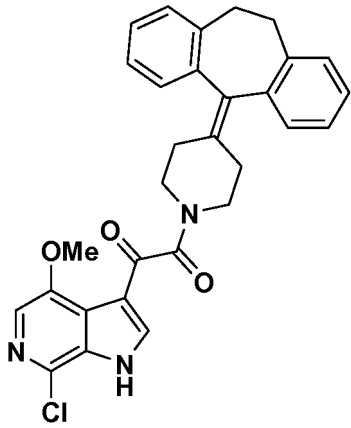
Compuesto 1002	
EM (M+H) ⁺ calc.	547,1
EM (M+H) ⁺ observ.	547,2
Tiempo de retención	1,45 min

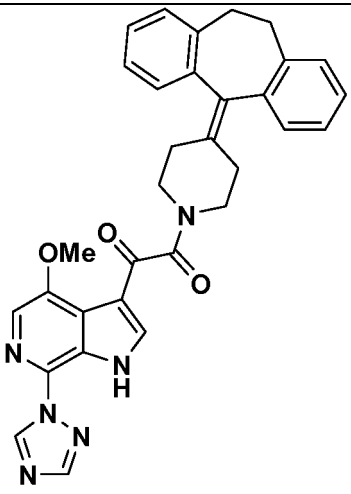
ES 2 616 432 T3

(continuación)

Condiciones de CL	
Disolvente A	Agua al 90 % - Metanol al 10 % - TFA al 0,1 %
Disolvente B	Agua al 10 % - Metanol al 90 % - TFA al 0,1 %
% de B inicial	0
% de B final	100
Tiempo de gradiente	2 min
Caudal	5 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua – Metanol - TFA
Columna	XTERRA C18 S7 3,0 x 50°mm

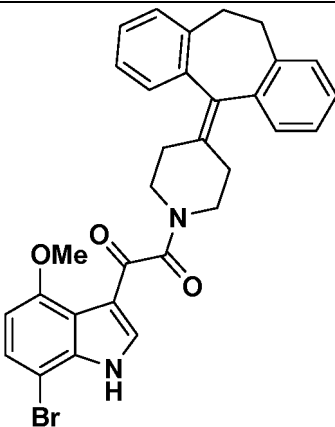
Compuesto 1003	
EM (M+H) ⁺ calc.	447,2
EM (M+H) ⁺ observ.	447,3
Tiempo de retención	2,07 min
Condiciones de CL	
Disolvente A	Agua al 90 % - Metanol al 10 % - TFA al 0,1 %
Disolvente B	Agua al 10 % - Metanol al 90 % - TFA al 0,1 %
% de B inicial	0
% de B final	100
Tiempo de gradiente	2 min
Caudal	5 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua – Metanol - TFA
Columna	XTERRA C18 S7 3,0 x 50°mm

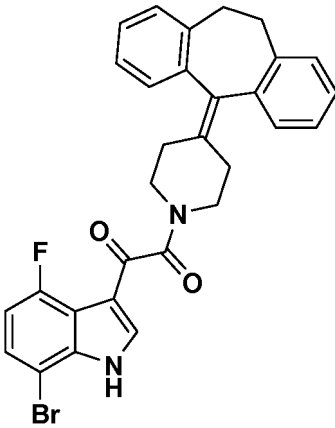
Compuesto 1004	
EM (M+H) ⁺ calc.	512,2
EM (M+H) ⁺ observ.	512,3
Tiempo de retención	2,01 min
Condiciones de CL	
Disolvente A	Agua al 90 % - Metanol al 10 % - TFA al 0,1 %
Disolvente B	Agua al 10 % - Metanol al 90 % - TFA al 0,1 %
% de B inicial	0
% de B final	100
Tiempo de gradiente	2min
Caudal	5 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol - TFA
Columna	XTERRA C18 S7 3,0 x 50°mm

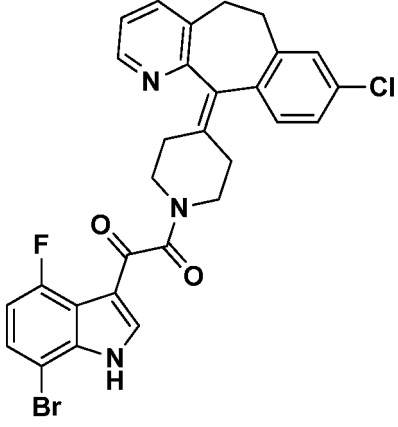
Compuesto 1005	
EM (M+H) ⁺ calc.	545,2
EM (M+H) ⁺ observ.	545,2
Tiempo de retención	2,08 min

(continuación)

Condiciones de CL	
Disolvente A	Agua al 90 % - Metanol al 10 % - TFA al 0,1 %
Disolvente B	Agua al 10 % - Metanol al 90 % - TFA al 0,1 %
% de B inicial	0
% de B final	100
Tiempo de gradiente	2 min
Caudal	5 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol - TFA
Columna	XTERRA MS C18 5 um 4,6 x 30°mm

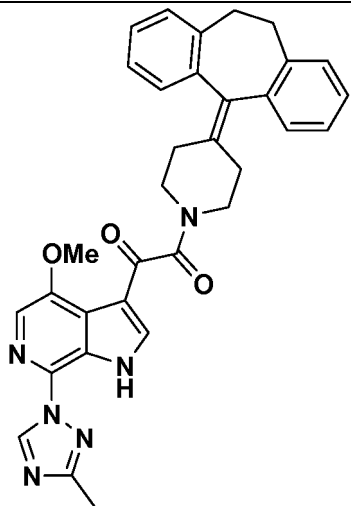
Compuesto 1006	
EM (M+H) ⁺ calc.	555,1
EM (M+H) ⁺ observ.	555,0
Tiempo de retención	2,13 min
Condiciones de CL	
Disolvente A	Agua al 90 % - Metanol al 10 % - TFA al 0,1 %
Disolvente B	Agua al 10 % - Metanol al 90 % - TFA al 0,1 %
% de B inicial	0
% de B final	100
Tiempo de gradiente	2 min
Caudal	5 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol - TFA
Columna	XTERRA MS C18 5 um 4,6 x 30°mm

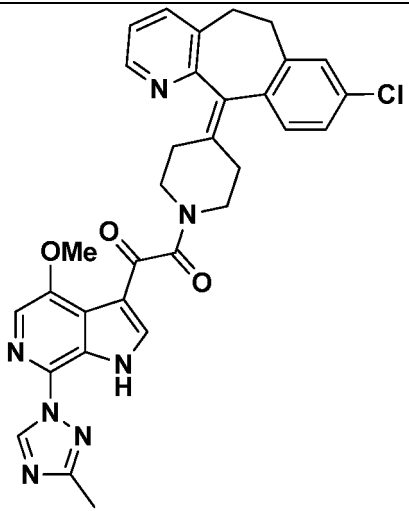
Compuesto 1007	
EM (M+H) ⁺ calc.	543,1
EM (M+H) ⁺ observ.	543,3
Tiempo de retención	2,21 min
Condiciones de CL	
Disolvente A	Agua al 90 % - Metanol al 10 % - TFA al 0,1 %
Disolvente B	Agua al 10 % - Metanol al 90 % - TFA al 0,1 %
% de B inicial	0
% de B final	100
Tiempo de gradiente	2 min
Caudal	5 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol - TFA
Columna	XTERRA C18 S7 3,0 x 50°mm

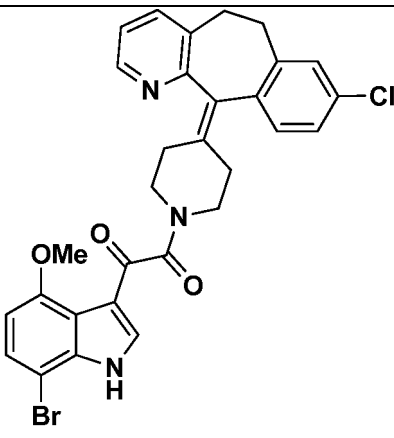
Compuesto 1008	
EM (M+H) ⁺ calc.	578,1
EM (M+H) ⁺ observ.	578,2
Tiempo de retención	1,78 min

(continuación)

Condiciones de CL	
Disolvente A	Agua al 90 % - Metanol al 10 % - TFA al 0,1 %
Disolvente B	Agua al 10 % - Metanol al 90 % - TFA al 0,1 %
% de B inicial	0
% de B final	100
Tiempo de gradiente	2 min
Caudal	5 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol - TFA
Columna	XTERRA MS C18 5 um 4,6 x 30°mm

Compuesto 1009	
EM (M+H) ⁺ calc.	559,2
EM (M+H) ⁺ observ.	559,2
Tiempo de retención	2,14 min
Condiciones de CL	
Disolvente A	Agua al 90 % - Metanol al 10 % - TFA al 0,1 %
Disolvente B	Agua al 10 % - Metanol al 90 % - TFA al 0,1 %
% de B inicial	0
% de B final	100
Tiempo de gradiente	2 min
Caudal	5 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol - TFA
Columna	XTERRA C18 S7 3,0 x 50°mm

Compuesto 1010	
EM (M+H) ⁺ calc.	594,2
EM (M+H) ⁺ observ.	594,1
Tiempo de retención	1,71 min
Condiciones de CL	
Disolvente A	Agua al 90 % - Metanol al 10 % - TFA al 0,1 %
Disolvente B	Agua al 10 % - Metanol al 90 % - TFA al 0,1 %
% de B inicial	0
% de B final	100
Tiempo de gradiente	2 min
Caudal	5 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol - TFA
Columna	XTERRA C18 S7 3,0 x 50°mm

Compuesto 1011	
EM (M+H) ⁺ calc.	590,1
EM (M+H) ⁺ observ.	590,3
Tiempo de retención	1,75 min

(continuación)

Condiciones de CL	
Disolvente A	Agua al 90 % - Metanol al 10 % - TFA al 0,1 %
Disolvente B	Agua al 10 % - Metanol al 90 % - TFA al 0,1 %
% de B inicial	0
% de B final	100
Tiempo de gradiente	2 min
Caudal	5 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - Metanol - TFA
Columna	XTERRA MS C18 5 μ m 4,6 x 30 $^{\circ}$ mm

Datos biológicos para los Ejemplos

- 5
- " μ M" significa micromolar;
 - "ml" significa mililitro;
 - " μ l" significa microlitro;
 - "mg" significa miligramo;

Los materiales y procedimientos experimentales utilizados para obtener los resultados presentados en la Tabla 1 se describen a continuación.

10 **Células:**

- **Producción del virus** – La estirpe celular riñón embrionario humano, 293T (HEK 293T), se propagó en medio de Eagle modificado por Dulbecco (Invitrogen, Carlsbad, CA) que contenía suero fetal bovino al 10 % (SFB, Sigma, San Luis, MO). Las células MT2 de leucemia de linfocitos T humana (Programa de investigación del SIDA y de reactivos de referencia, número del catálogo 237) se propagaron en medio RPMI 1640 (Invitrogen, Carlsbad, CA) que contenía suero fetal bovino al 10 % (SFB, Hyclone, Logan, UT)
- **Infección por el virus**- Se produjo un virus indicador infeccioso de una sola vuelta mediante la cotransfección de células HEK 293T con un plásmido que expresaba la envoltura LAI del VIH-1 junto con un plásmido que contenía un ADNc proviral de LAI de VIH-1 con el gen de la envoltura reemplazado por un gen indicador de luciferasa de luciérnaga (Chen y col., Ref. 41). Las transfecciones se realizaron utilizando reactivo lipofectAMINE PLUS como se describe por el fabricante (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Procedimiento Experimental

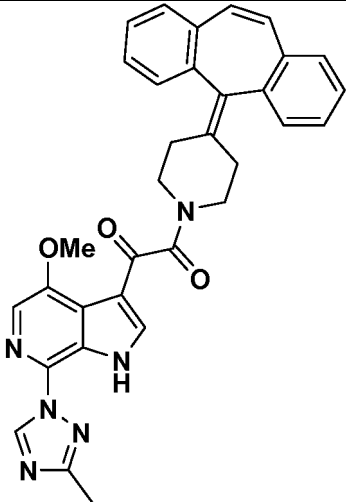
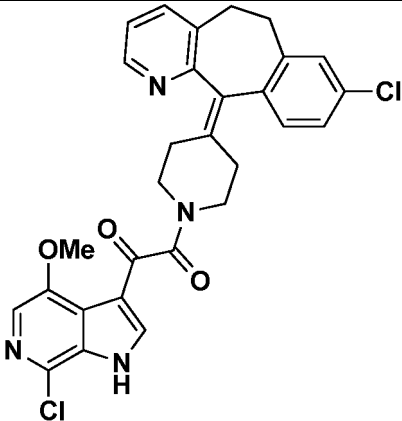
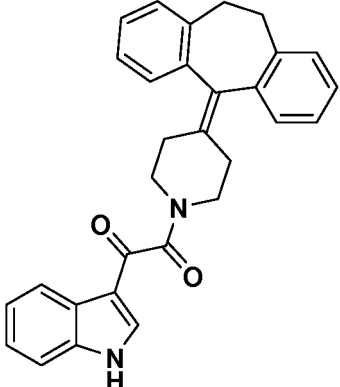
1. Las células MT2 se sembraron en placas de 384 pocillos de color negro, a una densidad celular de 5×10^3 células por pocillo en 25 μ l de RPMI 1640 que contenía SFB al 10 %.
- 25 2. Se añadió compuesto (diluido en dimetilsulfóxido y medio de crecimiento) a las células a 12,5 μ l/pocillo, de manera que la concentración de ensayo final sería ≤ 50 nM.
3. Se añadieron 12,5 μ l de virus indicador infeccioso de una sola vuelta en medio de Eagle modificado por Dulbecco a las células sembradas y compuesto a una multiplicidad aproximada de infección (MOI) de 0,01, dando como resultado un volumen final de 50 μ l por pocillo.
- 30 4. Las células infectadas con el virus se incubaron a 37 grados Celsius en una incubadora de CO₂ y se recogieron 72 h después de la infección.
5. La infección viral se controló midiendo la expresión de luciferasa en las células infectadas utilizando un kit de ensayo de gen indicador de luciferasa (Steady-Glo, Promega, Madison, WI) como se describe por el fabricante. Después, la actividad de luciferasa se cuantificó mediante la medición de la luminiscencia utilizando un lector de placas EnVision Multilabel (PerkinElmer, Waltham, MA).
- 35 6. El porcentaje de inhibición para cada compuesto se calculó mediante la cuantificación del nivel de expresión de luciferasa en células infectadas en presencia de cada compuesto como porcentaje del observado para células infectadas en ausencia de compuesto y restando de 100 el valor determinado de esta manera.
- 40 7. Una CE₅₀ proporciona un procedimiento para comparar la potencia antiviral de los compuestos de la invención. La concentración eficaz para una inhibición del cincuenta por ciento (CE₅₀) se calculó con el software de ajuste de curvas Microsoft Excel Xlfit. Para cada compuesto, se generaron curvas a partir del porcentaje de inhibición calculado a 10 concentraciones diferentes utilizando un modelo logístico de cuatro parámetros (modelo 205). Los

datos de CE_{50} para los compuestos se muestran en la Tabla 2. La Tabla 1 es la clave para los datos de la Tabla 2.

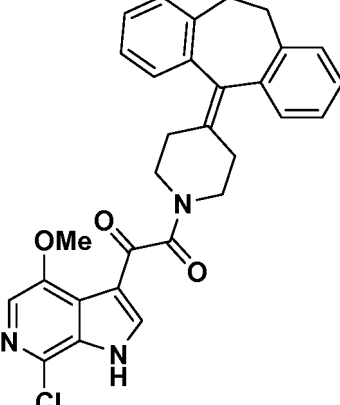
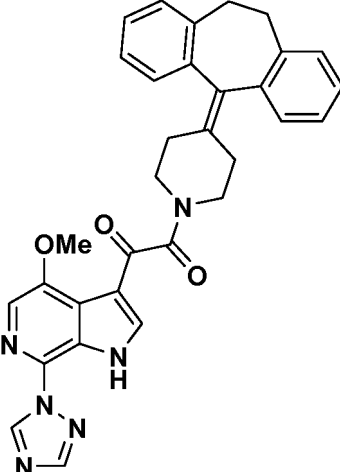
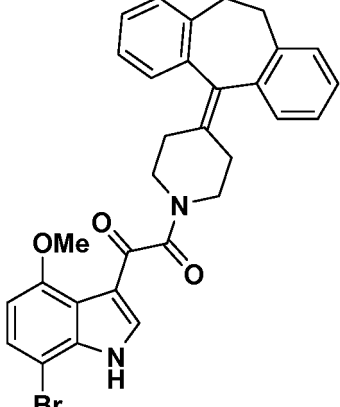
Tabla 1. Clave de datos biológicos para la CE_{50}

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

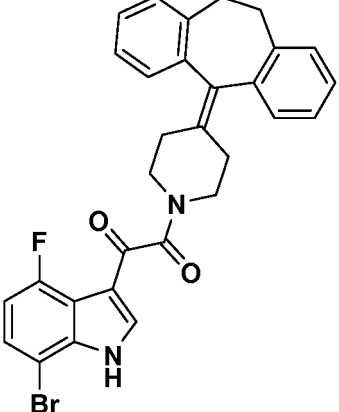
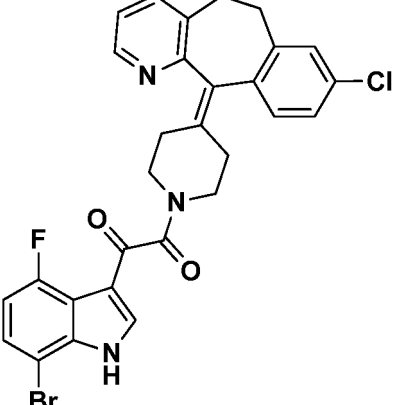
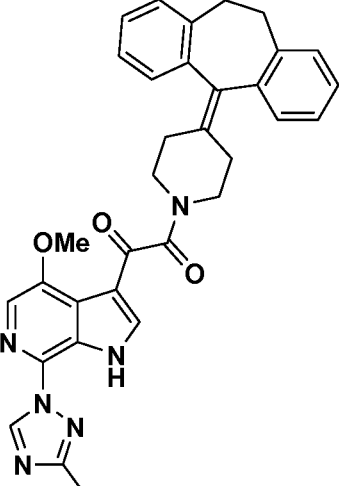
Tabla 2

Número del compuesto	Estructura	CE_{50} Grupo de la Tabla 1
1001		A 0,28 nM
1002		A
1003		B 691,60 nM

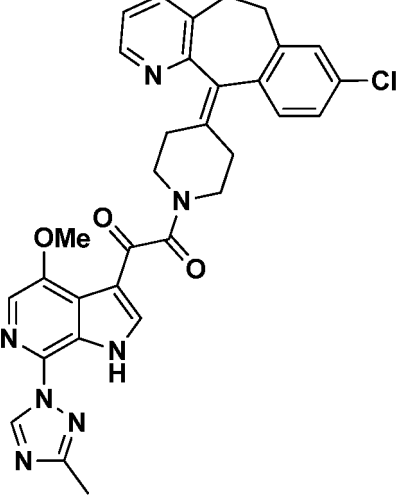
(continuación)

Número del compuesto	Estructura	<u>CE₅₀</u> Grupo de la Tabla 1
1004	 <chem>COC1=CC=C2C(=C1)N=C2C(=O)N3CCN(C3)C4=CC=CC5=C4C(=C)C=C5</chem>	A
1005	 <chem>COC1=CC=C2C(=C1)N=C2C(=O)N3CCN(C3)C4=CC=CC5=C4C(=C)C=C5C6=NN=N6</chem>	A
1006	 <chem>COC1=CC=C2C(=C1)N=C2C(=O)N3CCN(C3)C4=CC=CC5=C4C(=C)C=C5Br</chem>	A 95,32 nM

(continuación)

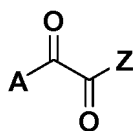
Número del compuesto	Estructura	<u>CE₅₀</u> Grupo de la Tabla 1
1007		B
1008		B
1009		A 3,72 nM

(continuación)

Número del compuesto	Estructura	<u>CE₅₀</u> Grupo de la Tabla 1
1010	 <p>The chemical structure of compound 1010 is a complex molecule. It features a central benzimidazole ring system. Attached to this system are: a 4-methoxyphenyl group, a 4-chlorophenyl group, a piperidine ring, and a 1,2,4-triazole ring. The piperidine ring is connected to the benzimidazole system via a carbonyl group. The 1,2,4-triazole ring is also connected to the benzimidazole system via a carbonyl group.</p>	A

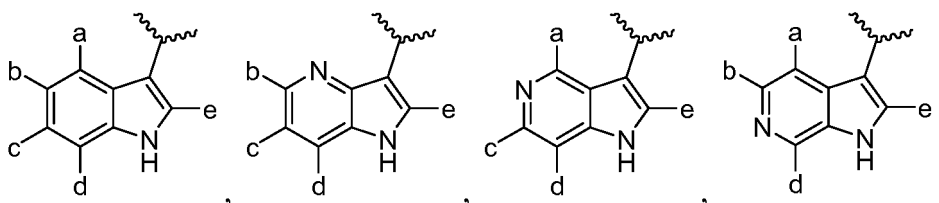
REIVINDICACIONES

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



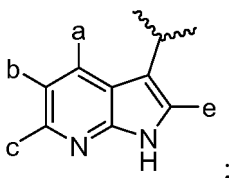
I

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



5

y



en las que

- 10 a, b, c, d y e se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, COOR⁵⁶, XR⁵⁷, NA¹A², C(O)R⁷, C(O)NR⁵⁵R⁵⁶, B, Q y E;
- 15 B se selecciona entre el grupo que consiste en -C(=NR⁴⁶)(R⁴⁷), C(O)NR⁴⁰R⁴¹, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, S(O)₂R⁸, S(O)₂NR⁴⁰R⁴¹, C(O)R⁷, XR^{8a}, alquil (C₁₋₆)-NR⁴⁰R⁴¹, alquil (C₁₋₆)-COOR^{8b}; en el que dichos arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F; en el que arilo es naftilo o fenilo sustituido; en el que heteroarilo es un sistema mono o bicíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo para un sistema mono cíclico y hasta 12 átomos en un sistema bicíclico condensado, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; en el que el heteroalíclico es un anillo mono cíclico de 3 a 7 miembros que puede contener de 1 a 2 heteroátomos en la cadena principal del anillo y que puede estar condensado con un anillo de benceno o piridina;
- 20 Q se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇) y alqueno (C₂₋₆); en el que dichos alquilo (C₁₋₆) y alqueno (C₂₋₆) están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en C(O)NR⁵⁵R⁵⁶, hidroxí, ciano y XR⁵⁷;
- 25 E se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇) y alqueno (C₂₋₆); en el que dichos alquilo (C₁₋₆) y alqueno (C₂₋₆) están, independientemente, opcionalmente sustituidos con un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, heteroarilo, SMe, SPh, -C(O)NR⁵⁶R⁵⁷, C(O)R⁵⁷, SO₂-alquilo (C₁₋₆) y SO₂Ph; en el que heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos;
- 30 F se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxí, alcoxi (C₁₋₆), ariloxí, tioalcoxi (C₁₋₆), ciano, halógeno, nitro, -C(O)R⁵⁷, bencilo, -NR⁴²C(O)-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴²C(O)-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴²C(O)-arilo, -NR⁴²C(O)-heteroarilo, -NR⁴²C(O)-heteroalíclico, una N-lactama cíclica de anillo de 4, 5 o 6 miembros, -NR⁴²S(O)₂-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴²S(O)₂-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴²S(O)₂-arilo, -NR⁴²S(O)₂-heteroarilo, -NR⁴²S(O)₂-heteroalíclico, S(O)₂-alquilo (C₁₋₆), S(O)₂-arilo, -S(O)₂ NR⁴²R⁴³, NR⁴²R⁴³, alquil (C₁₋₆)-C(O)NR⁴²R⁴³, C(O)NR⁴²R⁴³, NHC(O)NR⁴²R⁴³, OC(O)NR⁴²R⁴³, NHC(O)OR⁵⁴, alquil (C₁₋₆)-NR⁴²R⁴³, COOR⁵⁴ y alquil (C₁₋₆)-COOR⁵⁴; en el que dicho alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, alcoxi (C₁₋₆) y ariloxi, están opcionalmente sustituidos con uno a nueve halógenos iguales o diferentes o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G; en el que arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;
- 40 G se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico,

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

R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo y heteroalíclico; en el que dichos arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o con de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F; en el que para R⁷, R⁸, R^{8a}, R^{8b} arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema mono o bicíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo para sistemas mono cíclicos y hasta 10 átomos en un sistema bicíclico, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; en el que heteroalíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

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

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

R^{8b} se selecciona 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;

R⁴⁰ y R⁴¹ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en (a) hidrógeno; (b) alquilo (C₁₋₆) o cicloalquilo (C₃₋₇) sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F o diferentes grupos funcionales: alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acil sulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los cuales éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicos o cíclicos; heteroarilo se selecciona 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 heteroalíclico; 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 los que dicho arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F; en los que para R⁴⁰ y R⁴¹ arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina; a 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 heteroalíclico; 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 los que dichos alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G o diferentes grupos funcionales: alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acil sulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los cuales éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicos o cíclicos; heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo; en los que para R⁴² y R⁴³

arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico es un miembro seleccionado 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 el que cada uno

de dichos alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇) y bencilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres alquilo (C₁₋₆),

cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina

primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona,

amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acil sulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido

sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina,

peróxido, iguales o diferentes, entre los cuales éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio,

éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicos o cíclicos; heteroarilo se selecciona entre el

grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, 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);

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, COCOD⁴, C(=ND⁷)D⁸, C(=ND⁹)ND¹⁰D¹¹;

A¹ y A² pueden ya sea nunca conectarse entre sí o unirse para formar una estructura de anillo;

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 C₁-C₅₀, cicloalquilo C₃-C₅₀, alqueno C₃-C₅₀, cicloalqueno C₄-C₅₀, fenilo, heteroarilo, amida

C₃-C₅₀ y éter C₃-C₅₀; heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo,

pirimidinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo,

benzimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo,

tetrazolilo, tetrazinilo, triazinilo y triazolilo; a condición de que los átomos de carbono que comprenden el doble

enlace carbono-carbono de dicho alqueno C₃-C₂₀ o el triple enlace carbono-carbono de dicho alqueno C₃-C₂₀ no

sean el punto de unión con el nitrógeno al que se unen D², D³, D⁵, D⁶, D⁷, D⁹, D¹⁰ y D¹¹; en los que dichos alquilo

C₁-C₅₀, cicloalquilo C₃-C₅₀, alqueno C₃-C₅₀, cicloalqueno C₄-C₅₀, arilo, fenilo, heteroarilo, amida C₃-C₅₀ y éter

C₃-C₅₀ están opcionalmente sustituidos con uno a tres de las siguientes funcionalidades, iguales o diferentes:

alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno,

bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído,

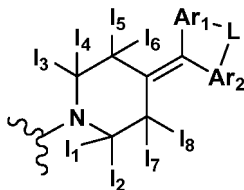
cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acil sulfamida, sulfato, ácido sulfúrico,

ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico,

oxima, hidrazina, peróxido y esteroides, entre los cuales éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina

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

Z se selecciona entre el grupo que consiste en:



I₁, I₂, I₃, I₄, I₅, I₆, I₇ e I₈ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno,

alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), alqueno (C₂₋₆), cicloalqueno (C₄₋₆), alquino (C₂₋₆), CR₈₁R₈₂OR₈₃, COR₈₄,

COOR₈₅ o CONR₈₆R₈₇; en los que cada uno de dichos alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con

uno a tres ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria,

amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida,

amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acil sulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico,

fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, borónico ácido, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido,

iguales o diferentes, entre los cuales éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster,

cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser acíclicos o cíclicos; heteroarilo se selecciona entre el grupo

que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo,

pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo;

R₈₁, R₈₂, R₈₃, R₈₄, R₈₅, R₈₆ y R₈₇ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H,

alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), alqueno (C₂₋₆), cicloalqueno (C₄₋₆), alquino (C₂₋₆);

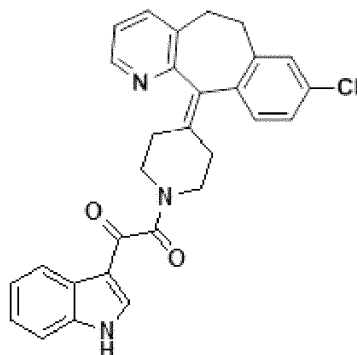
L es una cadena que contiene 1-20 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en C(B¹)(B²), O, NR³, S,

S(O), S(O₂), C(O)O, C(O)NA¹, OC(O)NA¹, NA¹C(O)NA¹ y el Grupo D, a condición de que O, S(O), S(O₂) y C(O)O

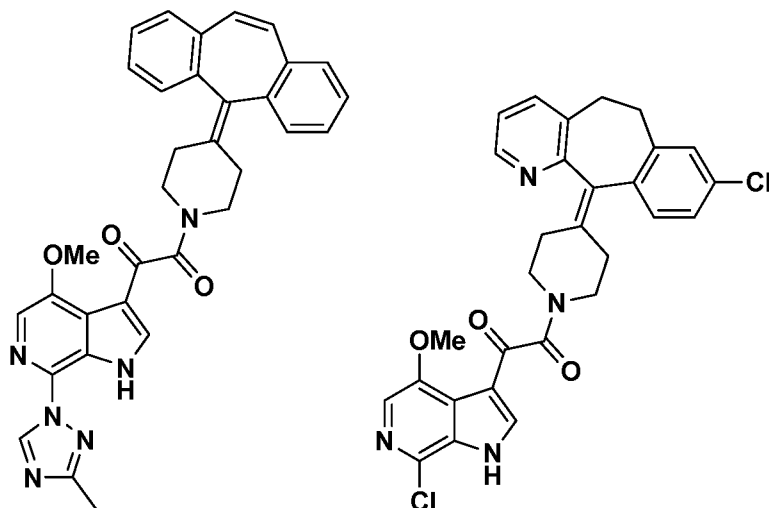
no se unan directamente entre sí;

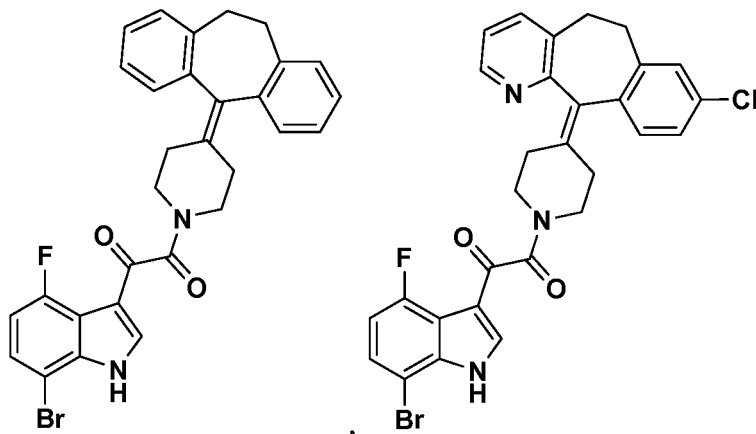
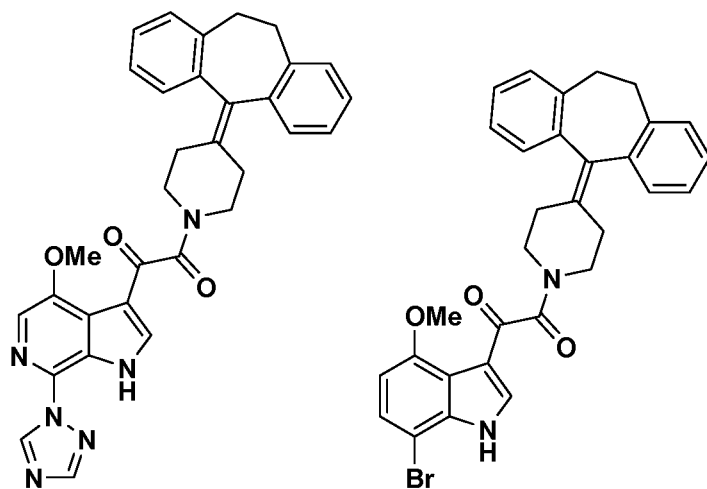
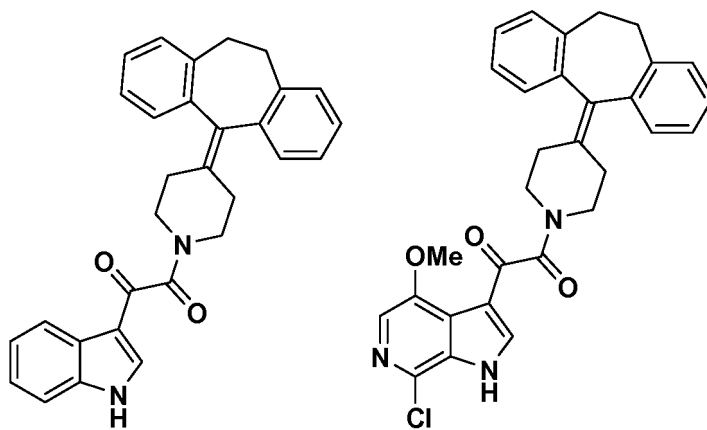
B¹ y B² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi, tioalcoxi (C₁₋₆), ciano, halógeno, nitro, -C(O)R⁵⁷, bencilo, -NR⁴²C(O)-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴²C(O)-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴²C(O)-arilo, -NR⁴²C(O)-heteroarilo, -NR⁴²C(O)-heteroalíclico, una N-lactama cíclica de 4, 5 o 6 miembros, -NR⁴²S(O)₂-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴²S(O)₂-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴²S(O)₂-arilo, -NR⁴²S(O)₂-heteroarilo, -NR⁴²S(O)₂-heteroalíclicos, S(O)₂-alquilo (C₁₋₆), S(O)₂-arilo, -S(O)₂-NR⁴²R⁴³, NR⁴²R⁴², alquil (C₁₋₆)-C(O)NR⁴²R⁴³, C(O)NR⁴²R⁴³, NHC(O)NR⁴²R⁴³, OC(O)NR⁴²R⁴³, NHC(O)OR⁵⁴, alquil (C₁₋₆)-NR⁴²R⁴³, COOR⁵⁴ y alquil (C₁₋₆)-COOR⁵⁴; en los que dichos alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, alcoxi (C₁₋₆) y ariloxi, están opcionalmente sustituidos con uno a nueve halógenos iguales o diferentes o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G; en los que arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina; Ar₁ y Ar₂ se seleccionan entre el grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en los que dichos fenilo y heteroarilo están, independientemente, opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el Grupo C; 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 y triazolilo; el Grupo C se selecciona entre el grupo que consiste en OH, OR⁸, NA¹A², CN, COOR⁸, CONA¹A², SO₂R⁸, SO₂NA¹A², alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆) y el grupo D; y en el que dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas entre el grupo de F, OH, OR⁸, NA¹A², COOR⁸, CONA¹A², SO₂R⁸, SO₂NA¹A²; y el Grupo D se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en el que dichos fenilo y heteroarilo están, independientemente, opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el Grupo C; 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 y triazolilo

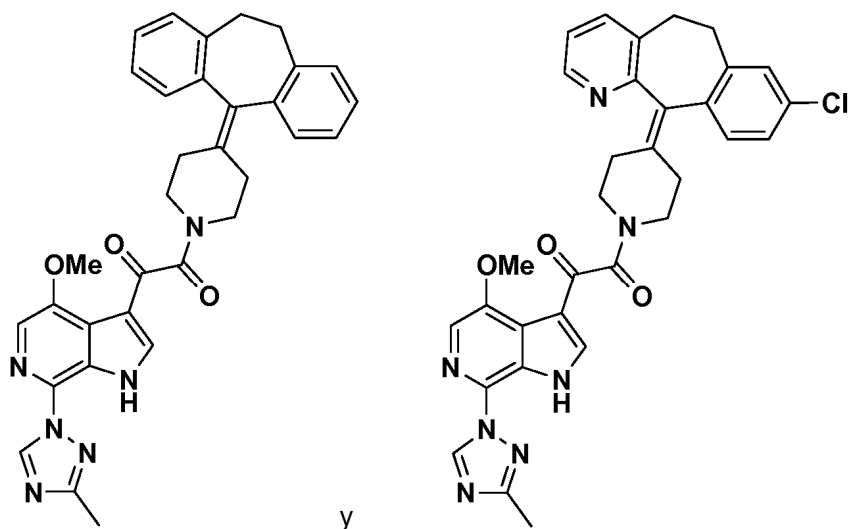
que es diferente de



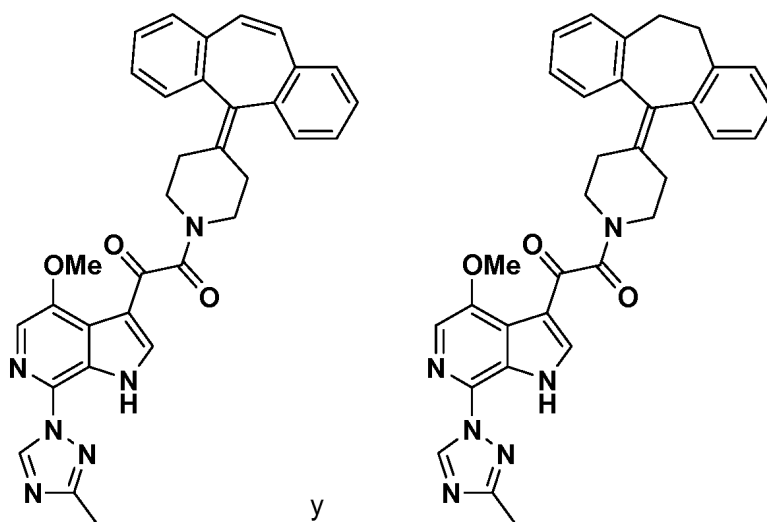
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que se selecciona entre el grupo de:







3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que se selecciona entre el grupo:



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

10 5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, útil para el tratamiento de la infección por VIH, que comprende adicionalmente una cantidad antiviral eficaz de un agente de tratamiento del SIDA seleccionado entre el grupo que consiste en:

- (a) un agente antiviral contra el SIDA;
- (b) un agente antiinfeccioso;
- (c) un inmunomodulador; y
- (d) otro inhibidor de la entrada del VIH.

15 6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en un procedimiento de tratamiento de un mamífero infectado con el virus VIH, en el que el compuesto se administra con uno o más vehículos, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

20 7. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el compuesto se administra en combinación con una cantidad antiviral eficaz de un agente de tratamiento del SIDA seleccionado entre el grupo que consiste en un agente antiviral contra el SIDA; un agente antiinfeccioso; un inmunomodulador; y otro inhibidor de la entrada del VIH.