

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 492**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.08.2013 PCT/US2013/053903**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.02.2014 WO2014025854**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2013 E 13748452 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 2895471**

54 Título: **Derivados de piperidina amida como inhibidores de la fijación del VIH**

30 Prioridad:

09.08.2012 US 201261681306 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;
ZHANG, ZHONGXING;
KADOW, JOHN F.;
MEANWELL, NICHOLAS A.;
RUEDIGER, EDWARD H.;
JAMES, CLINT A.;
DEON, DANIEL H.;
CARINI, DAVID J. y
JOHNSON, BARRY L.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 616 492 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 piperidina amida como inhibidores de la fijación del VIH

Campo de la invención

5 Esta invención proporciona compuestos que tienen propiedades farmacológicas y bioactivas, sus composiciones farmacéuticas y su uso. En particular, la invención en el presente documento se refiere a las piperidina amidas como inhibidores de la fijación del VIH que poseen una actividad antiviral única, así como a procedimientos para preparar estos compuestos, y a composiciones que contienen estos compuestos.

Antecedentes de la invención

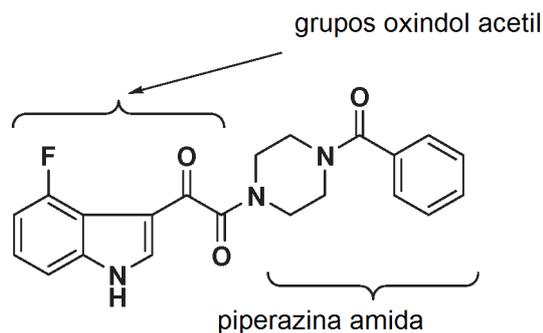
10 La infección por VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana- 1) continúa siendo un problema médico importante, con una estimación de 45-50 millones de personas infectadas a nivel mundial a finales de 2010. El número de casos de VIH y SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) ha aumentado rápidamente.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

15 Cada uno de estos fármacos solo puede restringir transitoriamente la replicación viral si se usa solo. Sin embargo, cuando se usan en combinación, estos fármacos tienen un efecto profundo 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 terapia de combinación. Sin embargo, a pesar de estos impresionantes resultados, del 30 al 50% de los pacientes pueden finalmente fallar en el tratamiento farmacológico combinado. Una potencia del fármaco insuficiente, el incumplimiento, la penetración restringida en el tejido y las limitaciones específicas del fármaco dentro de ciertos tipos celulares (por ejemplo, la mayoría de los análogos de nucleósidos no pueden ser fosforilados en células en reposo) pueden explicar la supresión incompleta de virus sensibles. Además, la alta tasa de replicación y la rápida rotación del VIH-1 combinada con la incorporación frecuente de mutaciones, conduce a la aparición de variantes resistentes a fármacos y fracasos de tratamiento cuando están presentes concentraciones subóptimas de fármaco. Por lo tanto, se necesitan agentes anti-VIH novedosos que exhiban patrones de resistencia distintos, y perfiles farmacocinéticos así como de seguridad favorables para proporcionar más opciones de tratamiento. Los inhibidores mejorados de la fusión del VIH y los antagonistas del correceptor de entrada del VIH son dos ejemplos de nuevas clases de agentes anti-VIH que están siendo estudiados por varios investigadores.

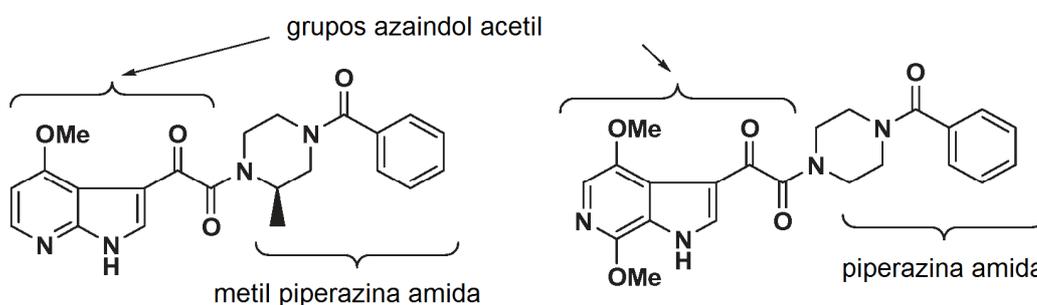
20 El documento WO 00/12074 divulga compuestos útiles para afecciones cardíacas y renales y el documento US 4.110.459 benzoilpiperidilalquilindoles que poseen propiedades tranquilizantes. Otras publicaciones como Gitto y col. (J. Med. Chem. Vol.54, No 24, 8702-8706; Bioorganic & Med. Chem., vol.17, No 4, 1640 a 1647) se refieren a la síntesis de principios activos anticonvulsivos.

25 El documento WO 2012/019003 se refiere a indoles sustituidos y azaindoles derivados de oxoacetil piperazinamida que son útiles para el tratamiento del VIH.

30 Los inhibidores de la fijación del VIH son una nueva subclase de compuestos antivirales que se unen a la glicoproteína gp120 de superficie del VIH, e interfieren con la interacción entre la proteína de superficie gp120 y el receptor CD4 de la célula huésped. Por lo tanto, evitan que el VIH se una a los linfocitos T CD4 humanos, y bloquean la replicación del VIH en la primera etapa del ciclo de vida del VIH. Las propiedades de los inhibidores de la fijación del VIH se han mejorado en un esfuerzo por obtener compuestos con utilidad y eficacia maximizadas como agentes antivirales. Una divulgación que describe los indoles de los cuales la estructura mostrada a continuación para BMS-705 es representativa, se ha divulgado en la patente de los Estados Unidos n.º 6.469.006 (derivados antivirales del indoleoxoacetil piperazina).

**BMS-705**

Otros dos compuestos, a los que se hace referencia en la bibliografía como BMS-806 y BMS-043, se han descrito tanto en la técnica académica como la de patentes:

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

- 5 En bibliografía se ha divulgado alguna descripción de sus propiedades en ensayos clínicos con seres humanos.

Debe observarse que en todas estas tres estructuras, está presente una piperazina amida (en estas tres estructuras una piperazina fenil amida) y este grupo está fijado directamente a un resto oxoacetilo. El grupo oxoacetilo está fijado en la posición 3 del 4-fluoroindol en BMS-705 y en la posición 3 de azaindoles sustituidos en BMS-806 y BMS-043.

- 10 En un esfuerzo por obtener compuestos anti-VIH mejorados, publicaciones posteriores descritas en parte, modificaron patrones de sustitución en los indoles y azaindoles. Ejemplos de tales esfuerzos incluyen: (1) nuevos derivados de piperazina indoloxoacéticos sustituidos, (2) derivados de piperaziniloxoacetilindol sustituidos, y (3) derivados de piperazina azaindoleoxoacéticos sustituidos.

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

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

Procedimiento(s) para preparar profármacos para esta clase de compuestos se divulgan en Prodrugs of Piperazine and Substituted Piperidine Antiviral Agents (Ueda y col. documentos US 7.745.625 o WO 2005/090367).

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

Varias solicitudes de patente publicadas describen estudios de combinación con inhibidores de piperazina benzamida, por ejemplo, la publicación US n.º 2005/0215543 (WO 2005/102391), la publicación US n.º 2005/0215544 (WO 2005/102328), y el documento US 7,776,863 (WO 2005/102392).

- 30 Una publicación sobre nuevos compuestos de esta clase de inhibidores de fijación (Wang, J. et al., Org. Biol. Chem., 3:1781-1786 (2005)) y una solicitud de patente sobre algunos compuestos más remotamente relacionados han

figurado en el documento WO 2005/016344.

Solicitudes de patentes publicadas WO 2005/016344 y WO 2005/121094 describen también derivados de piperazina que son inhibidores del VIH. Otras referencias en el área de la unión del VIH incluyen los documentos US 7.851.476; US 7,396,830; US 7,504,399; US 7,348,337 y US 7,354,924 y WO 2007/103456. Una referencia bibliográfica es J. Med. Chem., 50: 6535 (2007).

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

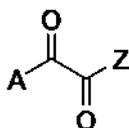
De particular interés son los nuevos derivados de piperidina amida como compuestos inhibidores de la fijación del VIH, descritos en el presente documento. Los compuestos de la presente invención son derivados de piperidina amida, que se cree que son estructuralmente distintos de los inhibidores de la fijación del VIH de piperazin aril amida expuestos en la bibliografía existente.

Sumario de la invención

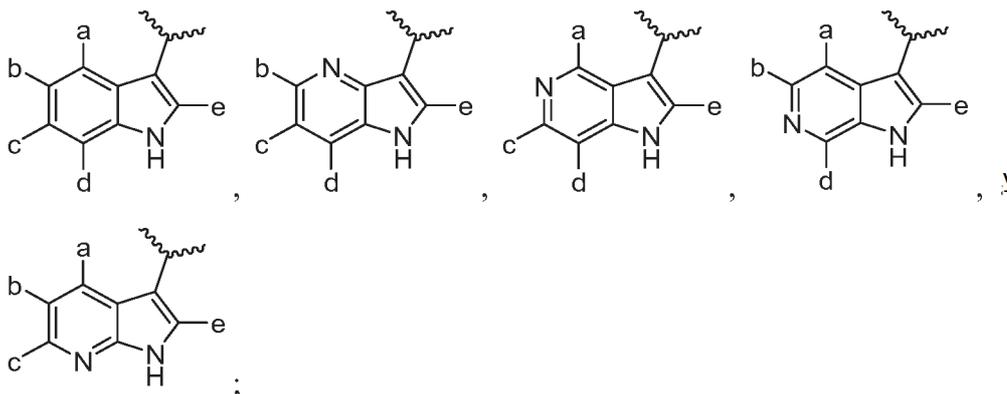
La presente invención divulga uno o más compuestos de Fórmula I a continuación, las sales y/o solvatos (por ejemplo, hidratos) farmacéuticamente aceptables de los mismos, sus formulaciones farmacéuticas, y su uso en pacientes que padecen o son susceptibles a un virus tal como el VIH. Los compuestos de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

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

I



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



en el que

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

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

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

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

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

10 F se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi(C₁₋₆), ariloxi, tioalcoxi(C₁₋₆), ciano, halógeno, nitro, -C(O)R⁵⁷, bencilo, -NR⁴²C(O)-alquilo(C₁₋₆), -NR⁴²C(O)-cicloalquilo(C₃₋₆), -NR⁴²C(O)-arilo, -NR⁴²C(O)-heteroarilo, -NR⁴²C(O)-heteroalíclico, a 4, 5, o N-lactama cíclica con anillo de 6 miembros, -NR⁴²S(O)₂-alquilo(C₁₋₆), -NR⁴²S(O)₂-cicloalquilo(C₃₋₆), -NR⁴²S(O)₂-arilo, -NR⁴²S(O)₂-heteroarilo, -NR⁴²S(O)₂-heteroalíclico, S(O)₂alquilo(C₁₋₆), S(O)₂arilo, -S(O)₂NR⁴²R⁴³, NR⁴²R⁴³,

15 alquilo(C₁₋₆)C(O)NR⁴²R⁴³, C(O)NR⁴²R⁴³, NHC(O)NR⁴²R⁴³, OC(O)NR⁴²R⁴³, NHC(O)OR⁵⁴, alquilo(C₁₋₆)NR⁴²R⁴³, COOR⁵⁴, y alquilo(C₁₋₆)COOR⁵⁴; en el que dicho alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, alcoxi(C₁₋₆), y ariloxi, están opcionalmente sustituidos con uno a nueve halógenos iguales o diferentes o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo G; en el que arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos de anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico

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

G se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi(C₁₋₆), ariloxi, ciano, halógeno, nitro, -C(O)R⁵⁷, bencilo, -NR⁴⁸C(O)-alquilo(C₁₋₆), -NR⁴⁸C(O)-cicloalquilo(C₃₋₆), -NR⁴⁸C(O)-arilo, -NR⁴⁸C(O)-heteroarilo, -NR⁴⁸C(O)-heteroalíclico, una N-lactama cíclica con anillo de 4, 5, o 6 miembros, -NR⁴⁸S(O)₂-alquilo(C₁₋₆), -NR⁴⁸S(O)₂-cicloalquilo(C₃₋₆), -NR⁴⁸S(O)₂-arilo, -NR⁴⁸S(O)₂-heteroarilo, -NR⁴⁸S(O)₂-heteroalíclico, sulfonilo, sulfonamida, NR⁴⁸R⁴⁹, alquilo(C₁₋₆)C(O)NR⁴⁸R⁴⁹,

25 C(O)NR⁴⁸R⁴⁹, NHC(O)NR⁴⁸R⁴⁹, OC(O)NR⁴⁸R⁴⁹, NHC(O)OR⁵⁴, alquilo(C₁₋₆)NR⁴⁸R⁴⁹, COOR⁵⁴, y alquilo(C₁₋₆)COOR⁵⁴; en el que arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos de anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico se selecciona del grupo que consiste en aziridina, azetidina,

30 pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina, y morfolina;

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

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

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

40 opcionalmente sustituidos con uno a seis halógenos iguales o diferentes o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F o alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi(C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria,

45 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, esquirato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los que se incluyen éter, peróxido,

50 tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina puede ser o bien acíclica o bien cíclica; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en furano, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, y pirimidinilo;

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

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

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

R⁴⁰ y R⁴¹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en (a) hidrógeno; (b) alquilo(C₁₋₆) o cicloalquilo(C₃₋₇) sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o

diferentes seleccionados del 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, esquarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los que se incluyen éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina puede ser o bien acíclica o bien cíclica; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxa-diazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, y pirimidinilo; y (c) alcoxi(C₁₋₆), arilo, heteroarilo o heteroalíclico; o R⁴⁰ y R⁴¹ que junto con el nitrógeno al que están fijados forman un miembro seleccionado del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, 4-NMe piperazina, piperidina, azepina, y morfolina; y en el que dicho arilo, heteroarilo, y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F; en los que para R⁴⁰ y R⁴¹ arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos de anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico se selecciona del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, azepina, y morfolina; siempre y cuando B sea C(O)NR⁴⁰R⁴¹, al menos uno de R⁴⁰ y R⁴¹ no se selecciona de los grupos (a) o (b);

R⁴² y R⁴³ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁₋₆), alilo, alcoxi(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, heteroarilo y heteroalíclico; o R⁴² y R⁴³ que junto con el nitrógeno al que están fijados forman un miembro seleccionado del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, 4-NMe piperazina, piperidina, azepina, y morfolina; y en el que dicho alquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, heteroarilo, y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del 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, esquarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los que se incluyen éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina puede ser o bien acíclica o bien cíclica; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, y pirimidinilo; en los que para R⁴² y R⁴³ arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos de anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico es un miembro seleccionado del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, azepina, y morfolina;

R⁴⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, fenilo, arilo, heteroarilo y alquilo(C₁₋₆), OR¹⁷, y NR⁵⁵R⁵⁶;

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

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

R⁵⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆), y bencilo; en el que cada uno de los dichos alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇) y bencilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres alquilo(C₁₋₆) iguales o diferentes, 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, esquarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los que se incluyen éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina puede ser o bien acíclica o bien cíclica; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, y pirimidinilo

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

R^{54'} es alquilo(C₁₋₆);

R⁵⁵ y R⁵⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁₋₆); y R⁵⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁₋₆), arilo, heteroarilo; y

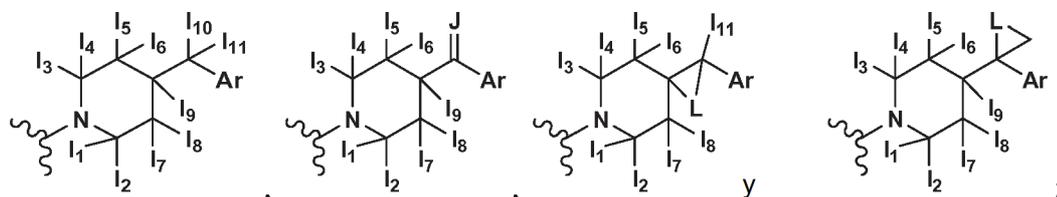
A¹ y A² se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo(C₁₋₆), arilo, heteroarilo, SO₂D¹, SO₂ND²D³, COD⁴, COCOD⁴, COOD⁴, COND⁵D⁶, COCOND⁵D⁶, COCOD⁴, C(=ND⁷)D⁸, C(=ND⁹)ND¹⁰D¹¹;

A¹ y A² o nunca pueden conectarse entre sí, o se unen para formar una estructura de anillo;

D¹, D², D³, D⁴, D⁵, D⁶, D⁷, D⁸, D⁹, D¹⁰, y D¹¹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₅₀, cicloalquilo C₃-C₅₀, alqueno C₃-C₅₀, cicloalqueno C₄-C₅₀, fenilo, heteroarilo, amida C₃-C₅₀

y éter C₃-C₅₀; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzooxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tetrazinilo, triazinilo y triazolilo; siempre y cuando 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 fijación al nitrógeno al cual D², D³, D⁵, D⁶, D⁷, D⁹, D¹⁰, y D¹¹ están fijados; en el que dicho alquilo C₁-C₅₀, cicloalquilo C₃-C₅₀, alqueno C₃-C₅₀, cicloalqueno C₄-C₅₀, arilo, fenilo, heteroarilo, amida C₃-C₅₀ y éter C₃-C₅₀ están opcionalmente sustituidos con uno a tres iguales o diferentes de las siguientes funcionalidades: alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi(C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acil sulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, esquarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido y esteroide, entre los que se incluyen éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina puede ser o bien acíclica o bien cíclica;

Z se selecciona del grupo que consiste en:



I₁, I₂, I₃, I₄, I₅, I₆, I₇, I₈, I₉, I₁₀ e I₁₁ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, CN, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆), alqueno(C₂₋₆), cicloalqueno(C₄₋₆), alquino(C₂₋₆), CR₈₁, R₈₂^{OR}, R₈₃^{OR}, COR₈₄, COOR₈₅, ° CONR₈₆R₈₇; en el que cada uno de dicho alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres ciano iguales o diferentes, 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, esquarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los que se incluyen éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina puede ser o bien acíclica o bien cíclica; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, y pirimidinilo;

I₆, I₈, I₉, e I₁₀ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en OH, OR₈₅ o NR₈₆R₈₇;

I₁₁ se selecciona también del grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en el que dicho fenilo y heteroarilo están opcional e independientemente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo C; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzooxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tetrazinilo y triazolilo;

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

J se selecciona de C(B¹)(B²), O, NR³, S;

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

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

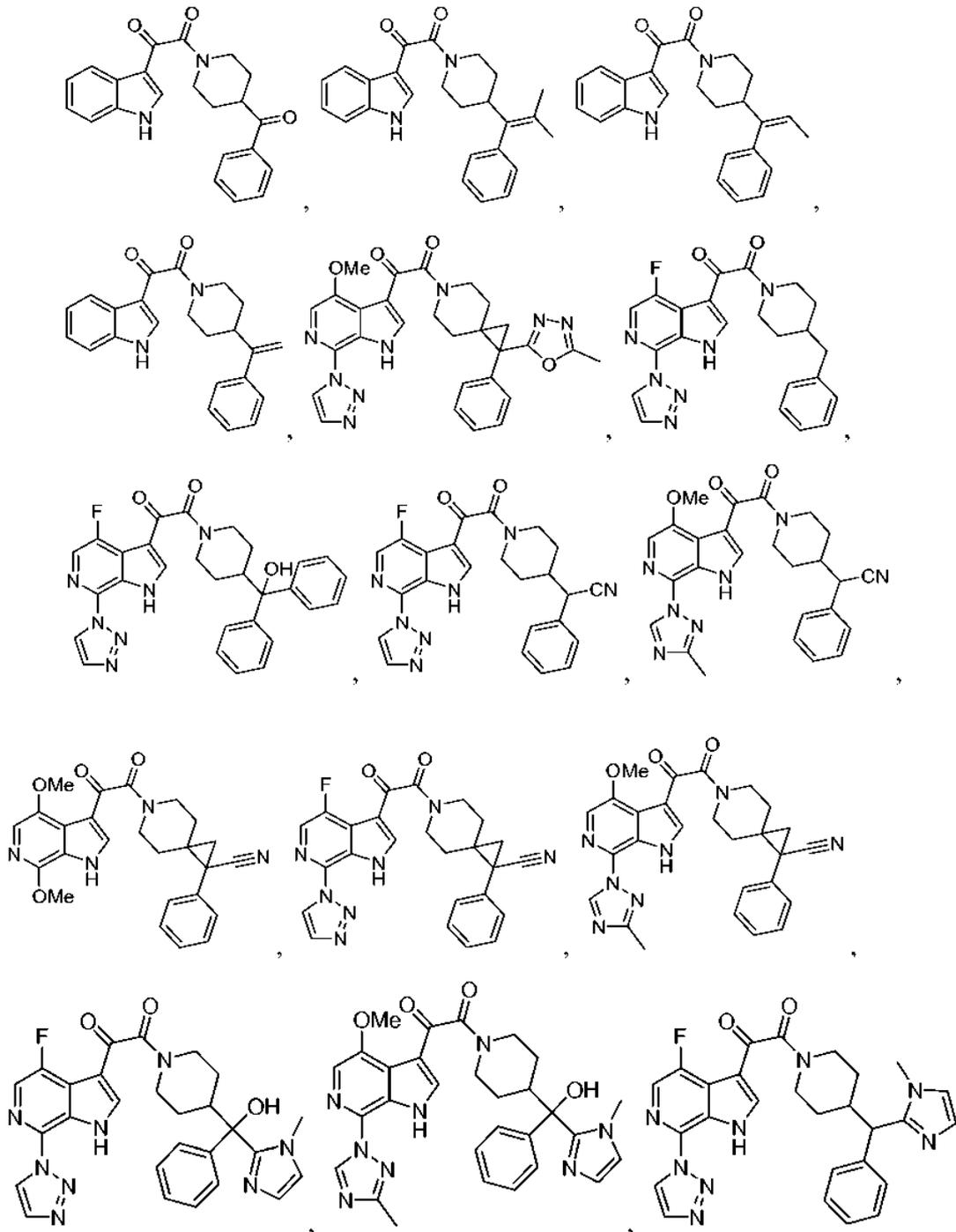
S(O₂), C(O)O, C(O)NA¹, OC(O)NA¹, NA¹C(O)NA¹, y grupo D, siempre y cuando O, S(O), S(O₂), y C(O)O no se unan directamente entre sí;

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

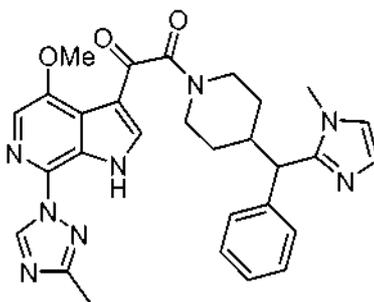
10 Grupo C se selecciona del grupo que consiste en OH, OR⁸, NA¹A², CN, COOR⁸, CONA¹A², SO₂R⁸, SO₂N A¹A², alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₆), y grupo D; y en el que dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas del grupo de F, OH, OR⁸, NA¹A²,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

15 Grupo D se seleccionan del grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en el que dicho fenilo y heteroarilo están opcional e independientemente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo C; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzooxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tetrazinilo, Triazinilo y triazolilo.

La presente invención se refiere a los compuestos de Fórmula I que se seleccionan del grupo de:



y



que incluyen sus sales farmacéuticamente estables

- 5 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención para tratar mamíferos infectados con un virus, especialmente en los que el virus es VIH, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad antiviral efectiva de un compuesto de Fórmula I anterior, y uno o más vehículos, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Opcionalmente, el compuesto de Fórmula I se puede administrar en combinación con una cantidad antiviral efectiva de un agente de tratamiento contra el SIDA seleccionada del grupo que consiste en: (a) un agente antiviral del SIDA; (b) un agente antiinfeccioso; (c) un inmunomodulador; y (d) otros inhibidores de entrada del VIH.
- 10 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad antiviral efectiva de un compuesto de Fórmula I y uno o más vehículos, excipientes, diluyentes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente en combinación con una cantidad antiviral efectiva de un agente de tratamiento contra el SIDA seleccionada del grupo que consiste en: (a) un agente antiviral del SIDA; (b) un agente antiinfeccioso; (c) un inmunomodulador; y (d) otros inhibidores de entrada del VIH.
- 15 En otra realización de la invención se proporciona uno o más procedimientos para preparar los compuestos de la invención.

La presente invención se refiere a éstos, así como a otros fines importantes, descritos de aquí en adelante en el presente documento.

Descripción detallada de las realizaciones

- 20 Puesto que los compuestos expuestos en el presente documento pueden poseer centros asimétricos y por lo tanto aparecer 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 los mismos.

Definiciones

- 25 A menos que se indique específicamente lo contrario en otra parte de la solicitud, pueden usarse 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.

- 30 El término «alquilo C₁₋₆» tal como se usa 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, f-butilo, amilo, hexilo y similares.

«Fluoroalquilo C₁-C₄» se refiere al alquilo C₁-C₄ sustituido con F en el que al menos un átomo de H está sustituido con un átomo F, y cada átomo de H puede estar sustituido independientemente por átomo F.

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

- 35 Un grupo «arilo» o «Ar» se refiere a un grupo monocíclico completamente de carbono o a un grupo policíclico de anillos condensados (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono) que tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Ejemplos, sin limitación, de grupos arilo son fenilo, naftalenilo y antraceniilo. El grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituidos son preferentemente uno o más seleccionados del alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalíclicoxi, tiohidroxilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalíclicoxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxilo, O-carboxilo, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino y -NR^xR^y, y, en el que R^x y R^y son seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, carbonilo, C-carboxilo, sulfonilo, trihalometilo, y, un anillo heteroalíclico de cinco o seis miembros, combinados.
- 40

Tal como se usa en el presente documento, Un grupo «heteroarilo» se refiere a un grupo monocíclico o de anillos condensados (es decir, anillos que comparten un par de átomos adyacente) que tiene en el anillo o anillos uno o más átomos seleccionados del 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 fijado a un átomo de carbono o de nitrógeno dentro del grupo heteroarilo. Debe observarse que el término heteroarilo está destinado a abarcar un N-óxido del heteroarilo original si tal N-óxido es químicamente factible como es conocido en la técnica. Ejemplos, sin limitación, de grupos heteroarilo son furilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piranilo, tetrahi-dropiranilo, 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 del alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxilo, tioalcoxi, tioriloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxilo, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino, y -NR^xR^y, en el que R^x y R^y son como se han definido anteriormente.

Grupo «heteroalíclico» se refiere a un grupo monocíclico o de anillos condensados que tiene en el anillo o anillos uno o más átomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos se seleccionan de entre los que proporcionan disposiciones estables de enlaces y no pretenden abarcar sistemas que no existirían. Los anillos pueden tener también uno o más dobles enlaces. Sin embargo, los anillos no tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Ejemplos, sin limitación, de grupos heteroalíclicos son azetidino, piperidilo, piperazinilo, imidazolínilo, tiazolidínilo, 3-pirrolidin-1-ilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y tetrahidropiranilo. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituidos son preferentemente uno o más seleccionados del alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxilo, tioriloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxilo, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, 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 sea un intervalo numérico; *por ejemplo*, se indica en el presente documento, «1-20», que significa que el grupo, en este caso el grupo alquilo puede contener 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc. hasta e incluyendo 20 átomos de carbono). Más preferentemente, es un alquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Más preferentemente, es un alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituyentes son preferentemente uno o más seleccionados individualmente de cicloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxilo, tioriloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxilo, ciano, halo, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo, y combinados, un anillo heteroalíclico de cinco o seis miembros.

Un grupo «cicloalquilo» se refiere a un grupo monocíclico completamente de carbono o a un grupo de anillos condensados (es decir, anillos que comparten un par adyacente de átomos de carbono) grupo en el que uno o más anillos no tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Ejemplos, sin limitación, de grupos cicloalquilo son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, cicloheptano, ciclohepteno y adamantano. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituyentes son preferentemente uno o más seleccionados individualmente del alquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxilo, tioriloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxilo, ciano, halo, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo, sililo, guanilo, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y -NR^xR^y con R^x y R^y como se definieron anteriormente.

Un grupo «alqueno» se refiere a un grupo alquilo, tal 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, tal 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 define en el presente documento.

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

- Un grupo «heteroariloxi» se refiere a un grupo heteroaril-O- con heteroarilo como se define en el presente documento.
- Un grupo «heteroalícicloxi» se refiere a un grupo heteroalíciclico-O- con heteroalíciclico como se define en el presente documento.
- 5 Un grupo «tiohidroxi» se refiere a un grupo -SH.
- Un grupo «tioalcoxi» se refiere tanto a un grupo S-alquilo como a un grupo -S-cicloalquilo, como se define en el presente documento.
- Un grupo «tioariloxi» se refiere tanto a un grupo -S-arilo como a un grupo -S-heteroarilo, como se define en el presente documento.
- 10 Un grupo «tioheteroariloxi» se refiere a un grupo heteroaril-S- con heteroarilo como se define en el presente documento.
- Un grupo «tioheteroalícicloxi» se refiere a un grupo S-heteroalíciclico con heteroalíciclico como se define en el presente documento.
- 15 Un grupo «carbonilo» se refiere a un grupo >C(=O)R'' , en el que R'' se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (fijado mediante un carbono del anillo) y heteroalíciclico (fijado mediante un carbono del anillo), como se definen cada uno en el presente documento.
- Un grupo «aldehído» se refiere a un grupo carbonilo en el que R'' es hidrógeno.
- Un grupo «tiocarbonilo» se refiere a un grupo -C(=S)R'' , con R'' como se define en el presente documento.
- 20 Un grupo «ceto» se refiere a un grupo CC(=O)C- en el que el carbono en uno o ambos lados del C=O puede ser alquilo, cicloalquilo, arilo o un carbono de un grupo heteroarilo o heteroalíciclico.
- Un grupo «trihalometanocarbonilo» se refiere a un $\text{Z}_3\text{CC(=O)-}$ grupo con dicha Z como 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''C(O)O- , con R'' como se define en el presente documento.
- Un grupo «ácido carboxílico» se refiere a un grupo C-carboxi en el que R'' es hidrógeno.
- 25 Un grupo «trihalometilo» se refiere a un grupo -CZ_3 , en el que Z es un grupo halógeno como se define en el presente documento.
- Un grupo «trihalometanosulfonilo» se refiere a un grupo $\text{Z}_3\text{CS(=O)}_2$ con Z como se definió anteriormente.
- Un grupo «trihalometanosulfonamido» se refiere a un grupo $\text{Z}_3\text{CS(=O)}_2\text{NR}^x$ con Z como se definió anteriormente y R^x es H o alquilo(C₁₋₆).
- 30 Un grupo «sulfonilo» se refiere a un grupo -S(=O)-R'' , con R'' como alquilo(C₁₋₆).
- Un grupo «sulfonilo» se refiere a un grupo $\text{-S(=O)}_2\text{R''}$ con R'' como alquilo(C₁₋₆).
- Un grupo «S-sulfonamido» se refiere a un $\text{-S(=O)}_2\text{NR}^x\text{R}^y$, siendo R^x y R^y independientemente H o alquilo(C₁₋₆).
- Un grupo «N-Sulfonamido» se refiere a un grupo $\text{R''S(=O)}_2\text{NR}_x$, con R_x siendo H o alquilo(C₁₋₆).
- Un grupo «O-carbamilo» se refiere a un grupo $\text{-OC(=O)NR}^x\text{R}^y$, siendo R^x y R^y independientemente H o alquilo(C₁₋₆).
- 35 Un grupo «N-carbamilo» se refiere a un grupo $\text{R}^x\text{OC(=O)NR}^y$, siendo R^x y R^y independientemente H o alquilo(C₁₋₆).
- Un grupo «O-tiocarbamilo» se refiere a un grupo $\text{-OC(=S)NR}^x\text{R}^y$, siendo R^x y R^y independientemente H o alquilo(C₁₋₆).
- Un grupo «N-tiocarbamilo» se refiere a un grupo $\text{R}^x\text{OC(=S)NR}^y$, siendo R^x y R^y independientemente H o alquilo(C₁₋₆).
- Un grupo «amino» se refiere a un grupo -NH_2 .
- 40 Un grupo «C-amido» se refiere a un grupo $\text{-C(=O)NR}^x\text{R}^y$, siendo R^x y R^y independientemente H o alquilo(C₁₋₆).
- Un grupo «C-tioamido» se refiere a un grupo $\text{-C(=S)NR}^x\text{R}^y$, siendo R^x y R^y independientemente H o alquilo(C₁₋₆).
- Un grupo «N-amido» se refiere a un grupo $\text{R}^x\text{C(=O)NR}^y$, siendo R^x y R^y independientemente H o alquilo(C₁₋₆).

Un grupo «ureido» se refiere a un grupo $-NR^x C(=O)NR^y R^{y2}$, siendo R^x , R^y , y R^{y2} independientemente H o alquilo(C₁₋₆).

Un grupo «guanidino» se refiere a un grupo $-R^x NC(=N)NR^y R^{y2}$, siendo R^x , R^y , y R^{y2} independientemente H o alquilo(C₁₋₆).

5 Un grupo «guanilo» se refiere a un grupo $R^x R^y NC(=N)$, con R^x y R^y siendo independientemente H o alquilo(C₁₋₆).

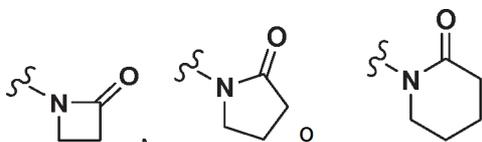
Un grupo «ciano» se refiere a un grupo $-CN$.

Un grupo «sililo» se refiere a un $-Si(R'')$, con R'' como alquilo(C₁₋₆) o fenilo.

Un grupo «fosfonilo» se refiere a un $P(=O)(OR^x)_2$ con R^x como alquilo(C₁₋₆).

10 Un grupo «hidrazino» se refiere a un grupo $-NR^x NR^y R^{y2}$, con R^x , R^y , y R^{y2} siendo independientemente H o alquilo(C₁₋₆).

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

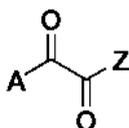


Cualquiera de los dos grupos R adyacentes puede combinarse para formar un anillo de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocíclico adicional condensado al anillo que lleva inicialmente esos grupos R.

15 Se sabe en la técnica que los átomos de nitrógeno en sistemas de heteroarilo pueden ser «participantes en un doble enlace de anillo de heteroarilo», y esto se refiere a la forma de dobles enlaces en las dos estructuras tautoméricas que comprenden grupos heteroarilo de anillo de cinco miembros. Esto dicta si los nitrógenos pueden estar sustituidos como se conocen bien por los químicos en la técnica. La divulgación y 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 capaces de existir basándose en la bibliografía.

20 Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos divulgados en el presente documento están dentro del alcance de la invención. El término «sal farmacéuticamente aceptable» como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones pretende incluir sales de adición de base no tóxicas. 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. El término «sal farmacéuticamente aceptable» como se usa en el presente documento también pretende incluir sales de grupos ácidos, tales como un carboxilato, con contraiones tales como amonio, sales de metales alcalinos, especialmente de sodio o de potasio, sales de metales alcalinotérreos, particularmente calcio o magnesio, y sales con base orgánica 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 tal como piperidina o morfolina.

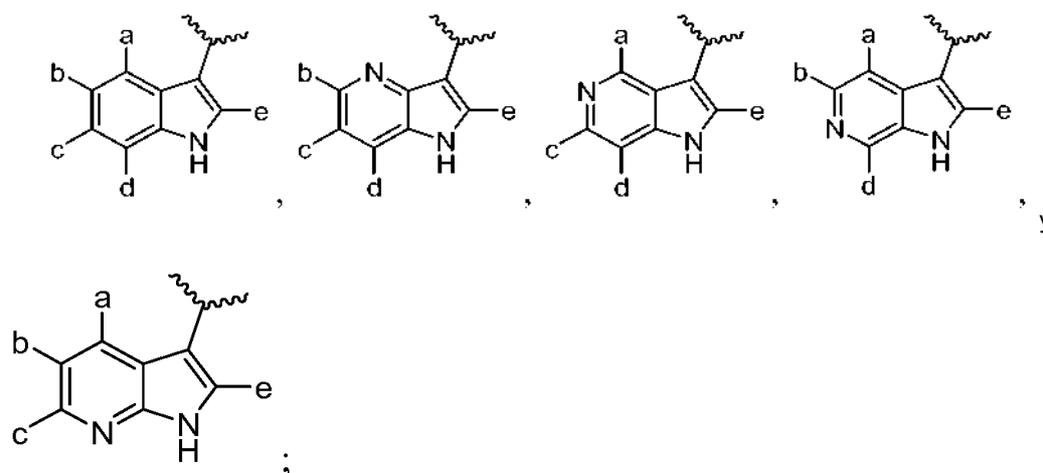
30 Como se expuso anteriormente, la invención divulga uno o más compuestos de Fórmula I, incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables:



I

35

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



en el que

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

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

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

20 E se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇) y alqueno(C₂₋₆); en el que dicho alquilo(C₁₋₆) y alqueno(C₂₋₆) están opcionalmente e independientemente sustituidos con un miembro seleccionado del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo, SMe, SPh, -C(O)NR⁵⁶R⁵⁷, C(O)R⁵⁷, SO₂alquilo(C₁₋₆) y SO₂Ph; en el que heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos de anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos;

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

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

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₆), alqueno(C₂₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, heteroarilo, y heteroalíclico; en el que dicho 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 del grupo F;

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

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), alqueno(C₂₋₆), cicloalqueno(C₃₋₇), alquino(C₂₋₆), arilo, heteroarilo, y heteroalíclico; en el que dicho alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), alqueno(C₂₋₆), ci-cloalqueno(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 del grupo F o alquilo(C₁₋₆), ci-cloalquilo(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, esquarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los que se incluyen éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina puede ser o bien acíclica o bien cíclica; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, y pirimidinilo;

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

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

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

R⁴⁰ y R⁴¹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en (a) hidrógeno; (b) alquilo(C₁₋₆) o cicloalquilo(C₃₋₇) sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del 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, esquarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los que se incluyen éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina puede ser o bien acíclica o bien cíclica; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxa-diazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, y pirimidinilo; y (c) alcoxi(C₁₋₆), arilo, heteroarilo o heteroalíclico; o R⁴⁰ y R⁴¹ que junto con el nitrógeno al que están fijados forman un miembro seleccionado del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, 4-NMe piperazina, piperidina, azepina, y morfolina; y en el que dicho arilo, heteroarilo, y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F; en el que para R⁴⁰ y R⁴¹ arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos de anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico se selecciona del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, azepina, y morfolina; siempre y cuando B sea C(O)NR⁴⁰R⁴¹, al menos uno de R⁴⁰ y R⁴¹ no se selecciona de los grupos (a) o (b);

R⁴² y R⁴³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C₁₋₆), alilo, alcoxi(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, heteroarilo y heteroalíclico; o R⁴² y R⁴³ que junto con el nitrógeno al que están fijados forman un miembro seleccionado del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, 4-NMe piperazina, piperidina, azepina, y morfolina; y en el que dicho alquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), arilo, heteroarilo, y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del 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, esquarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los que se incluyen éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina puede ser o bien acíclica o bien cíclica; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, y pirimidinilo; en el que para R⁴² y R⁴³ arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos de anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico es un miembro seleccionado del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, azepina, y morfolina;

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

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

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

5 R⁵⁰ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆), y bencilo; en el que dicho alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇) y bencilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres alquilos (C₁₋₆) iguales o diferentes, 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, esquarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los que se incluyen éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina puede ser o bien acíclica o bien cíclica; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazi-nilo, piridazinilo, y pirimidinilo

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

R^{54'} es alquilo(C₁₋₆);

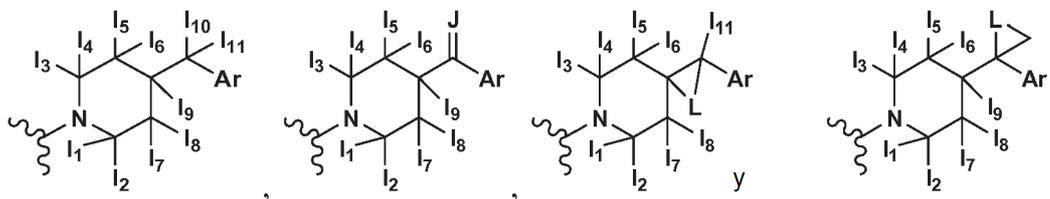
R⁵⁵ y R⁵⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C₁₋₆); y R⁵⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alilo(C₁₋₆), arilo, heteroarilo; y

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

A¹ y A² o nunca pueden conectarse entre sí, o se unen para formar una estructura de anillo;

25 D¹, D², D³, D⁴, D⁵, D⁶, D⁷, D⁸, D⁹, D¹⁰, y D¹¹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₅₀, cicloalquilo C₃-C₅₀, alqueno C₃-C₅₀, cicloalqueno C₄-C₅₀, fenilo, heteroarilo, amida C₃-C₅₀ y éter C₃-C₅₀; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzooxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1H-imida-zo[4,5-b] piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tetrazinilo, triazinilo y triazolilo; siempre y cuando 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 fijación al nitrógeno al cual D², D³, D⁵, D⁶, D⁷, D⁹, D¹⁰, y D¹¹ están fijados; en el que dicho alquilo C₃-C₅₀, cicloalquilo C₃-C₅₀, alqueno C₃-C₅₀, cicloalqueno C₄-C₅₀, arilo, fenilo, heteroarilo, amida C₃-C₅₀ y éter C₃-C₅₀ están opcionalmente sustituidos con una a tres iguales o diferentes de las siguientes funcionalidades: alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi(C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acil sulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, esquarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido y esteroide, entre los que se incluyen éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina puede ser o bien acíclica o bien cíclica;

35 Z se selecciona del grupo que consiste en:



40 I₁, I₂, I₃, I₄, I₅, I₆, I₇, I₈, I₉, I₁₀ e I₁₁ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, CN, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), alqueno (C₂₋₆), cicloalqueno (C₄₋₆), alquino (C₂₋₆), CR₈₁ R₈₂OR₈₃, COR₈₄, COOR₈₅, o CONR₈₆R₈₇; en el que cada uno de dichos alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres ciano iguales o diferentes, 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, esquarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los que se incluyen éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina tanto acíclica o cíclica; heteroarilo se selecciona del

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

I_6 , I_8 , I_9 , e I_{10} también se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en OH, OR_{85} o $NR_{86}R_{87}$;

5 I_{11} también se selecciona del grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en el que dicho fenilo y heteroarilo están opcional e independientemente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del Grupo C; heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzooxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tetrazinilo, triazinilo y triazolilo;

10 R_{81} , R_{82} , R_{83} , R_{84} , R_{85} , R_{86} , y R_{87} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-6}), alqueno (C_{2-6}), cicloalqueno (C_{4-6}), alquino (C_{2-6});

J se selecciona de $C(B^1)(B^2)$, O, NR^3 , S;

15 B^1 y B^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi(C_{1-6}), ariloxi, tioalcoxi(C_{1-6}), ciano, halógeno, nitro, $-C(O)R^{57}$, bencilo, $-NR^{42}C(O)$ -alquilo(C_{1-6}), $-NR^{42}C(O)$ -cicloalquilo(C_{3-6}), $-NR^{42}C(O)$ -arilo, $-NR^{42}C(O)$ -heteroarilo, $-NR^{42}C(O)$ -heteroalíclico, una N-lactama cíclica con anillo de 4, 5, o 6 miembros, $-NR^{42}S(O)_2$ -alquilo(C_{1-6}), $-NR^{42}S(O)_2$ -cicloalquilo(C_{3-6}), $-NR^{42}S(O)_2$ -arilo, $-NR^{42}S(O)_2$ -heteroarilo, $-NR^{42}S(O)_2$ -heteroalíclico, $S(O)_2$ alquilo(C_{1-6}), $S(O)_2$ arilo, $-S(O)_2NR^{42}R^{43}$, $NR^{42}R^{43}$, alquilo(C_{1-6}) $C(O)NR^{42}R^{43}$, $C(O)NR^{42}R^{43}$, $NHC(O)NR^{42}R^{43}$, $OC(O)NR^{42}R^{43}$, $NHC(O)OR^{54}$, alquilo(C_{1-6}) $NR^{42}R^{43}$, $COOR^{54}$, y alquilo(C_{1-6}) $COOR^{54}$; en el que dicho alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, alcoxi(C_{1-6}), y ariloxi, están opcionalmente sustituidos con uno a nueve halógenos iguales o diferentes o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo G; en el que arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos de anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico se selecciona del grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina, y morfolina;

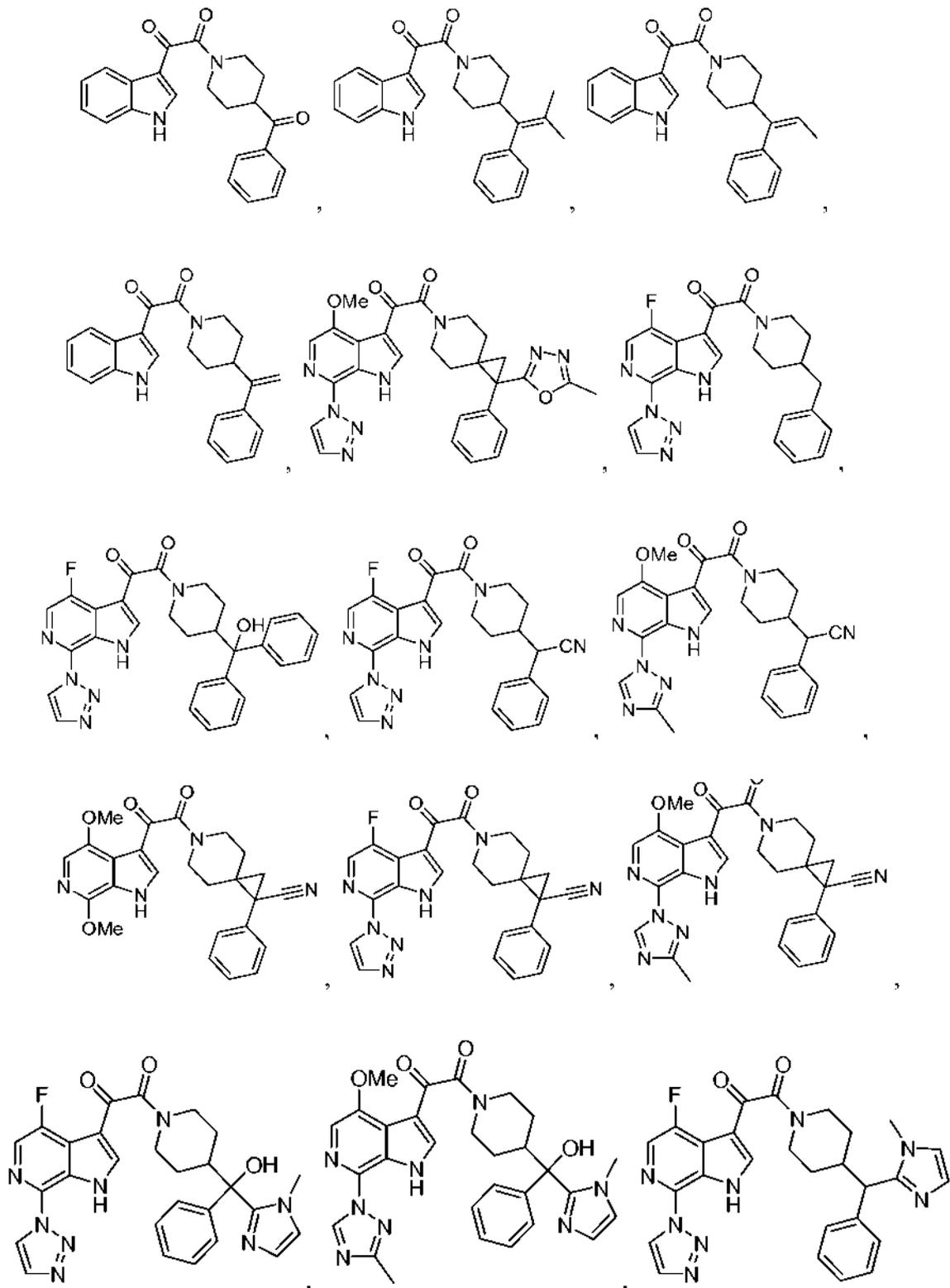
20 L es una cadena que contiene 1-20 grupos seleccionados del grupo que consiste en $C(B^1)(B^2)$, O, NR^3 , S, $S(O)$, $S(O)_2$, $C(O)O$, $C(O)NA^1$, $OC(O)NA^1$, $NA^1C(O)NA^1$, y grupo D, siempre y cuando O, $S(O)$, $S(O)_2$, y $C(O)O$ no se unan directamente entre sí;

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

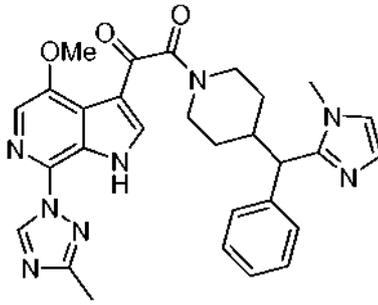
35 Grupo C se selecciona del grupo que consiste en OH, OR^8 , NA^1A^2 , CN, $COOR^8$, $CONA^1A^2$, SO_2R^8 , SO_2N AW, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_1-C_4), y grupo D; y en el que dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas del grupo de F, OH, OR^8 , NAW, $COOR^8$, CONAW, SO_2R^8 , SO_2N AW; y

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

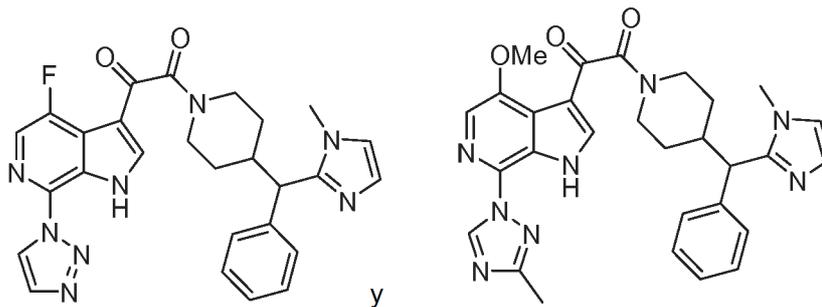
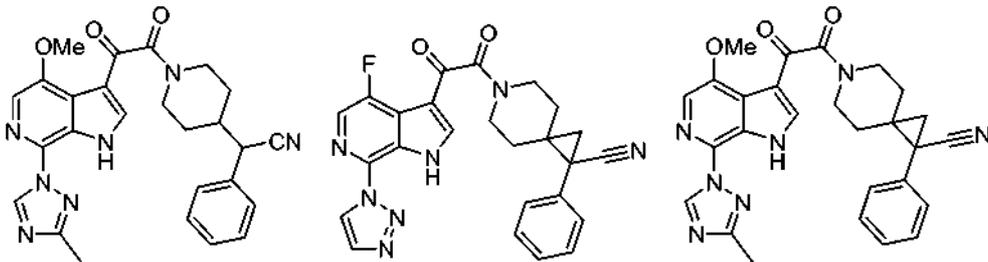
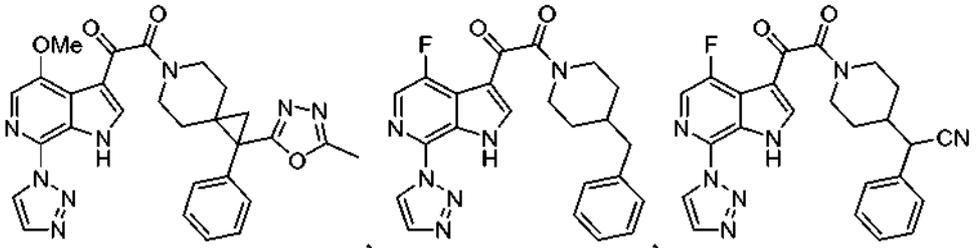
45 Los compuestos de Fórmula I de acuerdo con la invención son los que se seleccionan del grupo de:



y



incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. De lo anterior,



5 incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son más preferentes.

Los compuestos de la presente invención, de acuerdo con todas las diversas realizaciones descritas anteriormente, se pueden administrar por vía oral, parenteral (incluyendo inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, inyección intraesternal o técnicas de infusión), mediante aerosol de inhalación, o por vía rectal, y por otros medios, en formas unitarias de dosificación que contienen vehículos, excipientes y diluyentes no tóxicos farmacéuticamente aceptables disponibles para el experto en la materia. Uno o más adyuvantes también pueden ser incluidos.

Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se proporciona además un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento, y una composición farmacéutica, para el tratamiento de infecciones virales tales como la infección por VIH y el SIDA. El tratamiento implica administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una composición farmacéutica que contiene una cantidad antiviral eficaz de uno o más de los compuestos de Fórmula I, junto con uno o más vehículos, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Tal como se usa en el presente documento, el término «cantidad eficaz antiviral» 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*, inhibir, mejorar, o curar afecciones agudas caracterizadas por la inhibición de la infección por VIH. Cuando se aplica a un principio activo individual, administrado solo, el término se refiere solo a ese principio. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto terapéutico, si se administra en combinación, en serie o simultáneamente. Los términos «tratar, tratando, tratamiento» como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones significa prevenir, mejorar o curar enfermedades asociadas con la infección por el VIH.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de suspensiones o comprimidos administrables vía oral; así como aerosoles nasales, preparaciones inyectables estériles, por ejemplo, como suspensiones o supositorios acuosos u oleaginosos estériles inyectables. Los vehículos, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas, y son los utilizados en la técnica de preparaciones farmacéuticas.

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

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

Los compuestos expuestos en el presente documento se pueden administrar por vía oral a seres humanos en un intervalo de dosificación de 1 a 100 mg/kg de peso corporal en dosis divididas, usualmente durante un período prolongado, tal como días, semanas, meses, o incluso años. Un intervalo de dosificación preferente es de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por vía oral en dosis divididas. Otro intervalo de dosificación preferente es de 1 a 20 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis y la frecuencia de dosificación específicos para cualquier paciente particular pueden modificarse y dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular, y el huésped que se somete a tratamiento.

También se contemplan en el presente documento combinaciones de los compuestos de Fórmula I expuestos en dicho documento, junto con uno o más agentes útiles en el tratamiento del SIDA. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden administrarse eficazmente, tanto en periodos de pre-exposición y/o post-exposición, en combinación con cantidades eficaces de los antivirales del SIDA, inmunomoduladores, antiinfecciosos, o vacunas, tales como los de la siguiente tabla no limitativa:

ANTIVIRALES

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Rilpivirina	Tibotec	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa)
Interferón Alfa	(Los Ángeles, California) Glaxo Wellcome	VIH positivo, SIDA Sarcoma de Kaposi, VIH en combinación con Retrovir
Ansamycin LM 427	Adria Laboratories (Dublín, OH) OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC

ES 2 616 492 T3

(continuación)

ANTIVIRALES

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Anticuerpo que neutraliza el pH aberrante e inestable del alfa Interferón	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	SIDA, ARC
AR177	Aronex Pharm	Infección por VIH, SIDA, ARC
Beta-fluoro-ddA	Nat'1 Cancer Institute	Enfermedades asociadas al SIDA
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
CI-1012	Warner-Lambert	Infección por VIH-1
Cidofovir	Gilead Science	Retinitis por CMV, herpes, papilomavirus
Curdlan sulfato	AJI Pharma USA	Infección por VIH
Citomegalovirus inmunoglobulina	MedImmune	Retinitis por CMV
Cytovene	Syntex	Riesgo para la visión
Ganciclovir		Retinitis pigmentosa por CMV
Darunavir	Tibotec- J & J	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Delaviridina	Farmacia-Upjohn	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de RT)
Sulfato de dextrano	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japan)	SIDA, ARC, VIH positivo asintomático
Dideoxicitidina ddC	Hoffman-La Roche	Infección por VIH, SIDA, ARC
Dideoxinosina ddl	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC; combinación con AZT/d4T
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Efavirenz (DMP 266, Sustiva®) (-)-6-Cloro- 4-(S)-ciclopropiletinil-4(S)-trifluoro-metil-1,4-dihidro- 2H-3,1-benzoxazin-2-ona, STOCRINE EL10	Bristol Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de RT no nucleósido)
Etravirina	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA) Tibotec/ J & J	Infección por VIH
Famciclovir	Smith Kline	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa)
GS 840	Gilead	<i>Herpes Zoster</i> , herpes simple
HBV097	Hoechst Marion Roussel	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Hipericina	VIMRx Pharm.	Infección por VIH, SIDA, ARC
Beta interferón humana recombinante	Triton Biosciences (Alameda, California)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC

ES 2 616 492 T3

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
(continuación)		
ANTIVIRALES		
Interferón alfa-n3 Indinavir	Interferon Sciences Merck	ARC, SIDA Infección por VIH, SIDA,, ARC, VIH positivo asintomático, también en combinación con AZT/ddI/ddC
ISIS 2922 KNI-272 Lamivudina, 3TC	ISIS Pharmaceuticals Nat'1 Cancer Institute Glaxo Wellcome	Retinitis por CMV Enfermedades asociadas al VIH Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la transcriptasa inversa); también con AZT
Lobucavir Nelfinavir	Bristol-Myers Squibb Agouron Pharmaceuticals	Infección por CMV Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Nevirapina	Boeheringer Ingleheim	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de RT)
Novapren	Novafeferon Labs, Inc. (Akron, OH)	Inhibidor del VIH
Secuencia del optapéptido del péptido T	Peninsula Labs (Belmont, California)	SIDA
Fosfonoformato trisódico	Astra Pharm. Products, Inc.	Retinitis por CMV, infección por VIH, otras infecciones por CMV
PNU-140690	Farmacia Upjohn	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Probucof RBC-CD4	Virex Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	Infección por VIH, SIDA, Infección por VIH, SIDA, ARC
Ritonavir	Abbott	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Saquinavir	Hoffmann-LaRoche	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Estavudina; d4T Didehidrodeoxi-Timidina Tipranavir	Bristol-Myers Squibb Boehringe Ingelheim	Infección por VIH, SIDA, ARC Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	Infecciones genitales por CMV y HSV
Ribavirín Virazole	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	VIH positivo asintomático, LAS, ARC
VX-478 Zalcitabina	Vertex Hoffmann-LaRoche	Infección por VIH, SIDA, ARC Infección por VIH, SIDA, ARC, con AZT
Zidovudina AZT	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC, sarcoma de Kaposi, en combinación con otros tratamientos
Tenofovir disoproxil, sal fumarato (Viread®)	Gilead	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Emtriva® (Emtricitabina) (FTC)	Gilead	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Combivir®	GSK	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Abacavir succinato (o Ziagen®)	GSK	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)

ES 2 616 492 T3

(continuación)

ANTIVIRALES

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Reyataz® (o atazanavir)	Bristol-Myers Squibb	SIDA por infección por VIH, inhibidor de la proteasa
Fuzeon® (Enfuvirtida o T-20)	Roche / Trimeris	SIDA por infección por VIH, inhibidor de fusión viral
Lexiva® (o Fosamprenavir cálcico)	GSK/Vertex	SIDA por infección por VIH, inhibidor viral de proteasa
Selzentry Maraviroc; (UK 427857)	Pfizer	SIDA por infección por VIH, (antagonista del CCR5, en desarrollo)
Trizivir®	GSK	SIDA por infección por VIH, (combinación de tres fármacos)
Sch-417690 (vicriviroc)	Schering-Plough	SIDA por infección por VIH, (antagonista del CCR5, en desarrollo)
TAK-652	Takeda	SIDA por infección por VIH, (antagonista del CCR5, en desarrollo)
GSK 873140 (ONO-4128)	GSK/ONO	SIDA por infección por VIH, (antagonista del CCR5, en desarrollo)
Inhibidor de integrasa MK-0518 Raltegravir	Merck	SIDA por infección por VIH
Truvada®	Gilead	Combinación de Tenofovir disoproxil sal fumarato (Vireadr®) y Emtriva® (Emtricitabina)
Inhibidor de integrasa GS917/JTK-303 Elvitegravir	Gilead/Japan Tobacco	SIDA por infección por VIH en desarrollo
Combinación de triple fármaco Atripla®	Gilead/Bristol-Myers Squibb	Combinación de Tenofovir disoproxil sal fumarato (Vireadr®), Emtriva® (Emtricitabina), y Sustiva® (Efavirenz)
Festinavir®	Oncolys BioPharma	SIDA por infección por VIH en desarrollo
CMX-157 conjugado lipídico del nucleótido tenofovir	Chimerix	SIDA por infección por VIH
GSK1349572 Inhibidor de la integrasa	GSK	SIDA por infección por VIH

INMUNOMODULADORES

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
AS-101	Wyeth-Ayerst	SIDA
Bropirimina	Farmacia Upjohn	SIDA avanzado
Acemannan	Carrington Labs, Inc.	SIDA, ARC
CL246.738	(Irving, TX) Wyeth	SIDA, sarcoma
	Lederle Labs	de Kaposi
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Bloqueo de fusión del VIH con las células CD4+
Interferón gamma	Genentech	ARC, Factor estimulante de necrosis tumoral)
Factor estimulante de colonia de macrófagos de granulocitos	Genetics Institute Sandoz	SIDA

ES 2 616 492 T3

(continuación)

INMUNOMODULADORES

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Factor estimulante de colonia de macrófagos de granulocitos	Hoechst-Roussel Immunex	SIDA
Factor estimulante de colonia de macrófagos de granulocitos de colonia de macrófagos de granulocitos	Schering-Plough	SIDA, en combinación con AZT
Inmunoestimulante del núcleo de partículas del VIH	Rorer	VIH seropositivo
IL-2 Interleucina-2	Cetus	SIDA, en combinación con AZT
IL-2 Interleucina-2	Hoffman-LaRoche Immunex	SIDA, ARC, VIH, en combinación con AZT
IL-2 Interleucina-2 (aldeslukina)	Quirón	SIDA, aumento del conteo de células CD4
Inmunoglobulina intravenosa (humana)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	SIDA pediátrico, en combinación con AZT
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
Imutiol dietil ditio carbamato	Merieux Institute	SIDA, ARC
Interferón alfa-2	Schering Plough	Sarcoma de Kaposi con AZT, SIDA
Metionina-encefalina	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	SIDA, ARC
MTP-PE muramil-tripéptido	Ciba-Geigy Corp.	Sarcoma de Kaposi
Factor estimulante de colonia de granulocitos	Amgen	SIDA, en combinación con AZT
Remune	Immune Response Corp.	Inmunoterapia
rCD4 CD4 humano soluble recombinante	Genentech	SIDA, ARC
Híbridos rCD4-IgG		SIDA, ARC
CD4 humano soluble recombinante	Biogen	SIDA, ARC
Interferón alfa 2a	Hoffman-La Roche	Sarcoma de Kaposi SIDA, ARC, en combinación con infección por VIH con AZT
Receptor T4 soluble SK&F106528	Smith Kline	
Timopentina	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	Infección por VIH
Factor de necrosis tumoral; TNF	Genentech	ARC, en combinación con la interferón gamma

ANTI-BACTERIANOS

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Clindamicina con primaquina	Farmacia Upjohn	PCP
Fluconazol	Pfizer	Meningitis criptocócica. candidiasis
Nystatin pastillas	Squibb Corp.	Prevención de la candidiasis oral
Ornidyl eflornitina	Merrell Dow	PCP
Pentamidina isetionato (IM y IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	Tratamiento PCP
Trimetoprim		Antibacteriano
Trimetoprim/sulfa		Antibacteriano
Piritrexim	Burroughs Wellcome	Tratamiento PCP
Isetionato de pentamidina para inhalación	Fisons Corporation	Profilaxis para PCP
Espiramicina	Rhone-Poulenc diarrhea	Cryptosporidial
Intraconazol-R51211	Janssen-Pharm.	Histoplasmosis; meningitis criptocócica
Trimetrexato	Warner-Lambert	PCP

(continuación)

ANTI-BACTERIANOS

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
Daunorubicina	NeXstar, Sequus	Sarcoma de Kaposi Anemia severa asoc. con tratamiento con AZT
Eritropoyetina humana recombinante	Ortho Pharm. Corp.	Desgaste relacionado con el SIDA, caquexia
Hormona recombinante del crecimiento humano	Serono	Tratamiento de la anorexia asoc. con el SIDA
Acetato de megestrol	Bristol-Myers Squibb	Desgaste relacionado con el SIDA
Testosterona	Alza, Smith Kline	Diarrea y malabsorción relacionada con SIDA
Nutrición enteral total	Norwich EatonPharmaceuticals	

Además, los compuestos expuestos en el presente documento pueden usarse en combinación con otros inhibidores de entrada del VIH. Ejemplos de tales inhibidores de entrada del VIH se analizan en *Drugs of the Future*, 24(12):1355-1362 (1999); *Cell*, 9:243-246 (Oct. 29, 1999); and *Drug Discovery Today*, 5(5):183-194 (mayo de 2000) y Meanwell, N.A. y col., "Inhibitors of the entry of HIV into host cells", *Curr. Op. Drug Disc. Dev*, 6(4):451-461 (2003). Específicamente los compuestos se pueden utilizar en combinación con otros inhibidores de fijación, inhibidores de fusión, y con antagonistas de receptores de quimiocinas dirigidos al correceptor CCR5 o CXCR4.

Se entenderá que el alcance de combinaciones de los compuestos de la invención con antivirales para el SIDA, inmunomoduladores, antiinfecciosos, inhibidores de entrada del VIH o vacunas no está limitado a la lista de la Tabla anterior, sino que incluye, en principio, cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento del SIDA.

Combinaciones preferentes son tratamientos simultáneos o alternos con un compuesto expuesto en el presente documento 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 preferente de la proteasa del VIH es REYATAZ® (principio activo Atazanavir). Normalmente, se administra una dosis de 300 a 600 mg una vez al día. Esto puede ser coadministrado con una dosis baja de Ritonavir (50 a 500 mg). Otro inhibidor preferente de la proteasa del VIH es KALETRA®. Otro 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))-pentaneamida, y se sintetiza de acuerdo con la patente de Estados Unidos n.º 5.413.999. Indinavir se administra generalmente a una dosificación de 800 mg tres veces al día. Otros inhibidores de proteasa preferentes son nelfinavir y ritonavir. Otro inhibidor preferente de la proteasa del VIH es saquinavir que se administra en una dosificación de 600 o 1200 mg de tid. Inhibidores no nucleósidos preferentes de la transcriptasa inversa del VIH incluyen efavirenz. Estas combinaciones pueden tener efectos inesperados en la limitación de la propagación y el grado de infección del VIH. Combinaciones preferentes incluyen aquellas con los siguientes (1) indinavir con efavirenz, y, opcionalmente, AZT y/o 3TC y/o ddl y/o ddC; (2) indinavir, y cualquiera de AZT y/o ddl y/o ddC y/o 3TC, en particular, indinavir y AZT y 3TC; (3) estavudina y 3TC y/o zidovudina; 4) zidovudina y lamivudina y 141W94 y 1592U89; (5) zidovudina y lamivudina. (La preparación de ddC, ddl y AZT también se describe en el documento EP 0 484 071.)

En tales combinaciones, el compuesto de la presente invención y otros agentes activos pueden administrarse por separado o conjuntamente. Además, la administración de un elemento puede ser anterior, simultánea, o posterior a la administración de otro agente o agentes.

Procedimientos de síntesis

La presente invención comprende compuestos de Fórmula I, sus formulaciones farmacéuticas, y su uso en pacientes que padecen o son susceptibles a la infección por VIH. Los compuestos de Fórmula I incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos pueden prepararse por procedimientos disponibles en la técnica, así como los descritos después de las abreviaturas e incluyendo variaciones dentro de las competencias de la técnica. Algunos reactivos y productos intermedios son conocidos en la técnica. Otros reactivos y productos intermedios se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica usando materiales fácilmente disponibles. Las variables (por ejemplo, los sustituyentes «R» numerados) utilizados para describir la síntesis de los compuestos tienen por objeto solamente ilustrar cómo preparar 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 técnica, se pueden usar a lo largo de la descripción de la invención y de los ejemplos:

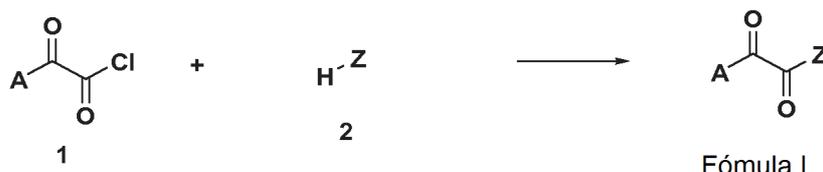
- h = hora(s)
 ta = temperatura ambiente mol = mol(es) mmol = milimol(es) g= gramo(s) mg = miligramo(s) ml = mililitro(s)
 TFA = ácido trifluoroacético
 DCE = 1,2-dicloroetano
 CH₂Cl₂ = diclorometano
 TPAP = perrutenato de tetrapropilamone
 THF = tetrahidrofurano
 DEPBT = 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona DMAP = 4-dimetilaminopiridina
 P-EDC = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida soportada en polímero
 EDC = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
 DMF = W,W-dimetilformamida
 Base de Hunig = W,W-diisopropiletilamina
 MCPBA = ácido meta-cloroperbenzoico
 azaindol = 1H-pirrol-piridina
 4- azaindol = 1H-pirrol[3,2-fe]piridina
 5- azaindol = 1H-pirrol[3,2-c]piridina
 6- azaindol = 1H-pirrol[2,3-c]piridina
 7-azaindol = 1H-pirrol[2,3-fc]piridina PMB = 4-metoxibencilo
 DDQ = 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
 OTf = trifluorometanosulfonoxi
 NMM = 4-metilmorfolina
 PIP-COPh = 1-benzoilpiperazina
 NaHMDS = hexametildisilazida sódica
 EDAC = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
 TMS = trimetilsililo
 DCM = diclorometano
 DCE = dicloroetano
 MeOH = metanol
 THF = tetrahidrofurano
 EtOAc = acetato de etilo
 LDA = diisopropilamida de litio
 TMP-Li = 2,2,6,6-tetrametilpiperidinil litio
 DME = dimetoxietano
 DIBALH = hidruro de diisobutilaluminio
 HOBT = 1-hidroxibenzotriazol
 CBZ = benciloxicarbonilo
 PCC = clorocromato de piridino
 TBTU = tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
 DEBPT=3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona
 BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio

Preparación de compuestos de Fórmula I

La preparación de la matriz A-CO-CO-C1 y A-CO-CO-OH ha sido descrita en detalle en los documentos WO-00076521, WO-0162255, WO-0204440, WO-02062423, WO-02085301, WO-03068221 y US-2004/0063744.

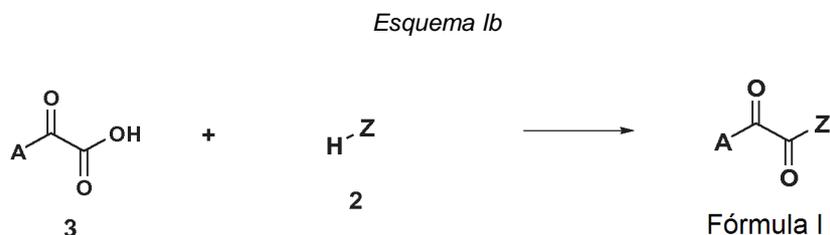
- Las condiciones estándar tales como la reacción de amina con un haluro de acilo 1 (Esquema 1a) y ácido carboxílico 3 (Esquema 1b) se pueden utilizar para preparar los productos de amida deseados. Algunas referencias generales de estas metodologías y las instrucciones de uso están contenidas en «Comprehensive Organic Transformation» de Richard C. Larock, Wiley-VCH, Nueva York, 1989, 972 (Carboxylic acids to amides), 979 (Acid halides to amides).

Esquema 1a



- Esquema 1a** representa un procedimiento general para la formación de una amida a partir de derivado de piperidina **2** y cloruro de acilo **1**. Una base apropiada (desde una cantidad catalítica hasta una cantidad en exceso) seleccionada entre hidruro sódico, carbonato de potasio, trietil-amina, 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. A continuación, la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente o a temperatura evaluada hasta 150°C durante un período de tiempo (30 minutos a 48 horas) para proporcionar la estructura de Fórmula I. Algunas referencias seleccionadas que implican dichas reacciones incluyen a) Indian J. Chem., Sect B 1990, 29, 1077; 2) Z.Naturforsch 1998, 53, 1216; 3) Chem. Pharma. Bull. 1992, 40, 1481; 4) Chem. Heterocycl. Compd. 2002, 38, 539.



Como alternativa, como se muestra en el **Esquema 1b**, un derivado de piperidina **2** puede acoplarse con un ácido **3** usando enlace de amida estándar o enlace peptídico formando reactivos de acoplamiento. Muchos reactivos para acoplamientos de enlaces amida son conocidos por un químico orgánico experto en la técnica y casi todos ellos son aplicables para realizar productos de amida acoplados. La combinación de EDAC y trietilamina en tetrahidrofurano o BOPC1 y diisopropiletilamina en cloroformo se ha utilizado con más frecuencia pero se pueden utilizar DEPBT, u otros reactivos de acoplamiento tales como PyBop. Otra condición de acoplamiento útil emplea HATU ((a) J. Chem.Soc. Chem Comm. 1994, 201; (b) J. Am. Chem. Soc. 1994, 116,11580). Además, Además, DEPBT (3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4 (3H)-ona) y W, W-diisopropiletilamina, conocida comúnmente como base de Hunig, representa otro procedimiento eficaz para formar el enlace amida y proporcionar compuestos de Fórmula I. DEPBT puede ser adquirido en Aldrich o prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito en Organic Lett., 1999, 1, 91. Típicamente se usa un disolvente inerte tal como DMF o THF pero se pueden usar otros disolventes apróticos. Además, se ha utilizado TBTU con 4-metilmorfolina o trietilamina o diisopropiletilamina en THF o dioxano o DMF.

Ejemplos

Los siguientes Ejemplos ilustran síntesis típicas de los compuestos de Fórmula I como se describe generalmente en lo arriba mencionado. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para cualquiera con conocimiento básico en la técnica.

Parte experimental química

Procedimientos Típicos y Caracterización de Ejemplos Seleccionados:

A menos que se indicase lo contrario, disolventes y reactivos se usaron directamente como se obtuvieron a partir de fuentes comerciales, y las reacciones se realizaron bajo una atmósfera de nitrógeno. La cromatografía flash se realizó sobre gel de sílice 60 (tamaño de partícula 0,040-0,063; suministro de EM Science). Los espectros de ¹H RMN se registraron en Bruker DRX-500F a 500 MHz (o Bruker DPX-300B o Varian Gemini 300 a 300 MHz como se indicó). Los desplazamientos químicos se presentaron en ppm en la escala 8 con respecto a 8TMS = 0. Se usaron las siguientes referencias internas para los protones residuales en los siguientes disolventes: CDCl₃ (8_H 7.26), CD₃OD (8_H 3.30), y DMSO-d₆ (8_H 2.50). Se usaron acrónimos estándar para describir los patrones de multiplicidad: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), b (amplio), app (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 usando un detector UV-Vis SPD-10AV con datos de espectrometría de masa (EM) determinados usando una plataforma Micromass para CL en modo de electrospray.

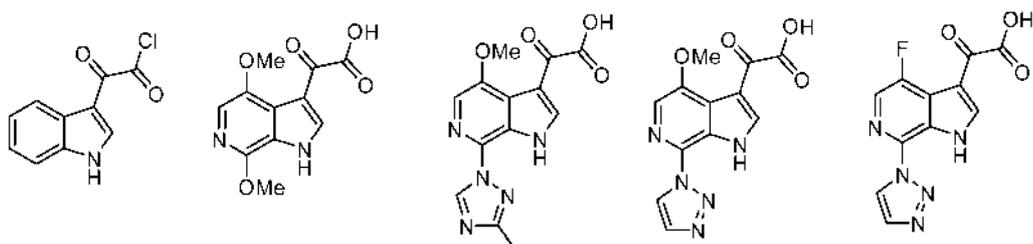
Procedimiento HPLC (es decir, aislamiento del compuesto)

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

Procedimientos Típicos y Caracterización de Ejemplos Seleccionados:

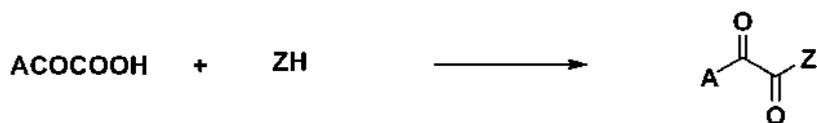
Producto intermedio ACOCOOH o ACOCOCI:

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



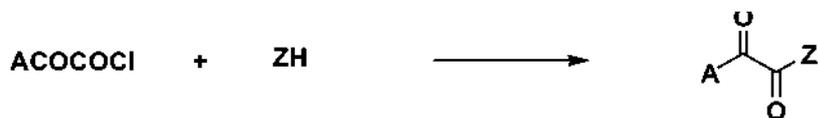
Procedimiento general para preparar la Fórmula I:

A)



5 Ácido 2-ceto (1 eq.), amina (1-5 eq.), 3-(dietoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT) o tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (1-5 eq.) o hexafluorofosfato (2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (HATU) (1-5 eq.) y la base de Hunig o N-metilmorfolina (1-100 eq.) se mezclaron en THF o DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente o 115°C durante 17 horas. THF o DMF se eliminó 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. Concentración al vacío proporcionó un producto bruto, que se purificó por titulación, o recristalización, o cromatografía en columna de gel de sílice, o sistema de HPLC preparativa automatizada de Shimadzu.

B)

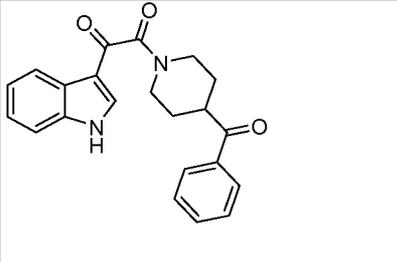


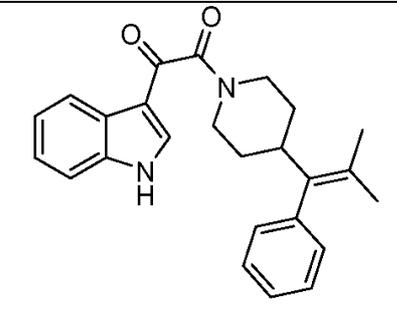
15 Cloruro de 2-ceto acilo (1 eq.), amina (1-5 eq.) y la base de Hunig o Et₃N (1-100 eq.) se combinaron en THF o DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente a 115°C durante 17 horas. THF o DMF se eliminó por evaporación a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Concentración al vacío proporcionó un producto bruto, que se purificó por titulación, o recristalización, o cromatografía en columna de gel de sílice, o sistema de HPLC preparativa automatizada de Shimadzu.

Caracterización:

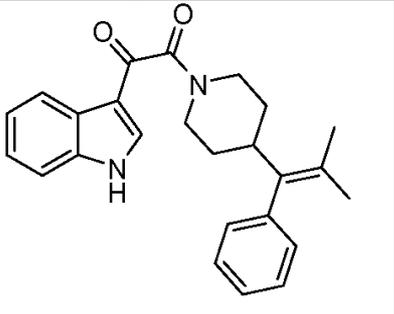
Compuesto 1001	
EM (M+H)+ Calc.	361.1
EM (M+H)+ Observ.	361.3
Tiempo de retención	1,75 min

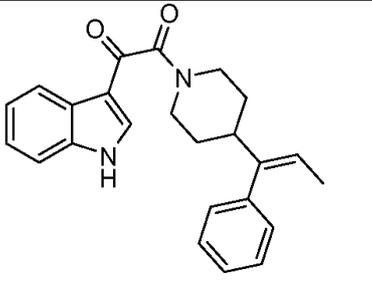
(continuación)

Compuesto 1001	
Condición de CL	
Disolvente A	90% de agua -10% de metanol-0,1% de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1% de TFA
Inicio % de B	0
Final % de B	100
Tiempo de gradiente	2 min
Caudal	5 mL/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua-metanol-TFA
Columna	XTERRA C-18 S5 4,6 x 50 mm

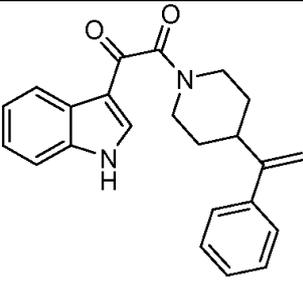
Compuesto 1002	
EM (M+H)+ Calc.	387.2
EM (M+H)+ Observ.	387.4
Tiempo de retención	2,14 min
Condición de CL	
Disolvente A	90% de agua -10% de metanol-0,1% de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1% de TFA
Inicio % de B	0
Final % de B	100
Tiempo de gradiente	2 min

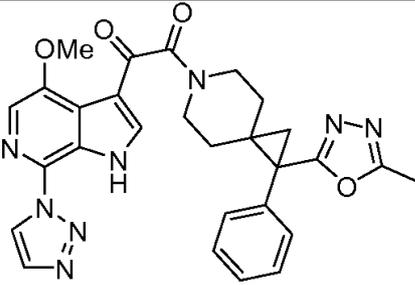
(continuación)

Compuesto 1002	
Caudal	5 mL/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua-metanol-TFA
Columna	XTERRA C-18 S5 4,6 x 50 mm

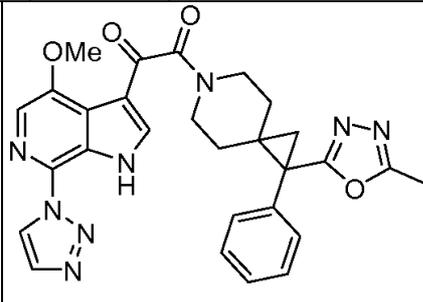
Compuesto 1003	
EM (M+H)+ Calc.	373.2
EM (M+H)+ Observ.	373.4
Tiempo de retención	2,10 min
Condición de CL	
Disolvente A	90% de agua -10% de metanol-0,1% de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1% de TFA
Inicio % de B	0
Final % de B	100
Tiempo de gradiente	2 min
Caudal	5 mL/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua-metanol-TFA
Columna	XTERRA C-18 S5 4,6 x 50 mm

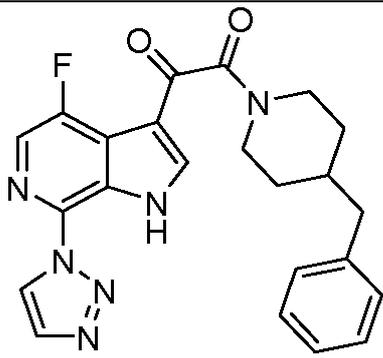
ES 2 616 492 T3

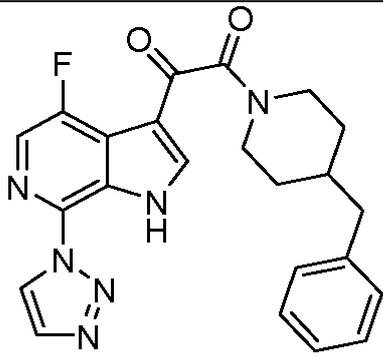
Compuesto 1004	
EM (M+H)+ Calc.	359,2
EM (M+H)+ Observ.	359,4
Tiempo de retención	2,04 min
Condición de CL	
Disolvente A	90% de agua -10% de metanol-0,1% de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1% de TFA
Inicio % de B	0
Final % de B	100
Tiempo de gradiente	2 min
Caudal	5 mL/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua-metanol-TFA
Columna	XTERRA C-18 S5 4,6 x 50 mm

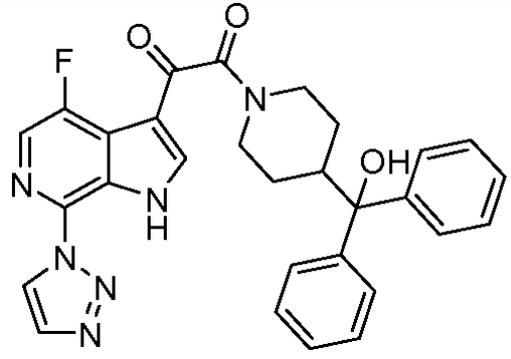
Compuesto 1005	
EM (M+H)+ Calc.	359,2
EM (M+H)+ Observ.	359,4
Tiempo de retención	2,04 min
Condición de CL	
Disolvente A	90% de agua -10% de metanol-0,1% de TFA
Disolvente B	10% de agua -90% de metanol-0,1% de TFA

(continuación)

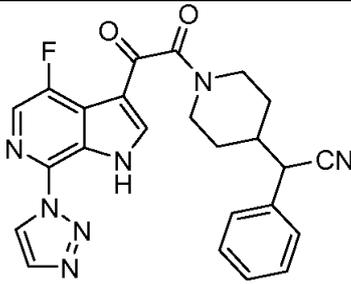
Compuesto 1005	
Inicio % de B	0
Final % de B	100
Tiempo de gradiente	2 min
Caudal	5 mL/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua-metanol-TFA
Columna	XTERRA C-18 S5 4,6 x 50 mm

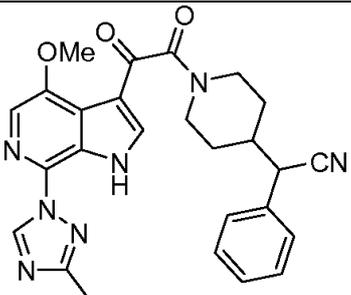
Compuesto 1006	
EM (M+H) ⁺	433,2
Calc.	
EM (M+H) ⁺	433,3
Observ.	
Tiempo de retención	3,55 min
Condición de CL	
Disolvente A	5% de agua -95% de metanol-0,1% de TFA
Disolvente B	95% de agua -5% de metanol-0,1% de TFA
Inicio % de B	0
Final % de B	100
Tiempo de gradiente	4 min

Compuesto 1006	
Caudal	4 mL/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Metanol - agua - 0,1% de TFA
Condición de CL	
Columna	PHENOMENEX-LUNA 4.6 X 50MM S10
RMN	
¹ H (500 MHz, DMSO-D6) 8 ppm	13,02 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,19 (m, 3H), 4,40 (d, 1H, J = 15 Hz), 3,60 (d, 1H, J = 15 Hz), 3,08 (t, 1H, J = 10 Hz), 2,82 (t, 1H, J = 10 Hz), 2,55 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,70 (d, 1H, J = 10 Hz), 1,58 (d, 1H, J = 10 Hz), 1,22 = 1,11 (m, 2H).

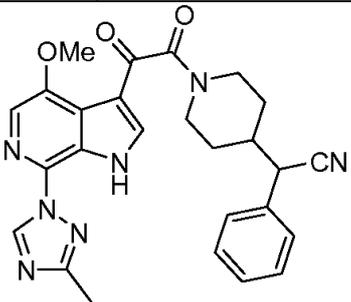
Compuesto 1007	
HRMS (M+H)+ Calc.	525,2050
HRMS (M+H)+ Observ.	505,2047
RMN	
¹ H (500 MHz, DMSO-D6) 8 ppm	13,03 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 4H), 7,31 - 7,11 (m, 6H), 5,42 (s, 1H), 4,45 (d, 1H, J = 10 Hz), 3,31 (d, 1H, J = 15 Hz), 3,16 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 1,47 - 1,29 (m, 4H).

ES 2 616 492 T3

Compuesto 1008	
EM (M+H)+ Calc.	458,2
EM (M+H)+ Observ.	458,2
RMN	
¹ H (500 MHz, DMSO-D6) 8 ppm	13,04 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 5H), 4,47 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,86 - 1,21 (m, 4H).

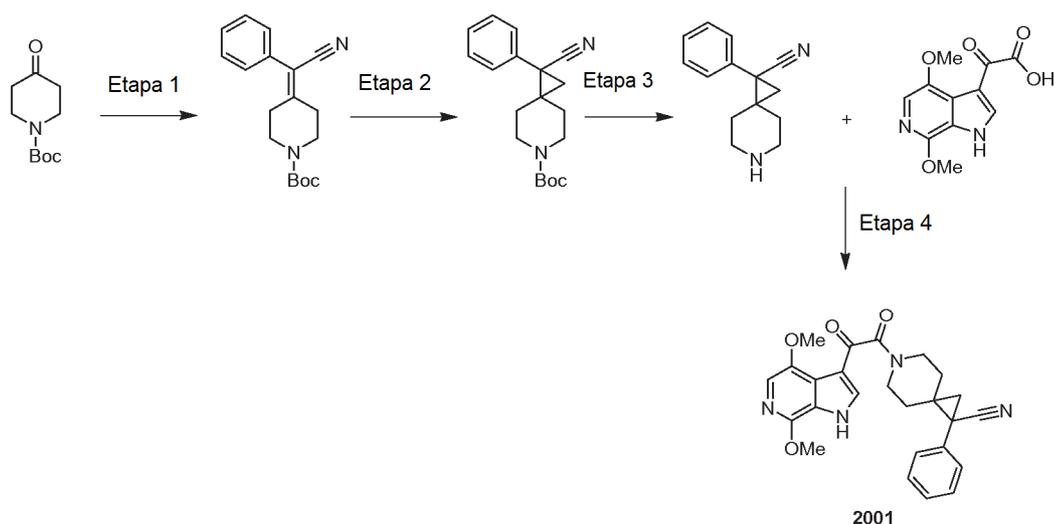
Compuesto 1009	
EM (M+H)+ Calc.	484,2
EM (M+H)+ Observ.	484,3
Tiempo de retención	2,59 min
Condición de CL	
Disolvente A	5% de agua -95% de metanol-0,1% de TFA
Disolvente B	95% de agua -5% de metanol-0,1% de TFA
Inicio % de B	0
Final % de B	100
Tiempo de gradiente	4 min
Caudal	4 mL/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Metanol - agua - 0,1%TFA
Columna	PHENOMENEX LUNA 3.0 X 50MM S10

(continuación)

Compuesto 1009	
RMN	
¹ H (500 MHz, CDCl ₃) 8 ppm	11,01 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 5H), 4,73 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,10 - 1,45 (m, 5H).

Síntesis del compuesto 2001, 6-(2-(4,7-dimetoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacetil)-1-fenil-6-azaspiro[2.5]octano-1-carbonitrilo

5

**Etapa 1:**

A una solución agitada de cianuro de bencilo (3,5 g) en tetrahidrofurano anhidro (30 mL), se le añadió lentamente bistrimetilsililamida de sodio (42 mL, solución 1,0 M en tolueno) bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante aproximadamente 30 minutos, antes se disolvió N-Boc-4-piperidina (5 g) en tetrahidrofurano anhidro (20 mL) y se añadió lentamente bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, antes de ser extinguida por solución saturada de cloruro de amonio (25 mL). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La evaporación de disolventes a presión reducida proporcionó el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo \ hexano (1,0: 9,0) como eluyente para proporcionar 4-(ciano(fenil)metilen)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (5 g) en forma de sólido blanquecino. ¹H NMR (CDCl₃): 8 1,49 (s, 9H), 2,43-2,46 (t, 2H), 2,77-2,80 (t, 2H), 3,42-3,45 (t, 2H), 3,61-3,64 (t, 2H), 7,27-7,30 (m, 2H), 7,37-7,42 (m, 3H). CLEM: 299 (M + H)⁺.

20 **Etapa 2:**

5 A una solución agitada de yoduro de trimetilsulfonio (0,45 g) en DMSO seco (2,5 mL), se le añadió lentamente terc-butóxido de potasio (0,37 g) bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante aproximadamente 30 minutos y se añadió lentamente 4-(ciano(fenil)metileno) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g) en DMSO seco (2,5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, antes de ser extinguida mediante agua helada. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (15 mL) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5,0 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La evaporación de disolventes a presión reducida proporcionó el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo \ hexano (3,0: 7,0) como eluyente para proporcionar 1-ciano-1-fenil-6-azaespiro [2.5] octano-6 carboxilato de terc-butilo (0,3 g) en forma de sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃): 8 0,84-0,89 (m, 2H), 1,03-1,07 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,81-1,83 (m, 1H), 1,98-2,01 (m, 1H), 3,16-3,19 (m, 1H), 3,36-3,47 (m, 1H), 3,49-3,52 (m, 1H), 3,73-3,75 (m, 1H), 7,31 - 7,40 (m, 5H). CLEM: 313 (M + H)+.

Etapa 3:

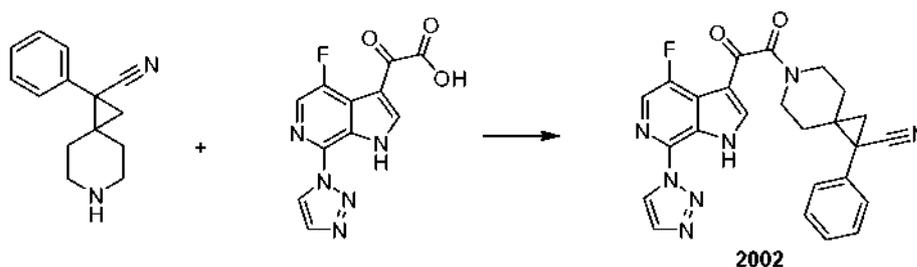
15 Se añadió TFA (1 mL) a una solución de 1-ciano-1-fenil-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxilato de terc-butilo (0,3 g) en DCM seco (10 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Los compuestos volátiles se eliminaron completamente a presión reducida y el producto bruto resultante se diluyó con diclorometano (10 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (2 x 10 mL), salmuera (20 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación de disolventes proporcionó 1-fenil-6-azaespiro[2.5]octano-1-carbonitrilo (0,25 g), que se usó adicionalmente sin ninguna purificación. ¹H NMR (CDCl₃): 8 0,87-0,91 (m, 2H), 1,23-1,27 (m, 2H), 1,85-1,87 (m, 1H), 2,02-2,05 (m, 1H), 3,12-3,15 (m, 1H), 3,31-3,39 (m, 1H), 3,43-3,48 (m, 1H), 3,65-3,68 (m, 1H), 7,31 - 7,40 (m, 5H). CLEM: 210 (M - H)+.

Etapa 4:

25 A una solución agitada de ácido 2-(4,7-dimetoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético en DMF seco (2 mL), se le añadió 1-fenil-6-azaespiro[2.5] octano-1-carbonitrilo (30 mg), reactivo BOP (60 mg) y DIPEA (0,2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de eliminar los disolventes a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con NaHCO₃ al 10% (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró usando un evaporador rotatorio. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna usando MeOH/CHCl₃ (0,5: 9,5) como eluyente para proporcionar 6-(2-(4,7-dimetoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacetil)-1-fenil-6-azaespiro[2.5]octano-1-carbonitrilo **2001** (10 mg) en forma de sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 80,89-0,94 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,34 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,32 - 7,49 (m, 5H), 8,15 (s, 1H), 13,06 (sa,1H) CLEM: 445,1 (M + H)+.

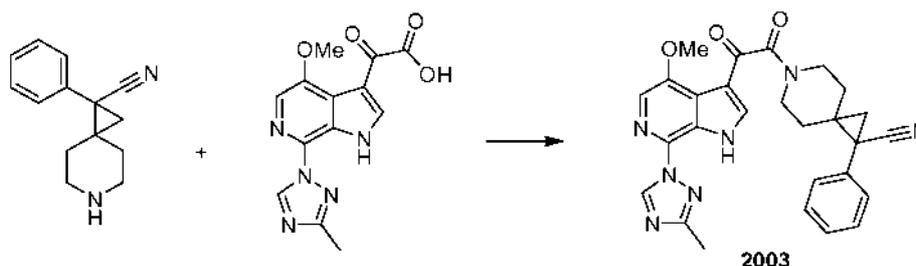
Síntesis de 2002, 6-(2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacetil)-1-fenil-6-azaespiro[2.5]octano-1-carbonitrilo

35



40 **0113**]A una solución agitada de ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (50 mg) en DMF seco (2 mL), se le añadió 1-fenil-6-azaespiro[2.5] octano-1-carbonitrilo (46 mg), reactivo BOP (120 mg) y DIPEA (0,2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, antes de eliminar los disolventes a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con NaHCO₃ al 10% (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró usando un evaporador rotatorio. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna usando MeOH/CHCl₃ (1,5: 8,5) como eluyente para proporcionar 6-(2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacetil)-1-fenil-6-azaespiro[2.5]octano-1-carbonitrilo **2002** (30 mg) en forma de sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 80,82-1,05 (m, 2H), 1,61-1,66 (m, 1H), 1,84-1,93 (m, 2H), 2,01-2,07 (m, 1H), 3,14-3,20 (m, 1H), 3,37-3,65 (m, 1H), 3,67-3,70 (m, 1H), 4,05-4,12 (m, 1H), 7,32 - 7,51 (m, 5H), 8,11-8,13 (d, 1H), 8,29-8,34 (m, 2H), 9,00-9,02 (d, 2H). CLEM: 468,1 (M - H)+.

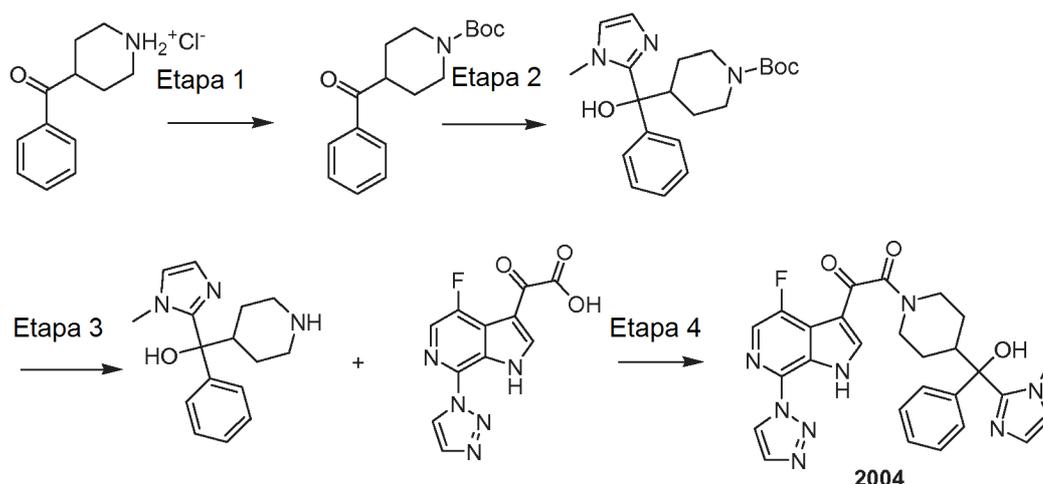
Síntesis de 2003, 6-(2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacetil)-1-fenil-6-azaespiro[2.5]octano-1-carbonitrilo



2003

5 A una solución agitada de ácido 2-(4-metoxi 7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (50 mg) en DMF seca (2 mL), se le añadió 1-fenil-6-azaespiro[2.5] octano-1-carbonitrilo (42 mg), reactivo BOP (110 mg) y DIPEA (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, antes de eliminar los disolventes a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con NaHCO₃ al 10% (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró usando un evaporador rotatorio. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna usando MeOH/CHCl₃ (1,0: 9,0) como eluyente para proporcionar 6-(2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacetil)-1-fenil-6-azaespiro[2.5]octano-1-carbonitrilo **2003** (15 mg) en forma de sólido amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,0,8,2-1,10 (m, 2H), 1,61-1,62 (m, 1H), 1,82-1,98 (m, 2H), 2,01-2,05 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 3,28-3,33 (m, 1H), 3,47-3,55 (m, 1H), 3,62-3,75(m, 1H), 3,98 (s, 3H), 4,05-4,13 (m, 1H), 7,37 - 7,49 (m, 5H), 7,87-7,90 (d, 1H), 8,18-8,24 (d, 1H), 9,22-9,25 (d, 1H). CLEM: 496,1 (M + H)+.

Síntesis de 2004, 1-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(hidroxi(1-metil-1H-imidazol-2-il)(fenil)metil)piperidin-1-il)etano-1,2-diona



2004

15

Etapa 1:

20 A una solución agitada de cloruro de 4-benzoilpiperidinio (5 g) en DCM seco (50 mL), se añadieron trietilamina (11 mL) y anhídrido Boc (6,7 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se diluyó con agua (50 mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 25 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La evaporación de disolventes a presión reducida proporcionó el producto en bruto, que se trató con hexano para obtener sólido. El sólido obtenido se filtró, se lavó con hexano frío (50 mL) y se secó a vacío para obtener 4-benzoilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (5 g) en forma de sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃): 81,51 (s, 9H), 1,67-1,76 (m, 2H), 1,85-1,88 (m, 2H), 2,87-2,94 (m, 2H), 3,39-3,45 (m, 1H), 4,16-4,19 (m, 1H), 7,47-7,60 (m, 3H), 7,94-7,96 (m, 2H).

25 **Etapa 2:**

30 A una solución agitada de n-butil litio (3 mL, solución 2,8 M en hexano) en tetrahidrofurano anhidro (10 mL), se le añadió lentamente N-metilimidazol (0,68 g) en tetrahidrofurano (5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 horas y se añadió lentamente 4-benzoilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2 g) en tetrahidrofurano anhidro (5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora, antes de ser extinguida con solución saturada de cloruro de amonio (25 mL). La mezcla de reacción se diluyó con una mezcla de diclorometano/metanol (50 mL\10 mL) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano/metanol (50 mL\10 mL) (2 x 60 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La evaporación de disolventes bajo presión reducida proporcionó el producto bruto.

Este se trató con hexano \ acetato de etilo (1: 1, 25 mL) para obtener sólido. El sólido obtenido se filtró, se lavó con hexano\acetato de etilo (1: 1, 25 mL) y se secó al vacío para obtener 4-(hidroxi(1-metil-1H-imidazol-2-il)(fenil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g) en forma de sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃): 81,35-1,42 (m, 3H), 1,47 (s, 9H), 2,10-2,13 (d, 1H), 2,65-2,79 (m, 1H), 2,92-3,05 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,83 (s, 1H), 4,09-4,12 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 7,10(s, 1H), 7,24-7,33 (m, 5H). CLEM: 372,0 (M + H)+.

Etapa 3:

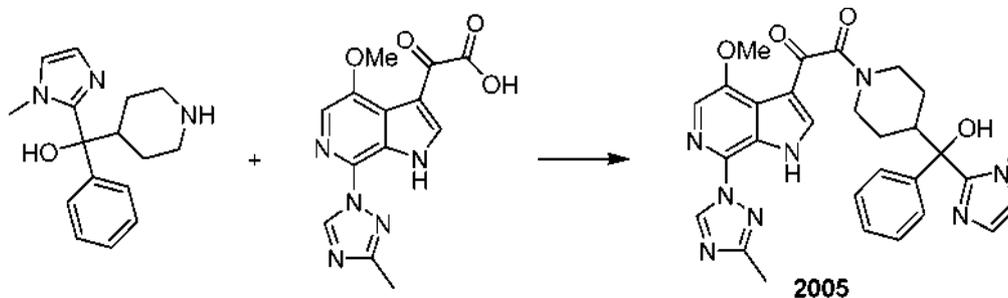
Se añadió TFA (1 mL) a una solución de 4-(hidroxi(1-metil-1H-imidazol-2-il)(fenil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,3 g) en DMC seco (10 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Los compuestos volátiles se eliminaron por completo a presión reducida y se utilizó el producto bruto resultante (1-metil-1H-imidazol-2-il)(fenil(piperidin-4-il)metanol (0,3 g) adicionalmente sin ninguna purificación. ¹H NMR (CDCl₃): 81,37-1,42 (m, 3H), 2,13-2,18 (d, 1H), 2,75-2,90 (m, 1H), 3,12-3,25 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,83 (s, 1H), 4,04-4,10 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,30(s, 1H), 7,32-7,38 (m, 5H). CLEM: 272,0 (M + H)+.

Etapa 4:

0120]A una solución agitada de ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (50 mg) en DMF seco (2 mL), se le añadió (1-metil-1H-imidazol-2-il)(fenil(piperidin-4-il)metanol (80 mg), reactivo BOP (120 mg) y DIPEA (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, antes de eliminar los disolventes a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con NaHCO₃ al 10% (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró usando un evaporador rotatorio. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna usando MeOH/CHCl₃ (2,0: 8,0) como eluyente para proporcionar 1-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-(hidroxi(1-metil-1H-imidazol -2-il)(fenil)metil)piperidin-1-il)etano-1,2-diona **2004** (25 mg) en forma de sólido blanco.

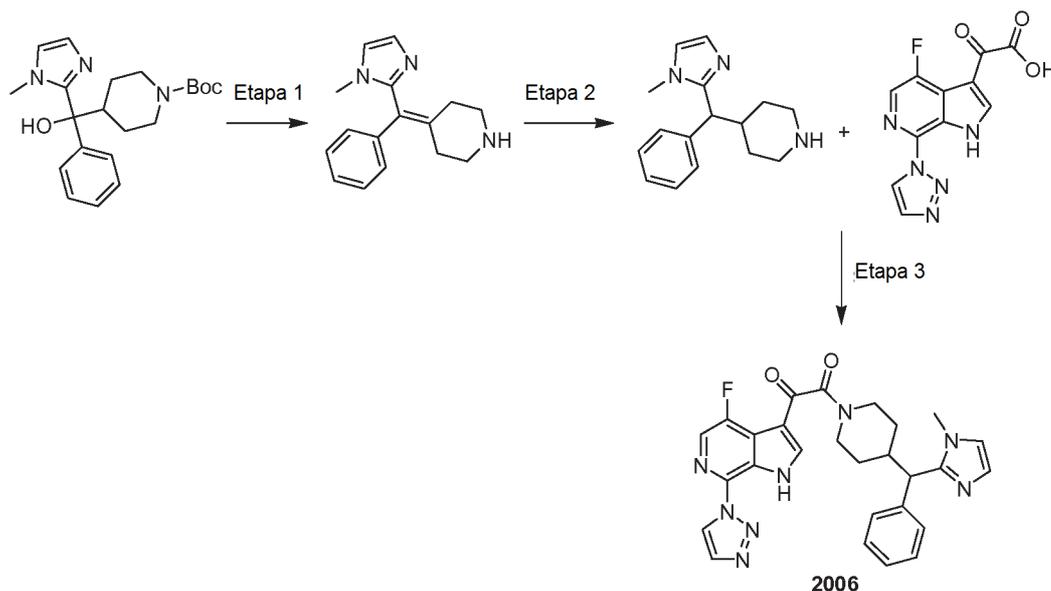
¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆): 81,23-1,46 (m, 4H), 2,28-2,32 (m, 1H), 2,63-2,87 (m, 3H), 3,16-3,20 (m, 1H), 3,28-3,38 (s, 3H), 3,72-3,81 (m, 1H), 4,32 - 4,42 (dd, 1H), 5,87-5,97 (d, 1H), 6,82-6,85 (dd, 1H), 6,86-6,99 (dd, 1H), 7,18-7,32 (m, 5H), 8,11 (s, 1H), 8,17-8,27 (dd, 1H), 8,27-8,29 (m, 1H), 9,02 (s, 1H), 13,04 (s a, 1H). CLEM: 529,2 (M + H)+.

Síntesis de 2005, 1-(4-(hidroxi(1-metil-1H-imidazol-2-il (fenil)metil)piperidin-1-il)-2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)etano-1,2-diona



A una solución agitada de ácido 2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (50 mg) en DMF seca (2 mL), se le añadió (1-metil-1H-imidazol-2-il)(fenil(piperidin-4-il)metanol (100 mg), reactivo BOP (110 mg) y DIPEA (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, antes de eliminar los disolventes a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con NaHCO₃ al 10% (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró usando un evaporador rotatorio. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna usando MeOH/CHCl₃ (1,5: 8,5) como eluyente para proporcionar 1-(4-(hidroxi(1-metil-1H-imidazol-2-il)(fenil)metil)piperidin-1-il)-2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)etano-1,2-diona **2005** (20 mg) en forma de sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆): 81,23-1,27 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,73-2,87 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,28-3,38 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,08 -4,12 (m, 1H), 5,87-5,97 (m, 1H), 6,82-6,95 (m, 2H), 7,18-7,32 (m, 5H), 7,84 (s, 1H), 8,13-8,16 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 12,36 (s a, 1H). CLEM: 555,2 (M + H)+.

Síntesis de 2006, 1-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)(fenil)metil)piperidin-1-il)etano-1,2-diona

**Etapa 1:**

Se añadió H₂SO₄ concentrado (0,5 ml) a una solución de 4-(hidroxi(1-metil-1H-imidazol-2-il)(fenil)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g) en DCM seco (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante aproximadamente 6 horas y se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción se neutralizó lentamente con una solución de hidróxido de amonio al 25% y el pH se ajustó a 9-10. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 mL) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 25 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (25 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La evaporación del disolvente a presión reducida proporcionó 4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)(fenil)metil) piperidina en bruto (250 mg), que se usó adicionalmente sin ninguna purificación. ¹H NMR (CDCl₃): 81,15-1,23 (m, 1H), 1,43-1,57 (m, 1H), 1,65-1,79 (m, 2H), 2,76-2,79 (m, 1H), 3,05-3,12 (m, 2H), 3,23-3,39 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 7,06 (s, 1H), 7,32-7,70 (m, 6H). CLEM: 254,6 (M + H)+.

Etapa 2:

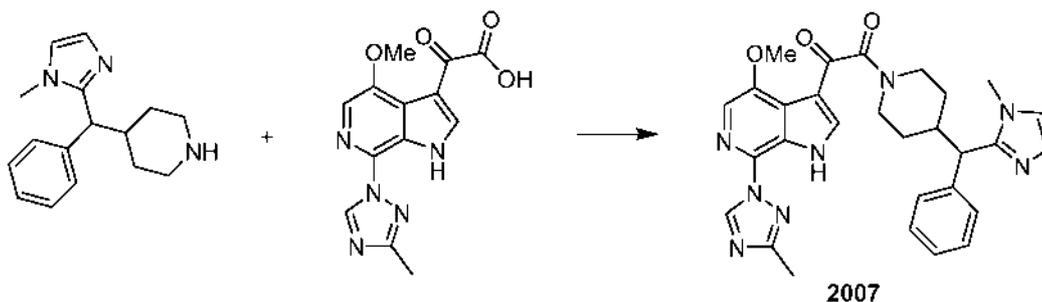
A una solución agitada de 4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)(fenil)metil) piperidina (0,25 g) en metanol seco (20 mL), se le añadió lentamente carbono sobre paladio (0,040g) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó agitar bajo atmósfera de hidrógeno usando una vejiga durante 18 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con metanol (3 x 20 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-((1,2,3,4-tetrahidroimidazol-2-il)(fenil)metil) piperidina (150 mg). ¹H NMR (CDCl₃): 80,93-1,03 (m, 2H), 1,55-1,77 (m, 2H), 2,15-2,23 (m, 2H), 3,10-3,23 (m, 1H), 3,44(s, 3H), 3,50-3,59 (m, 1H), 3,75-3,78 (d, 1H), 3,95-4,13 (t, 1H), 6,77-6,80 (s, 1H), 6,83-6,89 (s, 1H), 7,16-7,42 (m, 5H). CLEM: 256,5 (M + H)+.

Etapa 3:

0126]A una solución agitada de ácido 2-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-3-il)-2-oxoacético (50 mg) en DMF seco (2 mL), se le añadió 4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)(fenil)metil) piperidina (55 mg, 0,21 mmol), reactivo BOP (120 mg) y DIPEA (0,2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y el disolvente se eliminó a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con NaHCO₃ al 10% (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró usando un evaporador rotatorio. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna usando MeOH\CHCl₃ (0,5: 1-(4-fluoro-7-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)(fenil)metil) piperidin-1-il)etano-1,2-diona **2006** (20 mg) en forma de sólido blanco

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆): 81,00-1,22 (m, 3H), 1,6-1,8 (m, 1H), 2,13-2,27 (m, 1H), 2,67-2,86 (m, 1H), 2,93-3,15 (m, 1H), 3,44-3,46 (d, 3H), 3,48 - 3,52 (m, 1H), 3,63-3,71 (m, 1H), 3,86-3,93 (d, 1H), 4,32-4,45 (t, 1H), 6,87-6,97 (m, 2H), 7,14-7,34 (m, 6H), 8,11 (s, 1H), 8,21-8,22 (d, 1H), 8,28-8,33 (m, 1H), 9,0 (s, 1H), 13,06 (s a, 1H). CLEM: 513,2 (M + H)+.

Síntesis de 2007, 1-(4-metloxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-3-il)-2-(4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)(fenil)metil) piperidin-1-il)etano-1,2-diona



5 A una solución agitada de ácido 2-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrol-2,3-c)piridin-3-il)-2-oxoacético (50 mg) en DMF seco (2 mL), se le añadió 4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil)metil)piperidina (50 mg), reactivo BOP (110 mg) y DIPEA (0,2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, antes de eliminar los disolventes a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con NaHCO₃ al 10% (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró usando un evaporador rotatorio. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna usando MeOH\CHCl₃ (0,5: 9,5) como eluyente para proporcionar 1-(4-metoxi-7-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-1H-pirrol-2,3-c)piridin-3-il)-2-(4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil)metil)piperidin-1-il)etano-1,2-diona **2007** (15 mg) en forma de sólido blanquecino.

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆): 81,20-1,33 (m, 4H), 1,6-1,8 (m, 1H), 1,93-2,07 (m, 1H), 2,17-2,26 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,66-2,75 (m, 2H), 2,85 - 3,02 (m, 1H), 3,13-3,21 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,62-3,85 (m, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,63-4,67 (m, 1H), 6,74-6,77 (m, 1H), 7,04-7,14 (m, 1H), 7,22-7,34 (m, 6H), 7,74 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,96 (s, 1H). CLEM: 539,4 (M + H)+.

Datos biológicos para los Ejemplos

- 15
- «mM» significa micromolar;
 - «mL» significa mililitro;
 - «ml» significa microlitro;
 - «mg» significa miligramo;

A continuación se describen los procedimientos experimentales usados para obtener los resultados que se presentan en la Tabla 1.

20

Células:

- Producción de virus-línea celular de riñón embrionario humano, 293T (HEK 293T), se propagó en medio Eagle modificado por Dulbecco (Invitrogen, Carlsbad, CA) que contiene el 10% de suero bovino fetal (FBS, Sigma, San Luis, MO). La célula de leucemia de linfocitos T humana MT2 (programa de investigación y reactivo de referencia de SIDA, Cat. 237) se propagó en RPMI 1640 (Invitrogen, Carlsbad, CA) que contiene el 10% de suero bovino fetal (FBS, Hyclone, Logan, UT)
 - Infección viral - el virus infeccioso indicador de una sola ronda fue producido por co-transfección de células HEK 293T con plásmido que expresa la envoltura del VIH-1 LAI junto con un plásmido que contiene un ADNc proviral de VIH-1 LAI con el gen de envoltura reemplazado por un gen indicador de luciferasa de luciérnaga (Chen y col., Ref. 41). Las transfecciones se realizaron usando reactivo lipofectAMINE PLUS como se describe por el fabricante (Invitrogen, Carlsbad, CA).
- 25
- 30

Procedimiento experimental

1. Se sembraron células MT2 en placas negras, de 384 pocillos a una densidad celular de 5×10^3 células por pocillo en 25 ml de RPMI 1640 que contiene el 10% de FBS.
- 35 2. Se añadió el compuesto (diluido en dimetilsulfóxido y medio de crecimiento) a las células a 12,5 ml/pocillo, de manera que la concentración final del ensayo fuera <50 nM.
3. Se añadieron 12,5 ml de virus infeccioso indicador de una sola ronda en medio Eagle modificado de Dulbecco a las células sembradas en placa y al compuesto a una multiplicidad de infección aproximada (MOI) de 0,01, dando como resultado un volumen final de 50 ml por pocillo.
- 40 4. Las células infectadas por el virus se incubaron a 37 grados Celsius en una incubadora de CO₂ y se recogieron 72 h después de la infección.
5. La infección viral se monitorizó midiendo la expresión de luciferasa en las células infectadas usando un kit de ensayo de gen indicador de luciferasa (Steady-Glo, Promega, Madison, WI) según lo descrito por el fabricante.

La actividad de la luciferasa se cuantificó entonces midiendo la luminiscencia mediante un lector de placas EnVision Multilabel (PerkinElmer, Waltham, MA).

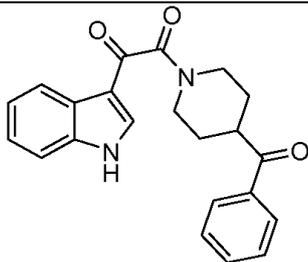
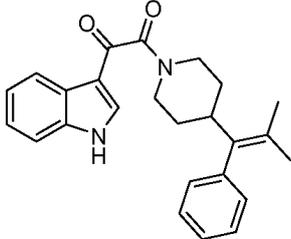
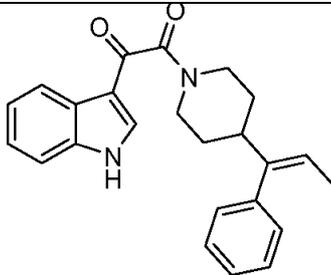
5 6. El porcentaje de inhibición para cada compuesto se calculó cuantificando el nivel de expresión de luciferasa en células infectadas en presencia de cada compuesto como un porcentaje del observado para células infectadas en ausencia de compuesto y restando un valor determinado de 100.

10 7. Un EC_{50} proporciona un procedimiento para comparar la potencia antiviral de los compuestos de la presente invención. La concentración eficaz para la inhibición del cincuenta por ciento (EC_{50}) se calculó con el software de ajuste de curva Xlfit de Microsoft Excel. Para cada compuesto, se generaron curvas a partir del porcentaje de inhibición calculado a 10 concentraciones diferentes usando un modelo logístico de cuatro parámetros (modelo 205). Los datos de EC_{50} para los compuestos se muestran en la Tabla 2. La Tabla 1 es la clave para los datos de la Tabla 2.

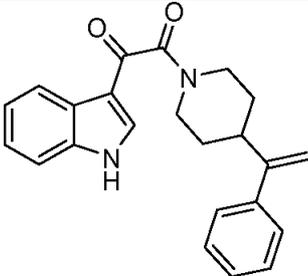
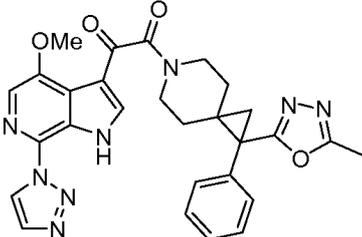
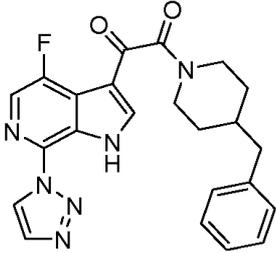
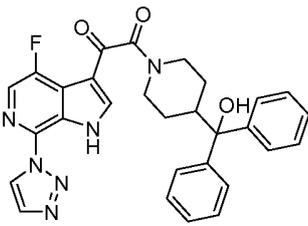
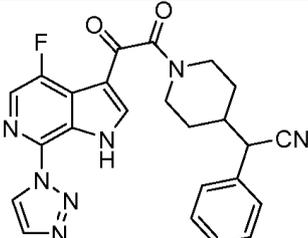
Tabla 1. Clave de datos biológicos para EC_{50}

Compuestos con $EC_{50} >0,5$ mM	Compuestos con $EC_{50} <0,5$ mM
Grupo B	Grupo A

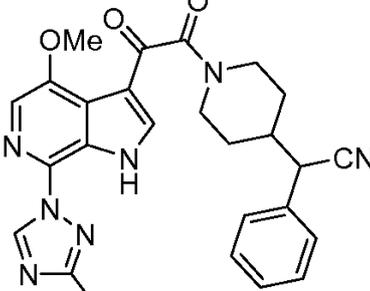
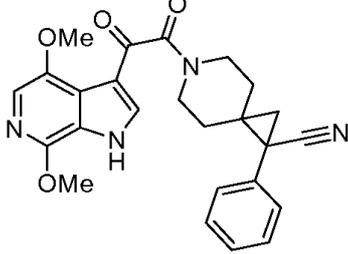
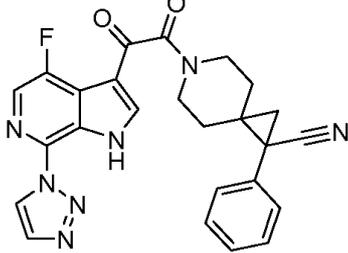
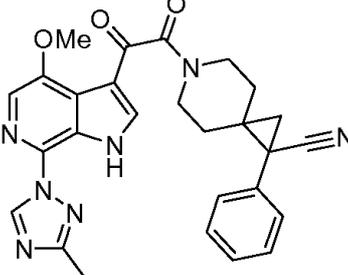
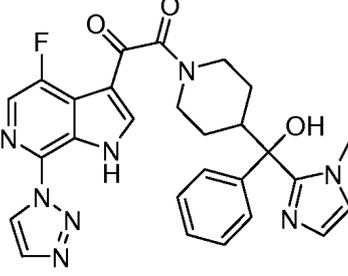
Tabla 2

Comp. Número	Estructura	<u>EC_{50}</u> Grupo de la Tabla 1
1001		B 3490 nM
1002		B
1003		B

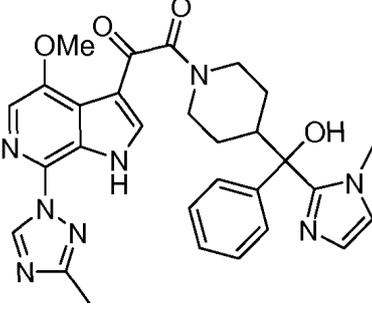
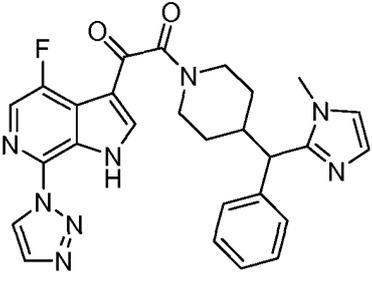
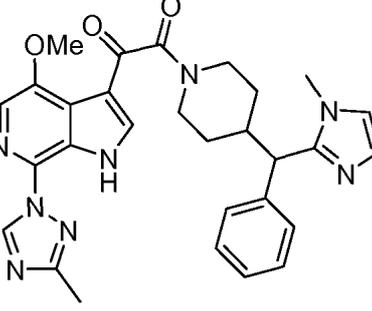
(continuación)

Comp. Número	Estructura	<u>EC₅₀</u> Grupo de la Tabla 1
1004		B
1005		A 0,75 nM
1006		A
1007		A
1008		A 0,20

(continuación)

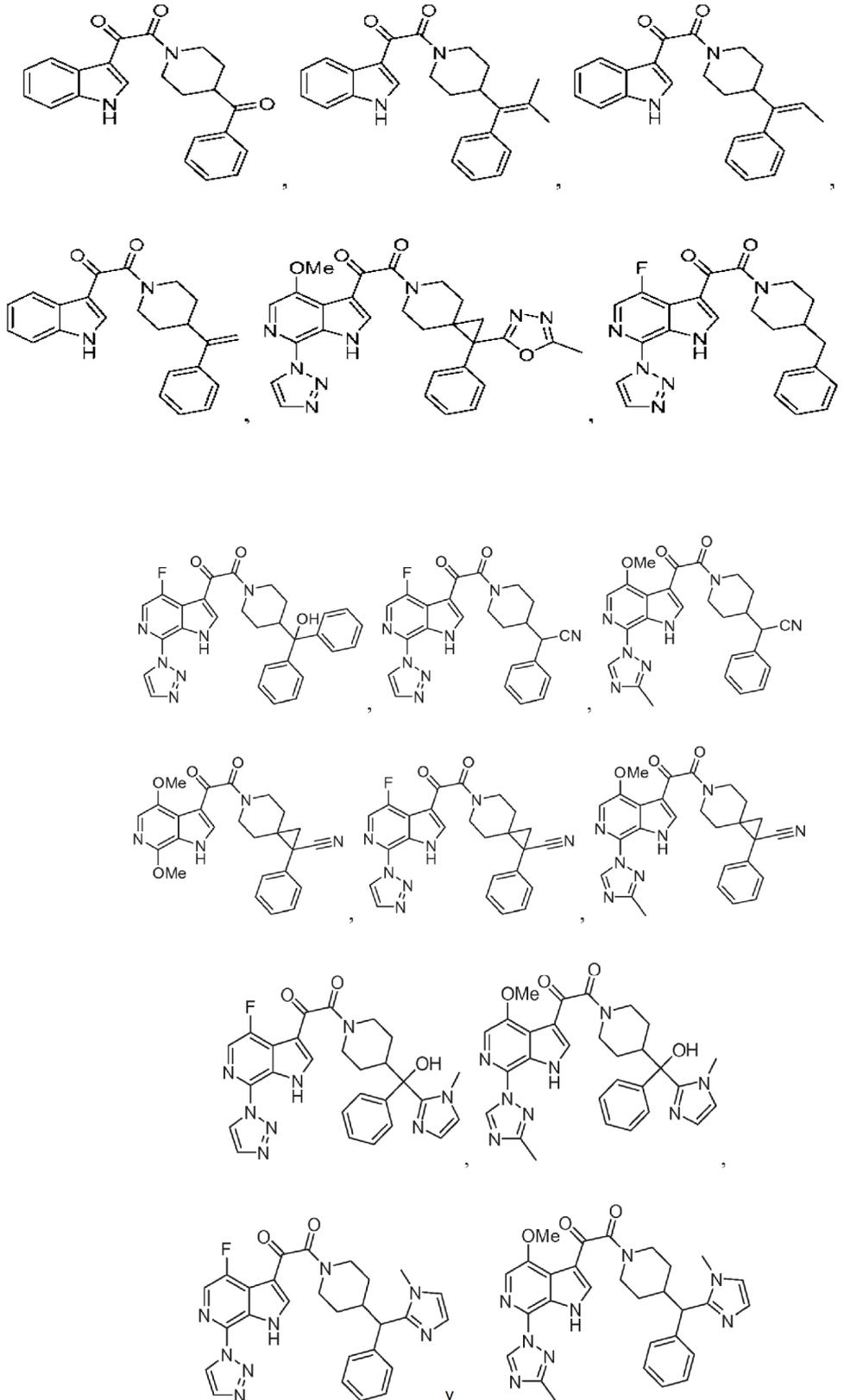
Comp. Número	Estructura	<u>EC₅₀</u> Grupo de la Tabla 1
1009		A
2001		A
2002		A
2003		A 2,52 nM
2004		A

(continuación)

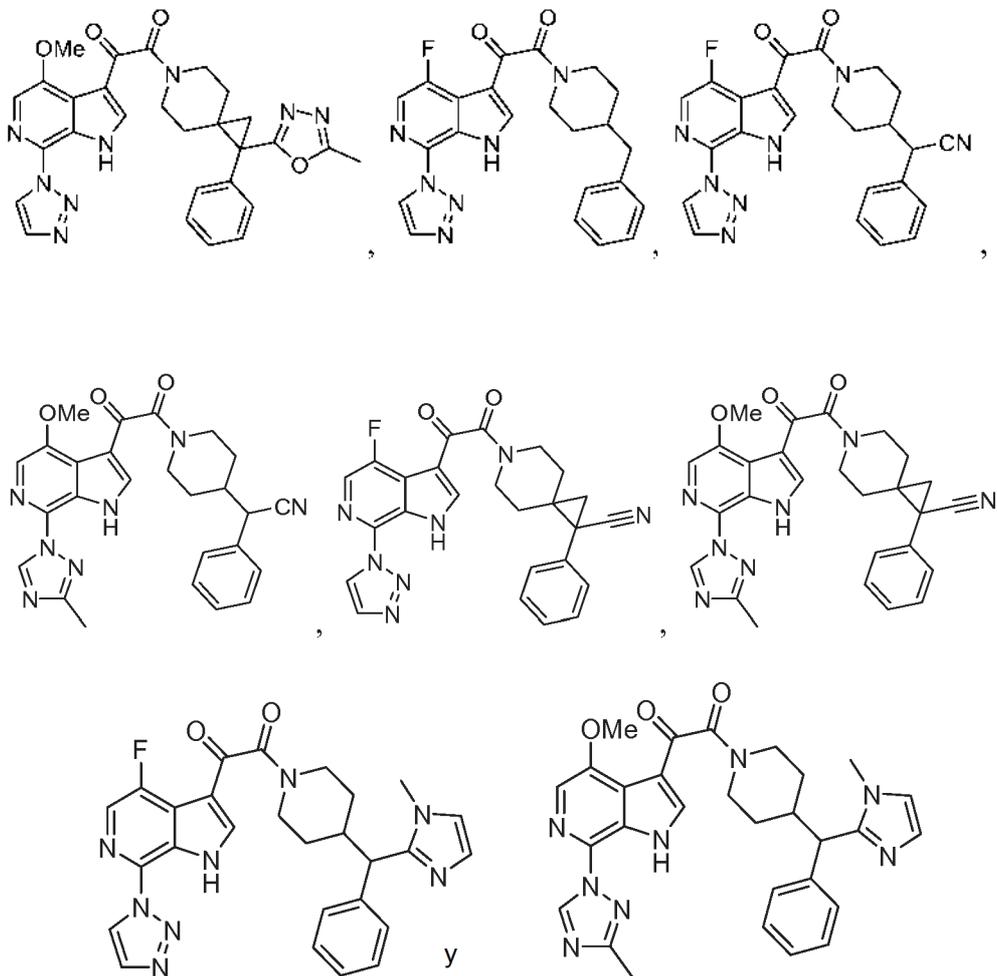
Comp. Número	Estructura	<u>EC₅₀</u> Grupo de la Tabla 1
2005		A
2006		A
2007		A

REIVINDICACIONES

1. Uno o más compuestos, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que se seleccionan del grupo de:



2. Uno o más compuestos según la reivindicación 1, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que se seleccionan del grupo de:



5 3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad antiviral efectiva de uno o más de los compuestos de las reivindicaciones 1 o 2, junto con uno o más vehículos, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, útil para tratar la infección por VIH, que comprende adicionalmente una cantidad antiviral efectiva de un agente de tratamiento de SIDA seleccionado del grupo que consiste en:

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

15 5. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o una composición de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 3 a 4 para su uso como medicamento.

6. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4 para su uso en el tratamiento de un mamífero infectado con el virus VIH que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad antiviral eficaz de un compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 2, y uno o más vehículos, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

20 7. Un compuesto o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad antiviral efectiva de un compuesto de Fórmula I, en combinación con una cantidad antiviral efectiva de un agente de tratamiento de SIDA seleccionado del grupo que consiste en un agente antiviral de SIDA; un agente antiinfeccioso; un inmunomodulador; y otro inhibidor de la entrada del VIH.