

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 822**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.03.2014 PCT/US2014/031697**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14160692**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2014 E 14722482 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 2978763**

54 Título: **Derivados de 2-ceto amida como inhibidores de fijación a VIH**

30 Prioridad:

27.03.2013 US 201361805642 P

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

14.05.2018

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;
YIN, ZHIWEI;
ZHANG, ZHONGXING;
BENDER, JOHN A.;
JOHNSON, BARRY L.;
KADOW, JOHN F. y
MEANWELL, NICHOLAS A.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 667 822 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 2-ceto amida como inhibidores de fijación a VIH

Campo de la invención

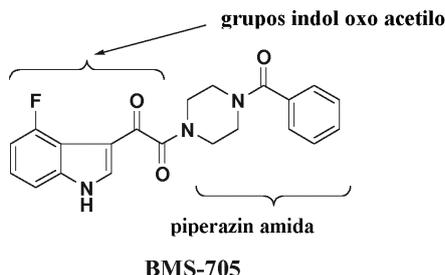
5 La presente invención proporciona compuestos que tienen propiedades como fármacos y que provocan un efecto biológico, sus composiciones farmacéuticas y su uso. En particular, la invención de la presente memoria se refiere a derivados de 2-ceto amida como inhibidores de VIH que poseen una actividad antivírica única, así como a composiciones que contienen estos compuestos.

Antecedentes de la invención

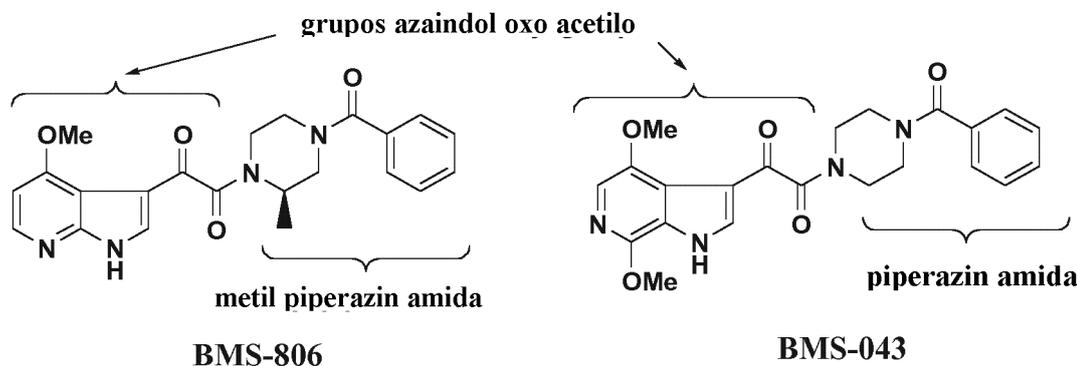
10 La infección por el VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana-1) sigue siendo un problema médico importante, con una estimación de 45-50 millones de personas infectadas en el mundo hacia el final de 2010. La cantidad de casos de VIH y SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) ha aumentado de forma rápida. En 2005, se comunicaron aproximadamente 5,0 millones de nuevas infecciones y 3,1 millones de personas murieron de SIDA. Los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento de VIH incluyen zidovudina de inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósido (RT) (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 disoproxil fumarato de tenofovir (o VIREAD®), emtricitabina (o FTC - EMTRIVA®); inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos: nevirapina (o VIRAMUNE®), delavirdina (o RESCRIPTOR®), efavirenz (o SUSTIVA®), etravirina (INTELENCE®) y rilpivirina (EDURANT®) e inhibidores de proteasa peptidomiméticos o formulaciones aprobadas: saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, KALETRA® (lopinavir y Ritonavir), darunavir, atazanavir (REYATAZ®) y tipranavir (APTIVUS®) e inhibidores de integrasa tales como raltegravir (ISENTRESS®), inhibidores de andrentry tales como enfuvirtide (T-20) (FUZEON®) y maraviroc (SELZENTRY®). También se han aprobado diversas combinaciones de píldoras individuales, que incluyen COMBIVIR® (contiene lamivudina y zidovudina), TRIZIVIR® (contiene abacavir, zidovudina y lamivudina), EPZICOM® (contiene abacavir y lamivudina), TRUVADA® (contiene disoproxil fumarato de tenofovir y emtricitabina), ATRIPLA® (contiene efavirenz, emtricitabina y disoproxil fumarato de tenofovir) y COMPLERA® (contiene emtricitabina, rilpivirina y disoproxil fumarato de tenofovir).

Si se utilizan solos, cada uno de estos fármacos solo puede impedir la replicación vírica de forma transitoria. Sin embargo, cuando se usan en combinación, estos fármacos tienen un profundo efecto sobre la viremia y el avance de la enfermedad. De hecho, se han documentado reducciones significativas de la muerte en pacientes con SIDA como consecuencia de la amplia aplicación de terapia de combinación. Sin embargo, a pesar de estos resultados impresionantes, en última instancia las terapias farmacológicas de combinación pueden fracasar en el 30 al 50 % de los pacientes. Una potencia de fármaco insuficiente, el no cumplimiento terapéutico, penetración tisular impedida y limitaciones específicas del fármaco dentro de determinados tipos celulares (por ejemplo, la mayoría de los análogos de nucleósido no se pueden fosforilar en las células en reposo) pueden ser los responsables de la supresión incompleta de los virus sensibles. Además, la elevada tasa de replicación y la rápida renovación del VIH-1 combinadas con la frecuente incorporación de mutaciones, conducen a la aparición de variantes resistentes al fármaco, y el tratamiento fracasa cuando están presentes concentraciones de fármaco inferiores a las óptimas. Por lo tanto, para proporcionar más opciones de tratamiento se necesitan agentes anti-VIH novedosos que presenten distintos patrones de resistencia, así como una farmacocinética y perfiles de seguridad favorables. Los inhibidores de la fusión del HIV mejorados, y los antagonistas del correceptor de la entrada del VIH, son dos ejemplos de clases novedosas de agentes anti-VIH que están siendo objeto de estudio por parte de numerosos investigadores.

Los inhibidores de la fijación del VIH son una subclase novedosa de compuestos antivíricos que se unen a la glicoproteína gp120 de la superficie del VIH, e interfieren con la interacción entre la proteína gp120 de la superficie y el receptor CD4 de célula hospedadora. De ese modo, estos previenen la fijación del VIH al linfocito T CD4 humano, y bloquean la replicación del VIH en la primera etapa del ciclo de vida del VIH. Las propiedades de los inhibidores de la fijación de VIH se han mejorado a fin de obtener compuestos con una utilidad y eficacia maximizadas como agente antivíricos. Una divulgación que describen indoles cuya estructura se muestra a continuación BMS-705 es representativa, se ha divulgado en el documento U.S. 6.469.006 (Derivados antivíricos de Indoleoxoacetil Piperazina).



Se han descritos otros dos compuestos, denominados en la bibliografía como BMS-806 y BMS-043 tanto en el ámbito académico como en la técnica de patentes:



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

- 5 Debería apreciarse que en todas estas tres estructuras, está presente una piperazin amida (en estas estructuras una piperazin fenil amida) y este grupo está fijado de manera directa a un resto de oxoacetilo. El grupo de oxoacetilo está fijado en la posición-3 del 4-fluoro indol en BMS-705 y a la posición 3 de azaindoles sustituidos en BMS-806 y BMS-043.

- 10 En un esfuerzo por obtener compuestos anti-VIH, las últimas publicaciones descritas en parte, modificaron los patrones de sustitución de los indoles y azaindoles. Los ejemplos de dichos esfuerzos incluyen: (1) derivados de piperazina indoloxoacético sustituida, (2) derivados de piperaziniloxoacetilindol sustituidos y (3) derivados de piperazina azaindoleoxoacético.

- 15 La sustitución de estos grupos por otros hidrocarburos bicíclicos o heteroaromáticos sustituidos o heteroaromáticos también se sabe que resulta viable. Los ejemplos incluyen: (1) indol, azaindol y derivados relacionados de amidopiperazina heterocíclica; (2) derivados de biciclo [4.4.0] antivíricos; y (3) derivados de diazaindol.

- También se han descrito en la técnica unas pocas sustituciones seleccionadas de la parte de piperazin amida de las moléculas, y entre estos ejemplos están (1) algunos piperidin alquenos; (2) algunas pirrolidina amidas; (3) algunas N-aril o heteroaril piperazinas; (4) algunas piperazinil ureas; y (5) algunos compuestos que contienen carbolina.

- 20 El(los) procedimiento(s) para preparar profármacos de los compuestos se divulgan en Prodrugs of Piperazina y Substituted Piperidina Antiviral Agents (Ueda y col., patente de EE.UU. N.º 7.745.625 o en el documento WO 2005/090367 A1).

Una solicitud de patente PCT publicada WO 2003/103607 A1 (11 de junio de 2003) divulga un ensayo útil para evaluar algunos inhibidores de VIH.

- 25 Diversas publicaciones de patente publicadas describen una combinación de estudios con inhibidores de piperazin benzamida, por ejemplo, la publicación de EE.UU. N.º 2005/0215543 (documento WO 2005/102328 A1), la publicación de EE.UU. N.º. 2005/0215544 (documento WO 2005/102391 A1) y la patente de EE.UU. N.º. 7.776.863 (documento WO 2005/102392 A2).

- 30 Han aparecido una nueva publicación sobre nuevos compuestos en esta clase de inhibidores de fijación (Wang, J. y col., Org. Biol. Chem., 3:1781-1786 (2005)) y una solicitud de patente sobre algunos compuestos raramente relacionados en el documento WO 2005/016344.

- 35 Las publicaciones de patente publicadas WO 2005/016344 y WO 2005/121094 también describen derivados de piperazina que son inhibidores de VIH. Otras referencias en el área de fijación de VIH incluyen la patente de EE.UU. N.º. 7.851.476, la patente de EE.UU. N.º. 7.396.830 y la patente de EE.UU. N.º. 7.504.399, el documento WO 2007/103456, así como también la patente de EE.UU. N.º 7.348.337 y la patente de EE.UU. N.º. 7.354.924. Una referencia bibliográfica es J. Med. Chem., 50:6535 (2007).

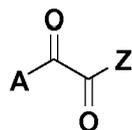
El documento WO2009158394 divulga dicetozolpiperidinas y dicetozolpiperazinas como agentes anti-VIH. Por tanto, lo que se requiere en la técnica son compuestos inhibidores de fijación de VIH y composiciones de los mismos, que sean eficaces frente a la infección por VIH.

- 40 De particular interés son los derivados nuevos de 2-ceto amida como compuestos inhibidores de la fijación de VIH, descritos en la presente memoria. Los compuestos de la presente invención son derivados de 2-ceto amida, que se piensan que son estructuralmente distintos de los inhibidores de fijación de VIH de piperazin aril amida explicados en la bibliografía existente.

Sumario de la invención

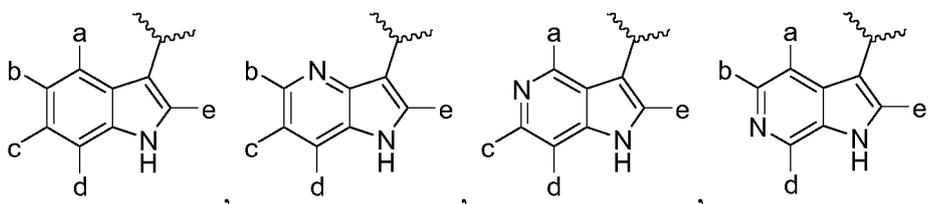
La presente invención proporciona los siguientes compuestos, sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos (*por ejemplo*, hidratos) de los mismos, sus formulaciones farmacéuticas, y su uso en pacientes que padecen o que sus susceptibles a un virus tal como el VIH. Los compuestos de la invención, sus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

Una realización of la presente divulgación está relacionada con uno o más compuestos de Fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

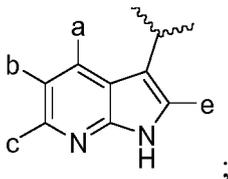


I

10 en los que A está seleccionado entre el grupo que consiste en:



y



en los que

15 a, b, c, d y e están seleccionados de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, COOR⁵⁶, XR⁵⁷, NA¹A², C(O)R⁷, C(O)NR⁵⁵R⁵⁶, B, Q y E;

20 B está seleccionado entre el grupo que consiste en -C(=NR⁴⁶)(R⁴⁷), C(O)NR⁴⁰R⁴¹, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, S(O)₂R⁸, S(O)₂NR⁴⁰R⁴¹, C(O)R⁷, XR^{8a}, (C₁₋₆)alquilNR⁴⁰R⁴¹, (C₁₋₆)alquilCOOR^{8b}, en los que dicho arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F; en el que arilo es naftilo o fenilo sustituido; en el que heteroarilo es un sistema mono o bicíclico que contiene de 3 a 7 átomos de anillo para un sistema mono cíclico y hasta 12 átomos de anillo para un sistema bicíclico condensado, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; en los que heteroalíclico es un anillo mono cíclico de 3 a 7 miembros que puede contener de 1 a 2 heteroátomos en la cadena principal de anillo y que puede estar condensado con un anillo de benceno o piridina;

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

30 E está seleccionado entre el 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 sustituidos de forma independiente y opcional con un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, heteroarilo, SMe, SPh, -C(O)NR⁵⁶R⁵⁷, C(O)R⁵⁷, SO₂alquilo(C₁₋₆) y SO₂Ph; en el que heteroarilo es un sistema monocíclico que de 3 a 7 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos;

35 F está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxí, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi, tioalcoxi (C₁₋₆), ciano, halógeno, nitro, -C(O)R⁵⁷, bencilo, -NR⁴²C(O)-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴²C(O)-cicloalquilo(C₃₋₆), -NR⁴²C(O)-arilo, -NR⁴²C(O)-heteroarilo, -NR⁴²C(O)-heteroalíclico, un N-lactama cíclica de anillo de 4, 5 o 6 miembros, -NR⁴²S(O)₂-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴²S(O)₂-cicloalquilo (C₃₋₆), -

NR⁴²S(O)2-arilo, -NR⁴²S(O)2-heteroarilo, -NR⁴²S(O)2-heteroalíclico, S(O)₂alquilo (C₁₋₆), S(O)₂arilo, -S(O)₂NR⁴²R⁴³, NR⁴²R⁴³, (C₁₋₆)alquilC(O)NR⁴²R⁴³, C(O)NR⁴²R⁴³, NHC(O)NR⁴²R⁴³, OC(O)NR⁴²R⁴³, NHC(O)OR⁵⁴, (C₁₋₆)alquilNR⁴²R⁴³, COOR⁵⁴, y alquil (C₁₋₆)COOR⁵⁴; en la que dicho alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, alcoxi (C₁₋₆) y ariloxi, están opcionalmente sustituidos con uno a nueve halógenos iguales o diferentes o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G; en el que arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico está seleccionado entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahydropirano, azepina y morfolina;

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

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

en los 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 mono cíclicos y hasta 10 átomos de carbono en un sistema bicíclico, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; en los que heteroalíclico está seleccionado entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahydropirano, azepina y morfolina;

R⁸ está seleccionado 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 la que dicho alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), alqueno (C₂₋₆), cicloalqueno (C₃₋₇), alquino (C₂₋₆), arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a seis halógenos iguales o diferentes o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionado entre el grupo F o alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxil, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acil sulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido, entre los cuales éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser bien acíclicos o cíclicos; heteroarilo está seleccionado entre el 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 entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo y heteroalíclico; en el que cada miembro está opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a seis halógenos iguales o diferentes o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionado entre el grupo F;

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

X está seleccionado entre el grupo que consiste en CR₁R₂, NH o NCH₃, O, y S;

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

1 a 4 heteroátomos; heteroalíciclico está seleccionado entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahydropirano, azepina y morfolina; con la condición de que cuando B es C(O)NR⁴⁰R⁴¹, al menos uno de R⁴⁰ y R⁴¹ no está seleccionado entre los grupos (a) o (b);

R⁴² y R⁴³ están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno,

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

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

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

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

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

R⁵⁴ está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁₋₆);

R^{54a} es alquilo (C₁₋₆);

R⁵⁵ y R⁵⁶ están seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁₋₆); y

40 R⁵⁷ está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), arilo, heteroarilo; y

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

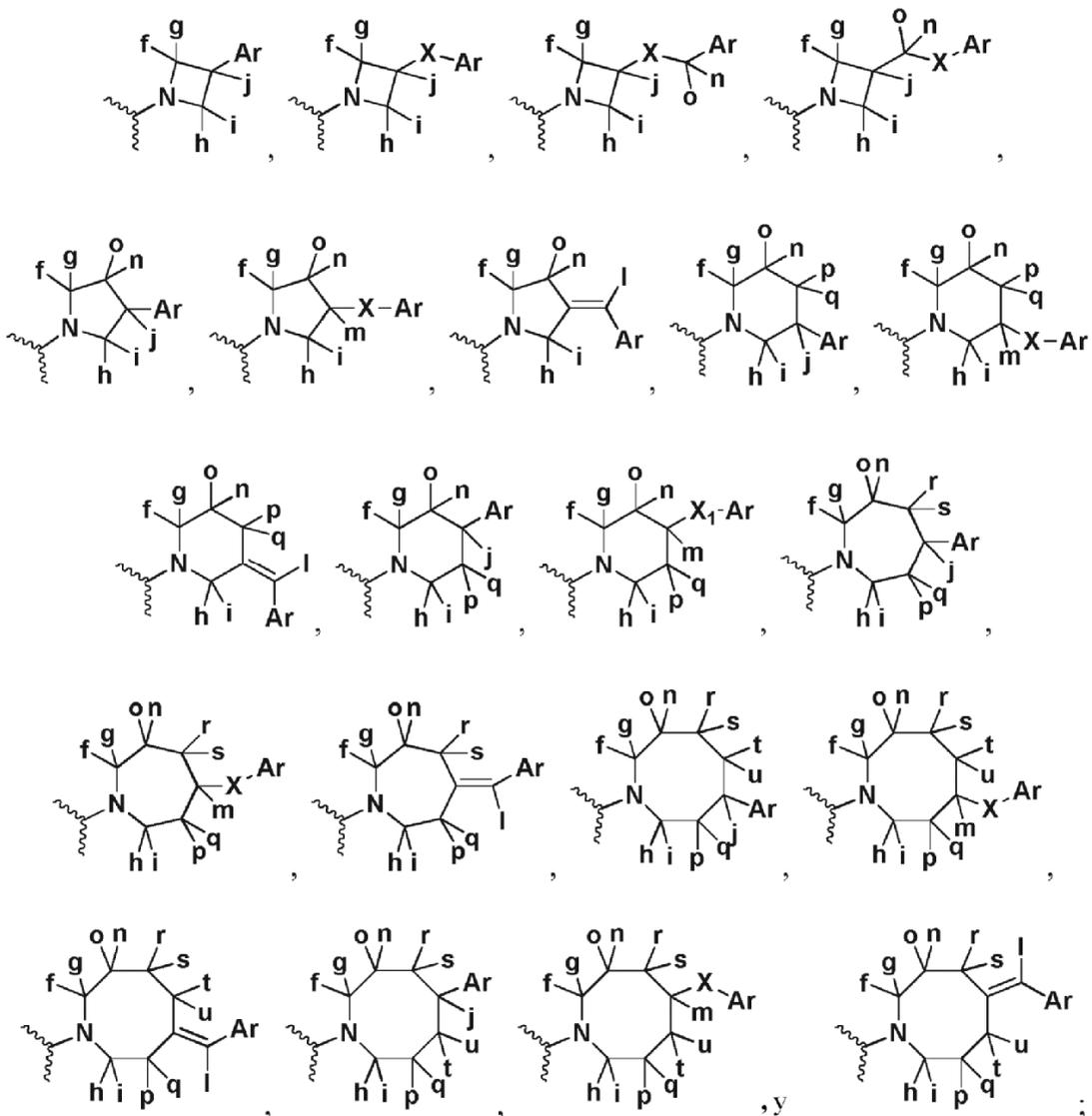
A¹ y A² pueden bien no estar nunca en contacto el uno con el otro, o bien en conjunción formar una estructura de anillo;

45 D¹, D², D³, D⁴, D⁵, D⁶, D⁷, D⁸, D⁹, D¹⁰, y D¹¹ están cada uno seleccionados de forma independiente entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-C50}, cicloalquilo C_{3-C50}, alqueno C_{3-C50}, cicloalqueno C_{4-C50}, fenilo, heteroarilo, amida C_{3-C50} y éter C_{3-C50}; heteroarilo está seleccionado entre el grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzooxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tetrazinilo, triazinilo y triazolilo; con la condición de que los átomos que comprenden el doble enlace carbono-carbono de dicho alqueno C_{3-C20} o el triple enlace carbono-carbono de dicho alqueno C_{3-C20} no son el punto de fijación al nitrógeno al cual se une D², D³, D⁵, D⁶, D⁷, D⁹, D¹⁰, y D¹¹; en el que dicho alquilo C_{1-C50}, cicloalquilo C_{3-C50}, alqueno C_{3-C50}, cicloalqueno C_{4-C50}, arilo, fenilo, heteroarilo, amida C_{3-C50} y éter C_{3-C50} está opcionalmente sustituido con uno a tres de las siguientes funcionalidades iguales o diferentes: alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, fenilo, arilo, heteroarilo, heteroalíciclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆),

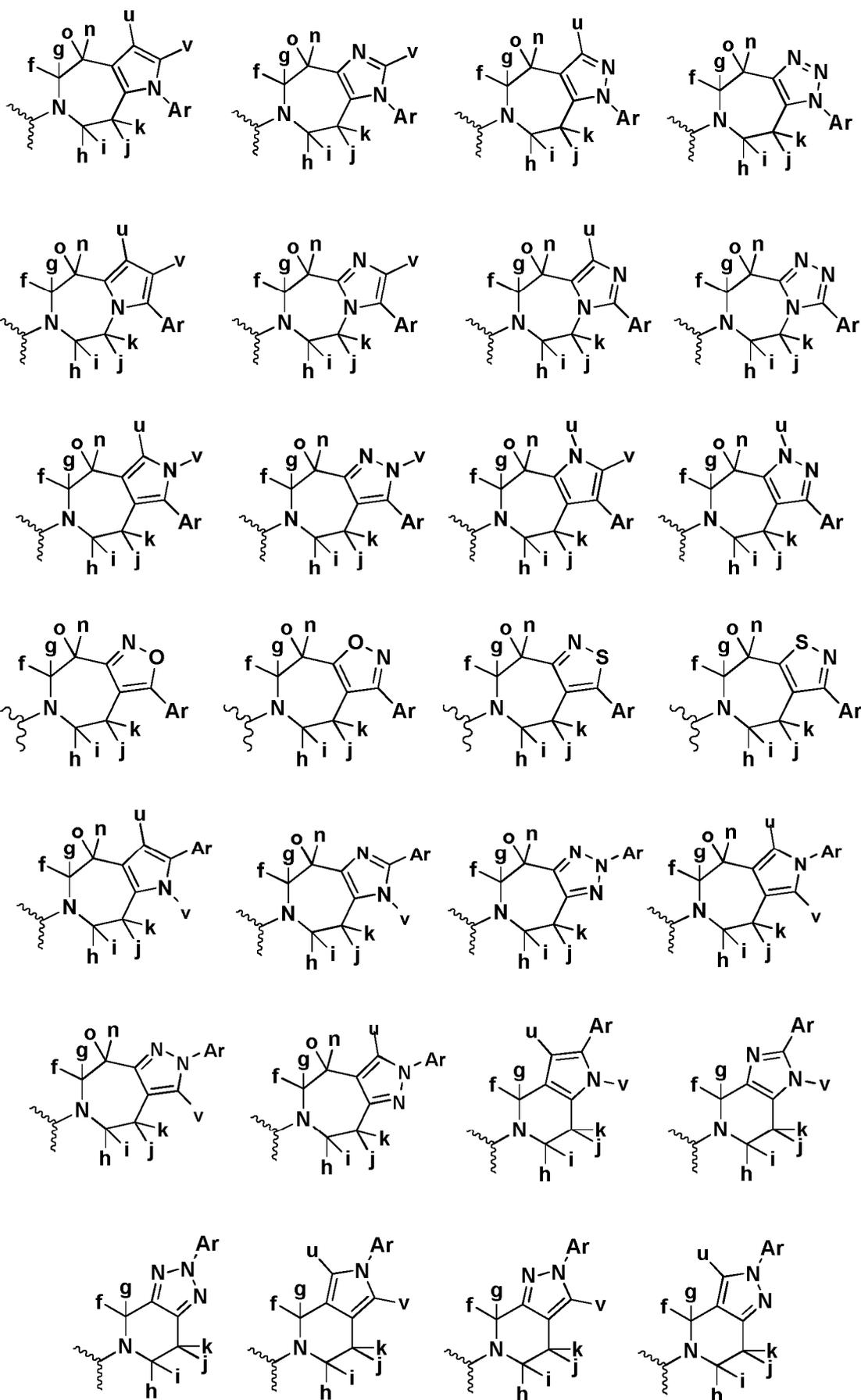
halógeno, bencilo, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amonio, nitro, tiol, tioéter, alcohol, éter, ácido, aldehído, cetona, amida, amidina, guanidina, sulfona, sulfonamida, sulfamida, acil sulfamida, sulfato, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, fosfato, ácido fosfórico, éster borónico, ácido borónico, escuarato, ácido escuárico, oxima, hidrazina, peróxido y esteroide, entre los cuales éter, peróxido, tioéter, amina secundaria, amina terciaria, amonio, éster, cetona, amida, amidina, oxima, hidrazina pueden ser bien acíclicos o cíclicos;

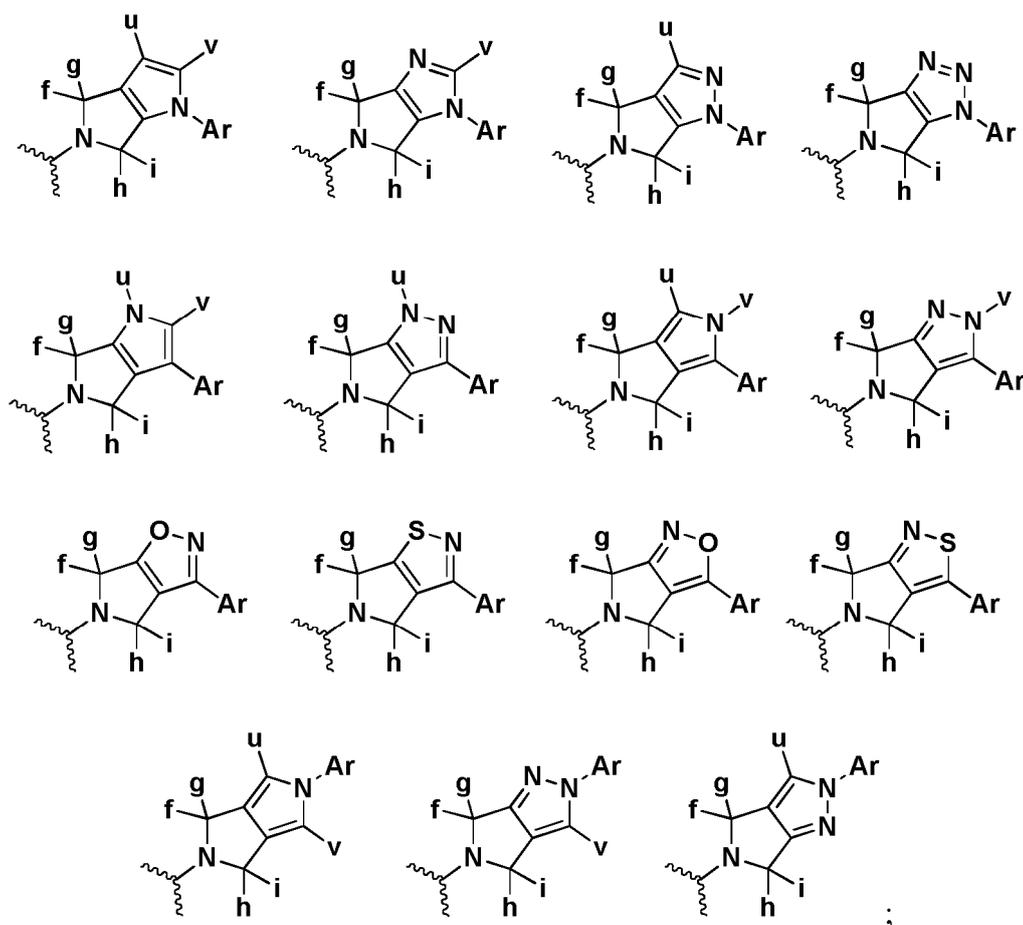
5

Z está seleccionado entre el grupo de:



Z está también seleccionado entre el grupo de:





f y g están seleccionados entre el grupo que consiste en H, grupo alquilo (C₁₋₄) y cicloalquilo (C₃₋₆), y en el que dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituciones seleccionadas entre el grupo de F, OH, OR, NR₁R₂, COOR, y CONR₁R₂;

5 y en el que f y g pueden estar conectados por un átomo de carbono, oxígeno, nitrógeno o azufre para formar un anillo;

h e i están seleccionados entre el grupo que consiste en H, grupo alquilo (C₁₋₄) y cicloalquilo (C₃₋₆), en el que dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituciones seleccionadas entre el grupo de F, OH, OR, NR₁R₂, COOR, y CONR₁R₂;

10 y en el que h e i pueden estar conectados por un carbono, oxígeno, nitrógeno o azufre para formar un anillo;

j está seleccionado entre el grupo que consiste en H, F, grupo alquilo (C₁₋₄) y cicloalquilo (C₃₋₆), y en el que dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituciones seleccionadas entre el grupo de F, OH, OR, NR₁R₂, COOR, y CONR₁R₂;

15 1 está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), alquino (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆), halógeno, ciano, -CONR³²R³³, -SO₂ R³², COR³², COOR⁸, tetrahydrofurilo, pirrolidinilo, fenilo y heteroarilo; en la que dicho alquilo (C₁₋₆),

20 alquino (C₁₋₆), fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno a tres miembros iguales o diferentes seleccionados entre el grupo U; heteroarilo está seleccionado entre el grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, y pirimidinilo;

m está seleccionado entre el grupo que consiste en H, alquilo (C₁₋₄) opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas entre F, OH, OR, NR₁R₂, COOR, CONR₁R₂, cicloalquilo (C₃₋₆) opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas entre F, OH, OR, NR₃R₄, COOR, CON R₃R₄, OR, halógeno (unido únicamente a carbono), y Grupo X;

25 n, o, p, c, r, s, t y u están seleccionados entre el grupo que consiste en H, F, grupo alquilo (C₁₋₄) y cicloalquilo (C₃₋₆), y en el que dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituciones seleccionadas entre el grupo de F, OH, OR, NR₁R₂, COOR, y CONR₁R₂;

y en la que n, o, p, c, r, s, t y u pueden estar conectados por carbono, oxígeno, nitrógeno o azufre para formar un anillo;

5 u y v están seleccionados entre el grupo que consiste en H, OH, NR_{1a}R_{2a}, alquilo (C₁₋₄) opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas entre F, OH, OR, NR₁R₂, COOR, CONR₁R₂, cicloalquilo (C₃₋₆) opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas entre F, OH, OR, NR₃R₄, COOR, CON R₃R₄, OR, halógeno (unido únicamente a carbono), y Grupo X;

X₁ están seleccionado entre el grupo que consiste en NH o NCH₃, O, y S;

10 Ar está seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en la que dicho fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre Grupo Y; heteroarilo está seleccionado entre el grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo y triazolilo;

15 El Grupo U está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆) ciano, trimetilsililo, fenilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), halógeno, bencilo, -NR⁴²C(O)-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴²R⁴³, -C(O)NR⁴²R²⁴³, morfolino, nitro, -Salquilo (C₁₋₆), -SPh, NR⁴²S(O)₂-alquilo, piperazinilo, N-Me piperazinilo, (CH₂)_nCOOR⁵⁴ y -CONR⁴²R⁴³; en la que dicho alquilo (C₁₋₆), heteroarilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos iguales o diferentes o uno a tres grupos metilo diferentes; heteroarilo está seleccionado entre el grupo que consiste en furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, y pirimidinilo; heteroalíclico está seleccionado entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, N-metil piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

20

25 El Grupo X está seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo y heteroarilo; en el que dicho fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el Grupo D; heteroarilo está seleccionado entre el grupo que consiste en piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo y triazolilo;

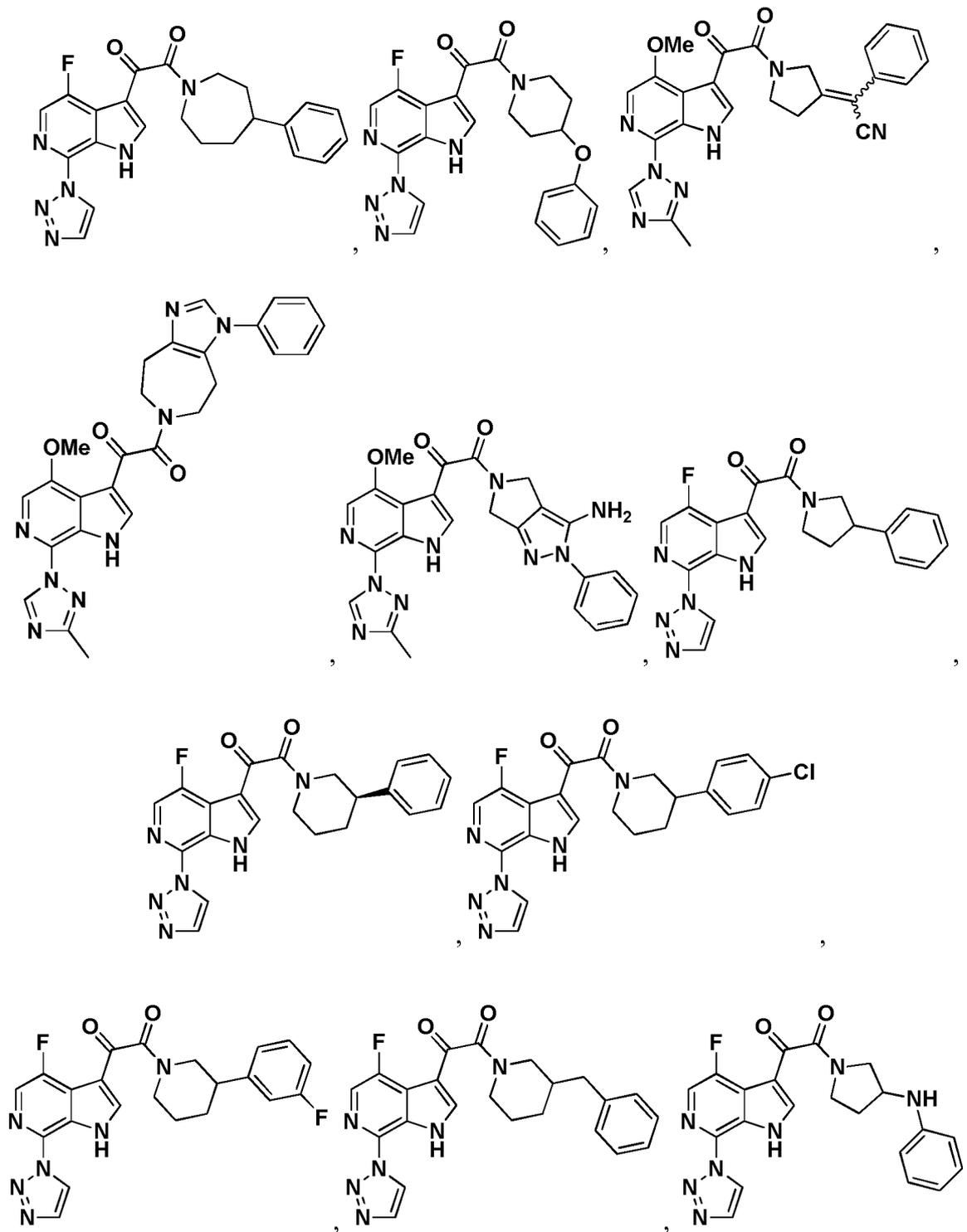
30 El Grupo Y está seleccionado entre el grupo que consiste en OH, OR, NR₁R₂, CN, COOR, CONR₁R₂, alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), y en el que dicho alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas entre el grupo de F, OH, OR, N R₁R₂, COOR, y CONR₁R₂;

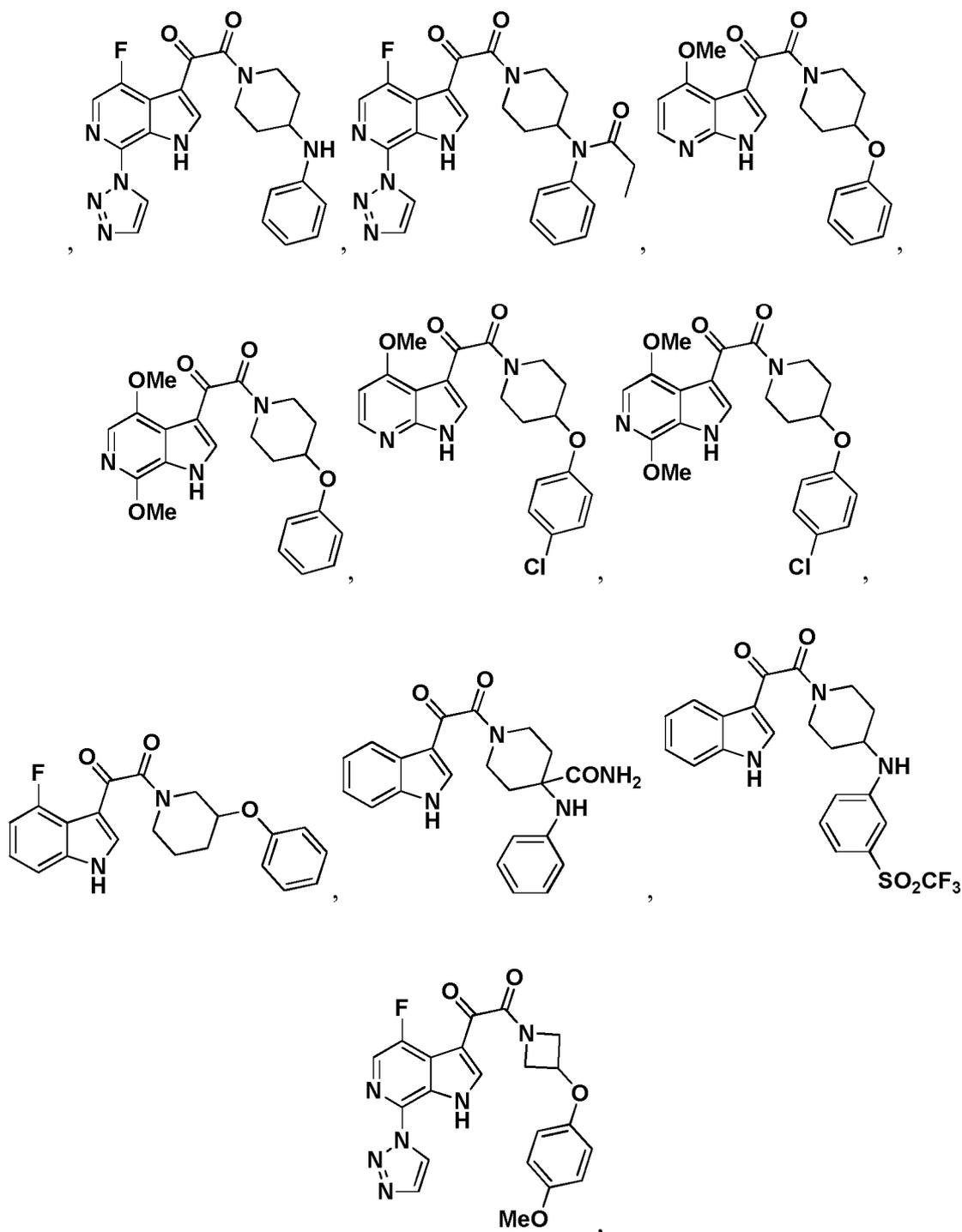
R, R₁, R₂, R_{1a} y R_{2a} son independientemente H, alquilo (C₁₋₄), grupo cicloalquilo (C₃₋₆); en el que dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con una a tres sustituciones seleccionadas entre F, OH, OR, NR₃R₄, COOR, CON R₃R₄;

y donde R₁ y R₂ pueden estar conectadas por carbono, oxígeno, nitrógeno o azufre para formar un anillo; y

35 R₃ y R₄ son independientemente H, alquilo (C₁₋₄), grupo cicloalquilo (C₃₋₆).

Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto que está seleccionado entre el grupo of:





y

- incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos del mismo.
- 5 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto para su uso en un procedimiento para el tratamiento de mamíferos infectados por un virus, especialmente en el que el virus es VIH, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz antivírica de un compuesto de la invención anterior, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, excipientes y/o diluyentes. Opcionalmente, el compuesto de la invención se puede administrar en combinación con una cantidad eficaz antivírica del agente de tratamiento de SIDA
- 10 seleccionado entre el grupo que consiste en: (a) un agente antivírico para el SIDA; (b) un agente anti-infeccioso; (c) un inmunomodulador; y (d) otros inhibidores de la entrada del VIH.

Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz antivírica de un compuesto de la invención y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, excipientes, diluyentes y opcionalmente en combinación con una cantidad eficaz antivírica de un agente de tratamiento de SIDA

seleccionado entre el grupo que consiste en: (a) un agente antivirico para el SIDA; (b) un agente anti-infeccioso; (c) un inmunomodulador; y (d) otros inhibidores de la entrada del VIH.

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

5 Descripción detallada de las realizaciones

Debido a que los compuestos explicados en la presente memoria poseen centros asimétricos y, por tanto, aparecen en forma de mezclas de diastereómeros y enantiómeros, la presente invención incluye formas diastereoméricas y enantioméricas individuales de los compuestos de la invención además de mezclas de las mismas.

Definiciones

10 Salvo que se especifique lo contrario en otra parte de la solicitud, pueden usarse uno o más de los siguientes términos en el presente documento y deberán tener los siguientes significados:

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

15 La expresión "alquilo C₁₋₆ alquilo" tal y como se usa en la memoria y en las reivindicaciones (a menos que se especifique lo contrario) significa grupos alquilo lineales o ramificados tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *t*-butilo, amilo, hexilo y similares.

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

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

20 Un grupo "arilo" o "Ar" se refiere a grupos policíclicos de anillo condensado (es de decir, anillos que comparten parejas adyacentes de átomos de carbono) que tienen un sistema electrónico pi completamente conjugado. Los ejemplos, sin limitación, de grupos arilo son fenilo, naftalenilo y antraceno. El grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el(los) grupo(s) es(son) preferentemente uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícloxi, tiohidroxilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícloxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino y -NR^xR^y, donde R^x y R^y están seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, carbonilo, C-carboxi, sulfonilo, trihalometilo, y, combinados, un anillo heteroalíclico de cinco o seis miembros.

30 Como se usa en el presente documento, un grupo "heteroarilo" se refiere a anillo monocíclico o condensado (es decir, anillos que comparten una pareja de átomos adyacentes) que tiene en el(los) anillo(s) uno o más átomos seleccionados entre el grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre y, además, que tienen un sistema electrónico pi completamente conjugado. A menos que se indique lo contrario, el grupo heteroarilo se puede unir bien a un átomo de carbono o bien un átomo de nitrógeno dentro del grupo heteroarilo. Se deberá indicar que el término heteroarilo pretende incluir un N-óxido del heteroarilo parental si dicho N-óxido es químicamente viable como se sabe en la técnica. Los ejemplos, sin limitación, de grupos heteroarilo son furilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piranilo, tetrahidropiranilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, carbazolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, indolilo, isoindolilo, pirazinilo, diazinilo, pirazina, triazinilo, tetrazinilo, y tetrazolilo. Cuando está sustituido, el(los) grupo(s) es(son) preferentemente uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícloxi, tioalcoxi, tiohidroxilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícloxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino, y -NR^xR^y, en la que R^x y R^y son como se han definido con anterioridad.

45 Como se usa en el presente documento, un grupo "heteroalíclico" se refiere a un grupo de anillo monocíclico o condensado que tiene en el(los) anillo(s) uno o más átomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos están seleccionados entre los que proporcionan configuraciones estables de enlaces y no se pretende que abarquen sistemas que no puedan existir. Los anillos pueden tener también uno o más dobles enlaces. Sin embargo, los anillos no tienen un sistema electrónico pi completamente conjugado. Los ejemplos, sin limitación, de grupos heteroalíclicos son azetidilo, piperidilo, piperazinilo, imidazolinilo, tiazolidinilo, 3-pirrolidin-1-ilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y tetrahidropiranilo. Cuando está sustituido, el(los) grupo(s) es(son) preferentemente uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícloxi, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícloxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamiloxi, N-tiocarbamiloxi, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonilo, sililo, guanilo, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y -NR^xR^y, en la que R^x y R^y son como se han definido con anterioridad.

55 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 (en cualquier intervalo numérico; *por ejemplo*, "1-20", como se ha indicado en el presente documento, 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, este es un alquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Lo más preferentemente, este 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, uno o más grupos sustituyentes preferentemente están seleccionados, uno o más de forma individual, entre trihaloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícloxi, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícloxi, ciano, halo, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo, y combinaciones, un anillo heteroalíclico de cinco o seis miembros.

Un grupo "cicloalquilo" se refiere a un anillo monocíclico todo de carbono o anillo condensado (*es decir*, anillos que comparten una pareja adyacente de átomos de carbono) en el que uno o más anillos no tiene un sistema electrónico pi completamente conjugado. Los 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(los) grupo(s) de sustituyente es(son) preferentemente uno o más seleccionados de forma individual entre alquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícloxi, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícloxi, ciano, halo, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo, sililo, guanilo, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y $-NR^xR^y$ con R^x y R^y como se ha definido con anterioridad.

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

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

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

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

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

Un grupo "heteroariloxi" se refiere a un grupo heteroaril-O- donde heteroarilo es como se ha definido en el presente documento.

Un grupo "heteroalícloxi" se refiere a un grupo heteroalíclico-O- donde heteroalíclico es como se ha definido en el presente documento.

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

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

Un grupo "tioariloxi" se refiere tanto a un grupo -S-arilo y un grupo -S-heteroarilo, tal como se ha definido en el presente documento.

Un grupo "tioheteroariloxi" se refiere a un grupo heteroaril-S- donde heteroarilo es como se ha definido en el presente documento.

Un grupo "tioheteroalícloxi" se refiere a un grupo heteroalíclico-S- donde heteroalíclico es como se ha definido en el presente documento.

Un grupo "carbonilo" se refiere a un grupo $-C(=O)-R$, donde R" está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) y heteroalíclico (unido a través de un carbono del anillo), tal como cada uno de ellos se define en el presente documento.

Un grupo "aldehído" se refiere a un grupo carbonilo donde R" es hidrógeno.

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

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

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

Un grupo "C-carboxi" se refiere a grupos $-C(=O)O-R$ ", donde R" es como se define en el presente documento.

Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo $R^"C(O)O-$, donde R" es como se define en el presente documento.

Un grupo "ácido carboxílico" se refiere a un grupo C-carboxi en el que R" es hidrógeno.

- 5 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 grupos $Z_3CS(=O)_2-$ donde Z es tal como se ha definido anteriormente.

Un grupo "trihalometanosulfonamido" se refiere a un grupo $Z_3CS(=O)_2NR^X-$ donde Z es tal como se ha definido anteriormente y siendo R^X H o alquilo (C₁₋₆).

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

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

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

Un grupo "N-Sulfonamido" se refiere a un grupo $R^"S(=O)_2NR_x-$, siendo R_x H o alquilo (C₁₋₆).

- 15 Un grupo "O-carbamilo se refiere a un grupo $-OC(=O)NR^XR^Y$, siendo R^X y R^Y de forma independiente H o alquilo (C₁₋₆).

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

- 20 Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $-OC(=S)NR^XR^Y$, siendo R^X y R^Y de forma independiente H o alquilo (C₁₋₆).

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

Un "grupo amino" se refiere a un grupo $-NH_2$.

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

- 25 Un grupo "C-tioamido" se refiere a un grupo $-C(=S)NR^XR^Y$, siendo R^X y R^Y de forma independiente H o alquilo (C₁₋₆).

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

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

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

Un grupo "guanilo" se refiere a un grupo $R^XR^YNC(=N)-$, siendo R^X y R^Y de forma independiente H o alquilo (C₁₋₆).

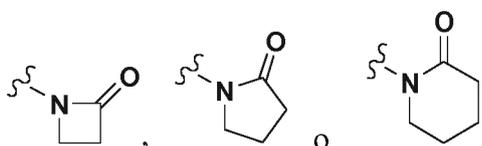
Un grupo "ciano" se refiere a un grupo $-CN$.

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

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

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

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



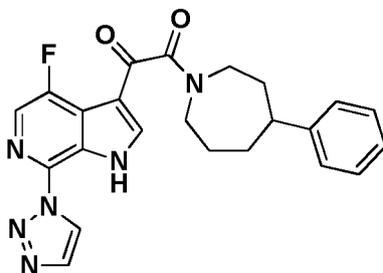
cualesquiera grupos R adyacentes que puedan combinarse para formar un anillo, cicloalquilo, heteroarilo o anillo heterocíclico adicional, condensado con el anillo que inicialmente porta esos grupos R.

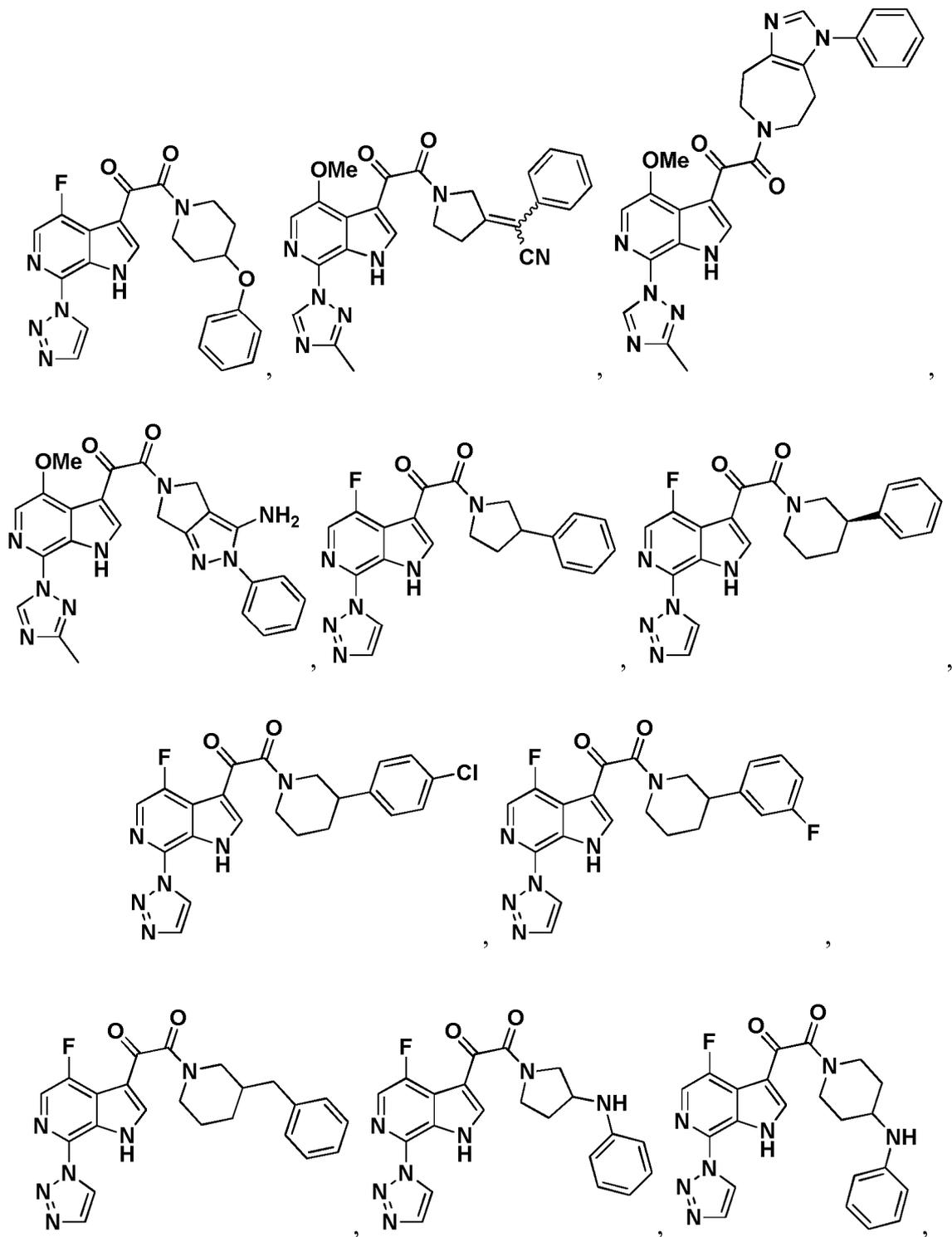
5 Se conoce en la técnica de los átomos de nitrógeno de los sistemas de heteroarilo pueden "participar en un doble enlace del anillo heteroarilo", y esto se refiere a la formación de dobles enlaces en las dos estructuras tautoméricas que comprenden grupos de anillo de heteroarilo de cinco miembros. Esto indica que los átomos de nitrógeno se pueden sustituir como bien entienden los químicos expertos en la técnica. La divulgación and reivindicaciones de la presente invención se basan en los principios generales conocidos de enlace químico. Se entiende que las reivindicaciones no abarcan estructuras conocidas por ser inestables o que no puedan existir según las referencias.

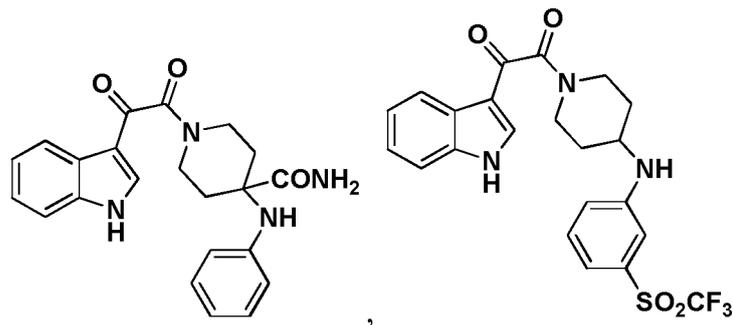
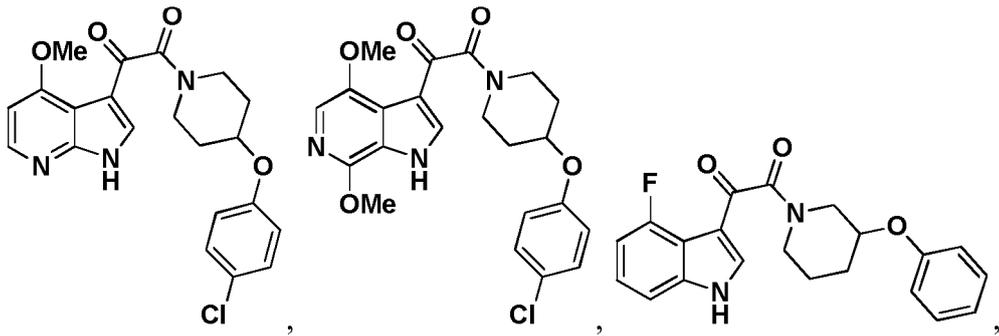
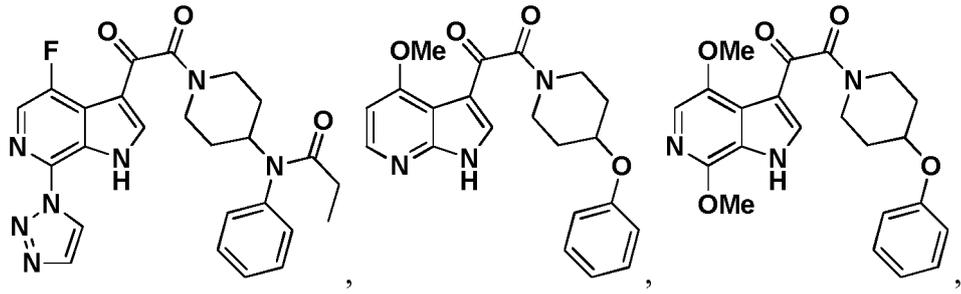
10 Sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los compuestos divulgados en la presente memoria se encuentran dentro del alcance de la divulgación. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones pretende incluir sales de adición de bases no tóxicas. Las sales adecuadas incluyen las obtenidas a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como, sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido sulfinico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido sórbico, ácido aconítico, ácido salicílico, ácido ftálico, y similares. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento está destinada a incluir sales de grupos ácidos, tales como un carboxilato, con contraiones tales como amonio, sales de metal alcalino, particularmente sodio o potasio, sales de metales alcalinotérreos, en particular sales de calcio o magnesio, y sales con bases orgánicas apropiadas tales como alquilaminas inferiores (etilamina, etilamina, ciclohexilamina, y similares) o con alquilaminas inferiores sustituidas (por ejemplo, alquilaminas con sustitución de hidroxilo tales como dietanolamina, trietanolamina o tris(hidroximetil)-aminometano), o con bases tales como piperidina o morfolina.

25 Tal como se ha afirmado anteriormente, los compuestos de la divulgación también incluyen "profármacos". El término "profármaco" tal y como se usa en la presente memoria engloba tanto la expresión "ésteres de profármaco" como la expresión "éteres de profármaco". La expresión "ésteres de profármaco" según se emplea en la presente memoria incluye ésteres y carbonatos formados por medio de reacción de uno o más hidroxilos de compuestos de Fórmula I con cualquier agente de acilación de alquilo, alcoxi, o arilo sustituido o agente de fosforilación empleando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica para generar acetatos, pivalatos, metilcarbonatos, benzoatos, ésteres de amino ácido, fosfatos, semi ésteres de ácido tales como malonatos, succinatos o glutaratos y similares.

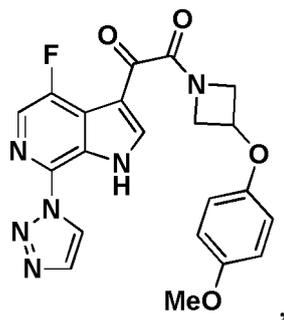
30 Tal como se define anteriormente, la invención va destinada a un compuesto que está seleccionado entre el grupo de:





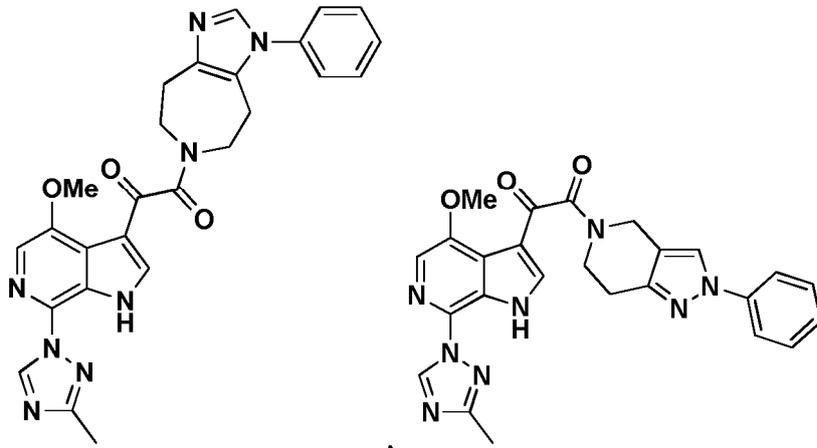
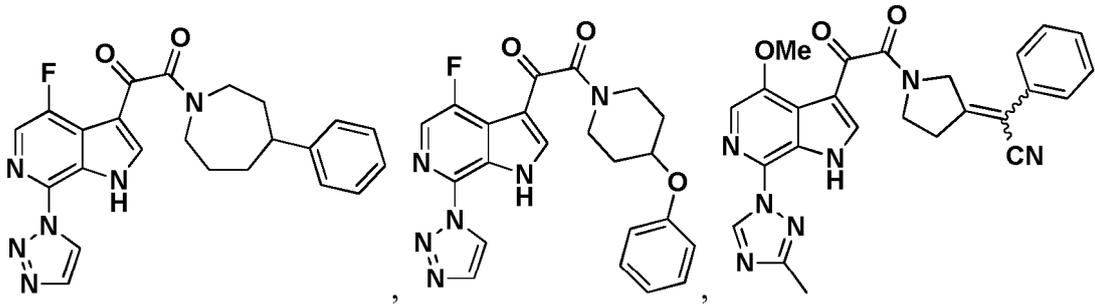


y

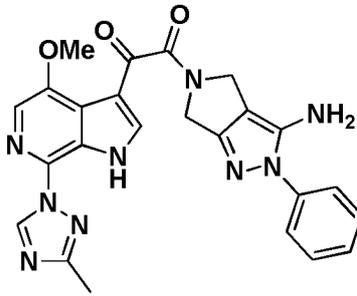


incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos del mismo.

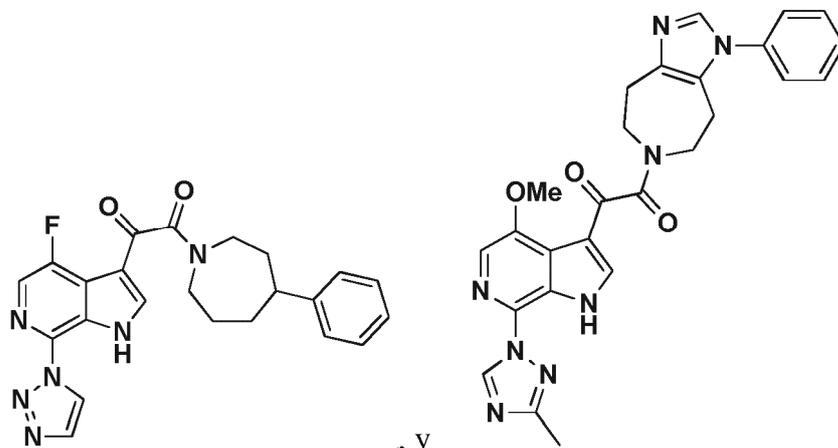
- 5 Compuestos más preferidos de la invención incluyen los que están seleccionados entre el grupo de:



y



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



y

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

Los compuestos de la presente invención, de acuerdo con todas las diferentes realizaciones descritas anteriormente, se pueden administrar por vía oral, por vía parenteral (incluyendo inyecciones subcutáneas, intravenosa, intramuscular, inyecciones intraesternales o técnicas de infusión), mediante un pulverizador de inhalación, o por vía rectal, o por otros medios, en formulaciones de dosificación unitaria que contienen vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos, excipientes y diluyentes disponibles para el artesano experto. Se pueden incluir también uno o más adyuvantes.

De ese modo, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento, y una composición farmacéutica, para tratar infecciones víricas, tales como infección por VIH y SIDA. El tratamiento implica administrar un paciente que necesita dicho tratamiento una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz antivírica de uno o más compuestos de la invención, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, excipientes y/o diluyentes. Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz antivírica" significa la cantidad total de cada principio activo de la composición y el procedimiento que es suficiente para mostrar un beneficio significativo para el paciente, es decir, inhibir, mejorar o curar las afecciones agudas caracterizadas por la inhibición de la infección por VIH. Cuando se aplica a un principio activo individual, administrado solo, la expresión se refiere solo a ese ingrediente. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de los principios activos, que dan como resultado el efecto terapéutico, ya sea administradas en combinación, en serie o de forma simultánea. Los términos "tratar, tratando, tratamiento, tal como se usan en el presente documento y en las reivindicaciones, significa prevenir, mejorar o curar enfermedades asociadas con la infección por VIH.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de suspensiones o comprimidos administrables por vía oral; así como de pulverizadores nasales, preparaciones inyectables estériles, por ejemplo, en forma de suspensiones acuosas u oleosas inyectables estériles, o supositorios. Los vehículos, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar en las composiciones farmacéuticas, y se utilizan en la técnica de las 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 la formulación farmacéutica y pueden contener celulosa microcristalina para conferir volumen, ácido alginico o alginato de sodio como un agente de suspensión, metilcelulosa como un potenciador de la viscosidad y agentes edulcorantes/aromatizantes conocidos en la técnica. Como comprimidos de liberación inmediata, estas composiciones pueden contener celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, almidón, estearato de magnesio y lactosa y/o otros excipientes, aglutinantes, expansores, disintegrantes, diluyentes y lubricantes conocidos en la técnica.

Las disoluciones o suspensiones inyectables se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida, usando diluyentes o disolventes no tóxicos por vía parenteral, tales como manitol, 1,3 butanodiol, agua, solución de Ringer o solución de cloruro sódico, o agentes de suspensión y humectantes o dispersantes apropiados, tales como aceites estériles, suaves, fijos, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

Los compuestos de la presente memoria se pueden administrar por vía oral en un intervalo de dosificación de 1 a 100 mg/kg de peso corporal en dosis divididas, normalmente durante un periodo de tiempo prolongado, tal como días, semanas, meses, o incluso años. Un intervalo de dosificación preferido es de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por vía oral en dosis divididas. Otro intervalo de dosificación preferido es de 1 a 20 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. Se comprenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y la frecuencia de la dosificación para cualquier paciente particular pueden variarse, y dependerán de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el modo y el momento de la administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y el hospedador sometido a terapia.

También se contempla en la presente memoria combinaciones de los compuestos explicados de la invención, junto con uno o más agentes útiles en el tratamiento de SIDA. Por ejemplo, los compuestos explicados en la presente memoria puede administrarse de manera eficaz, bien en periodos de preexposición y/o de posexposición, en combinación con cantidades eficaces de antivíricos contra el SIDA, inmunomoduladores, agentes anti-infecciosos o vacunas, tales como los de la siguiente tabla no limitante:

50 ANTIVÍRICOS

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Rilpivirina	Tibotec	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido)

(continuación)

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
COMPLERA®	Gilead	infección por VIH, SIDA, CRS; combinación con emtricitabina, rilpivirina y disoproxil fumarato de tenofovir
097	HoechstBayer	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa (TI) no nucleósido)
Amprenavir 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Abacavir (1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de TI)
Acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	CRS
Aciclovir	Burroughs Wellcome	infección por VIH, SIDA, CRS
AD-439	Tanox Biosystems	infección por VIH, SIDA, CRS
AD-519	Tanox Biosystems	infección por VIH, SIDA, CRS
Adefovir dipivoxilo AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Ángeles, CA)	Infección por VIH de CRS, LGP en positivos para VIH, SIDA
interferón alfa	Glaxo Wellcome	sarcoma de Kaposi, VIH en combinación c/Retrovir
Ansamicina LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	CRS
Anticuerpo que neutraliza el interferón alfa anómalo inestable al pH	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	SIDA, CRS
AR177	Aronex Pharm	infección por VIH, SIDA, CRS
Beta-fluoro-ddA	Nat'l Cancer Institute	enfermedades asociadas a SIDA
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
CI-1012	Warner-Lambert	infección por VIH-1
Cidofovir	Gilead Science	retinitis por CMV, herpes, papilomavirus
sulfato de Curdlan	AJI Pharma USA	Infección por VIH
Inmunoglobulina para citomegalovirus	MedImmune	retinitis por CMV
Cytovene	Syntex	Tratamiento de la vista
Ganciclovir		CMV periférica, retinitis por CMV
Darunavir	Tibotec- J & J	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Delaviridina	Pharmacia Upjohn	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de TI)
Sulfato de dextrano	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japón)	SIDA, CRS, positivos para VIH asintomáticos
ddC didesoxicitidina	Hoffman-La Roche	infección por VIH, SIDA, CRS
ddl didesoxiinosina	Bristol-Myers Squibb	infección por VIH, SIDA, CRS; combinación con AZT/d4T
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Efavirenz (DMP 266, SUSTIVA®) (-)-6-Cloro-4-(S)-ciclopropiletinil-4(S)-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, ESTOCRINA	Bristol Myers Squibb	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la TI no nucleósido)

(continuación)

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección por VIH
Etravirina	Tibotec/ J & J	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido)
Famciclovir	Smith Kline	herpes zóster, herpes simple
GS 840	Gilead	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa)
HBV097	Hoechst Marion Roussel	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido)
Hipericina	VIMRx Pharm.	infección por VIH, SIDA, CRS
Interferón beta humano recombinante	Triton Biosciences (Alameda, California)	SIDA, sarcoma de Kaposi, CRS
Interferón alfa-n3	Interferon Sciences	CRS, SIDA
Indinavir	Merck	infección por VIH, SIDA, CRS, positivos para VIH asintomáticos, también en combinación con AZT/ddI/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	retinitis por CMV
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	enfermedades asociadas al VIH
Lamivudina, 3TC	Glaxo Wellcome	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de la transcriptasa inversa); también con AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	Infección por VHC
Nelfinavir	Agouron Pharmaceuticals	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Nevirapina	Boehringer Ingelheim	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de TI)
Novapreno	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	Inhibidor del VIH
Secuencia octapeptídica del péptido T	Peninsula Labs (Belmont, CA)	SIDA
Fosfonoformato de trisodio	Astra Pharm. Products, Inc.	retinitis por CMV, infección por VIH, otras infecciones por CMV
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Probucof	Vyrex	infección por VIH, SIDA
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	infección por VIH, SIDA, CRS
Ritonavir	Abbott	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Saquinavir	Hoffmann-LaRoche	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Estavudina; d4T Didehidrodeoxitimidina	Bristol-Myers Squibb	infección por VIH, SIDA, CRS
Tipranavir	Boehringer Ingelheim	infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	Genital HSV & CMV Infections
Ribavirina Virazol	Viratek/ICN (Costa Mesa, California)	positivos para VIH asintomáticos, SLA, CRS
VX-478	Vertex	infección por VIH, SIDA, CRS
Zalcitabina	Hoffmann-LaRoche	infección por VIH, SIDA, CRS, con AZT
Zidovudina; AZT	Glaxo Wellcome	infección por VIH, SIDA, CRS, sarcoma de Kaposi, en combinación con otras terapias

(continuación)

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Tenofovir disoproxilo, sal de fumarato (VIREAD®)	Gilead	infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
EMTRIVA® (Emtricitabina) (FTC)	Gilead	infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
COMBIVIR®	GSK	infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Succinato de abacavir (o ZIAGEN®)	GSK	infección por VIH, SIDA, (inhibidor de la transcriptasa inversa)
REYATAZ® (o atazanavir)	Bristol-Myers Squibb	SIDA infección por VIH, inhibidor de proteasa
FUZEON® (Enfuvirtide o T-20)	Roche / Trimeris	SIDA infección por VIH, inhibidor de la fusión vírica
LEXIVA® (o Fosamprenavir calcio)	GSK/Vertex	SIDA infección por VIH, inhibidor de proteasa vírica
SELZENTRY®		
Maraviroc; (UK 427857)	Pfizer	SIDA infección por VIH, (antagonista de CCR5 en desarrollo)
TRIZIVIR®	GSK	SIDA infección por VIH, (combinación de tres fármacos)
Sch-417690 (vicriviroc)	Schering-Plough	SIDA infección por VIH, (antagonista de CCR5 en desarrollo)
TAK-652	Takeda	SIDA infección por VIH, (antagonista de CCR5 en desarrollo)
GSK 873140 (ONO-4128)	GSK/ONO	SIDA infección por VIH, (antagonista de CCR5 en desarrollo)
Inhibidor de la integrasa MK-0518 Raltegravir	Merck	SIDA Infección por VIH
TRUVADA®	Gilead	Combinación de sal de disoproxil fumarato de tenofovir (VIREAD®) y EMTRIVA® (Emtricitabina)
Inhibidor de la integrasa GS917/JTK-303 Elvitegravir	Gilead/Japan Tobacco	Infección de SIDA por VIH en desarrollo
Combinación de fármaco triple ATRIPLA®	Gilead/Bristol-Myers Squibb	Combinación de sal de disoproxil fumarato de Tenofovir (VIREAD®), EMTRIVA® (Emtricitabina), y SUSTIVA® (Efavirenz)
FESTINAVIR®	Oncolys BioPharma	Infección de SIDA por VIH en desarrollo
CMX-157 Conjugado lipídico del nucleótido tenofovir	Chimerix	SIDA Infección por VIH
GSK1349572 Inhibidor de la integrasa	GSK	SIDA Infección por VIH

INMUNOMODULADORES

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
AS-101	Wyeth-Ayerst	SIDA
Bropirimina	Pharmacia Upjohn	SIDA avanzado
Acemannan	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	SIDA, CRS
CL246,738	Wyeth Lederle Labs	SIDA, Sarcoma de Kaposi
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Bloquea la fusión de VIH con células CD4+
Interferón gamma	Genentech	CRS, en combinación c/TNF (factor de necrosis tumoral)
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	Genetics Institute Sandoz	SIDA
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	Hoechst-Roussel Immunex	SIDA
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	Schering-Plough	SIDA, combinación c/AZT

(continuación)

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Inmunoestimulante de la partícula de núcleo de VIH	Rorer	Seropositivo para VIH
IL-2 interleucina 2	Cetus	SIDA, en combinación c/AZT
IL-2 interleucina 2	Hoffman-La Roche	SIDA, CRS, del VIH, en combinación c/AZT
IL-2 interleucina 2 (aldesleucina)	Immunex Chiron	SIDA, aumento de los recuentos de linfocitos CD4
Inmunoglobulina intravenosa (humano)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	SIDA pediátrico, en combinación c/AZT
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, CRS, PGL
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, CRS, PGL
Imutiol Dietilo	Merieux Institute	SIDA, CRS
Ditio Carbamato		
Interferón alfa 2 metionina-encefalina	Schering Plough	Sarcoma de Kaposi w/AZT, SIDA
MTP-PE Muramilo-Tripéptido	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL) Ciba-Geigy Corp.	SIDA, CRS Sarcoma de Kaposi
Factor estimulante de colonias de granulocitos	Amgen	SIDA, en combinación c/AZT
Remune	Immune Response Corp.	Inmunoterapéutico
CD4 humano soluble recombinante CD4r	Genentech	SIDA, CRS
Híbridos rCD4-IgG	Biogen	SIDA, CRS
CD4 humano soluble recombinante	Hoffman-La Roche	SIDA, CRS
interferón alfa 2a	Smith Kline	SIDA y sarcoma de Kaposi, CRS, en combinación c/AZT
T4 soluble SK&F106528	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	Infección por VIH
Factor de Necrosis Tumoral de Timopentina; TNF	Genentech	Infección por VIH de CRS, en combinación c/ interferón gamma

ANTI-INFECCIOSOS

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
Clindamicina con primaquina	Pharmacia Upjohn	PPC
Fluconazol	Pfizer	Meningitis criptocócica, candidiasis
Pastille Nystatin Pastille	Squibb Corp.	Prevención oral de la candidiasis
Ornidil Eflomitina	Merrell Dow	PPC
Isetionato de pentamidina (i.m. e i.v.)	LyphoMed (Rosemont, IL)	Tratamiento de PCP
Trimetroprim		Antibacteriano
Trimetoprim/sulfa		Antibacteriano
Piritrexim	Burroughs Wellcome	Tratamiento de PCP
Isetionato de pentamidina para inhalación	Fisons Corporation	Profilaxis de la PPC
Espiramicina	Diarrea de Rhone-Poulenc	frente a <i>Cryptosporidium</i>
Intraconazol-R51211	Janssen-Pharm.	Histoplasmosis; meningitis criptocócica
Trimetrexato	Warner-Lambert	PPC

(continuación)

Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Daunorrubicina	NeXstar, Sequus	Sarcoma de Kaposi
Eritropoyetina humana recombinante	Ortho Pharm. Corp.	Anemia grave asociada a terapia con AZT
Hormona del crecimiento humana recombinante	Serono	Debilitamiento relacionado con el SIDA, caquexia
Acetato de megestrol	Bristol-Myers Squibb	El tratamiento de anorexia asociada con el SIDA
Testosterona	Alza, Smith Kline	Debilitamiento relacionado con el SIDA
Alimentación entérica total	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diarrea y mala absorción relacionadas con el SIDA

Adicionalmente, los compuestos de la invención explicados en la presente memoria se pueden usar en combinación con otros inhibidores de entrada de VIH. Ejemplos de dichos inhibidores de entrada de VIH se comentan en *Drugs of Future*, 24(12): 1355-1362 (1999); *Cell*, 9:243-246 (Oct. 29, 1999); y *Drug Discovery Today*, 5(5):183-194 (May 2000) y Meanwell, N.A. y col., "Inhibitors of the entry of HIV in host cells", *Curr. Op. Drug Disc. Dev.*, 6(4):451-461 (2003). Específicamente, los compuestos se pueden utilizar en combinación con otros inhibidores de fijación, los inhibidores de fusión y los antagonistas del receptor de quimiocinas dirigidos hacia el CCR5 o el correceptor de CXCR4.

Se comprenderá que el alcance de las combinaciones de los compuestos explicados en la presente memoria con antiviricos de SIDA, inmunomoduladores, anti-infecciosos, inhibidores de la entrada del VIH o vacunas, no se limitan al listado de la tabla anterior, sino que incluyen, en principio, cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento del SIDA.

Las combinaciones preferidas son tratamientos simultáneos o alternantes con un compuesto de la presente invención y un inhibidor de VIH proteasa y/o un inhibidor no nucleósido de transcriptasa inversa de VIH. Un cuarto componente opcional en la combinación es un inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH nucleósido, tal como AZT, 3TC, ddC o ddl. Un inhibidor preferido de la proteasa de VIH es REYATAZ® (principio activo Atazanavir). Típicamente, se administra una dosis de 300 a 600 mg una vez al día. Se puede administrar simultáneamente con una dosis baja de Ritonavir (50 a 500 mg). Otro inhibidor preferido de VIH proteasa es KALETRA®. Otro inhibidor de la proteasa de VIH de utilidad es indinavir, que es 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))-pentanoamida, y se sintetiza de acuerdo con la patente de EE.UU. 5.413.999. En general, indinavir se administra a una dosificación de 800 mg tres veces al día. Otros inhibidores de la proteasa preferentes son nelfinavir y ritonavir. Otro inhibidor de la proteasa del VIH preferente es saquinavir, que se administra en una dosificación de 600 o 1200 mg tres dosis diarias. Los inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH no nucleósidos preferentes incluyen efavirenz. Estas combinaciones pueden tener efectos inesperados en la limitación de la propagación y el grado de infección del VIH. Las combinaciones preferentes incluyen aquellas con lo siguiente (1) indinavir con efavirenz, y, opcionalmente, AZT y/o 3TC y/o ddl y/o ddC; (2) indinavir, y cualquiera de AZT y/o ddl y/o ddC y/o 3TC, en particular, indinavir y AZT y 3TC; (3) estavudina y 3TC y/o zidovudina; (4) zidovudina y lamivudina y 141W94 y 1592U89; (5) zidovudina y lamivudina. (La preparación de ddC, ddl y AZT también se describe en el documento EP 0 484 071.)

En dichas combinaciones, los compuestos explicados en la presente memoria y otros agentes activos se pueden administrar por separado o de forma conjunta. Además, la administración de un elemento puede ser antes de, simultánea o posterior a la administración de otro agente (o agentes).

PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS

La presente invención comprende compuestos de la invención, sus formulaciones farmacéuticas y su uso en pacientes que padecen de o son susceptibles de infección por VIH. Los compuestos de la invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos se pueden preparar por medio de procedimientos disponibles en la técnica, así como los descritos a continuación, y las abreviaturas e incluyen variaciones dentro de la experiencia en la técnica. Algunos reactivos e intermedios conocidos en la técnica. Se pueden preparar otros reactivos e intermedios por medio de procedimientos conocidos en la técnica usando materiales fácilmente disponibles. Se pretende que las variables (por ejemplo los sustituyentes "R" numerados) usadas para describir la síntesis de los compuestos únicamente ilustren el modo de preparación de los compuestos y no se confundan con las variables usadas 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 para los expertos en la materia, se pueden usar en toda la descripción de la invención y los ejemplos:

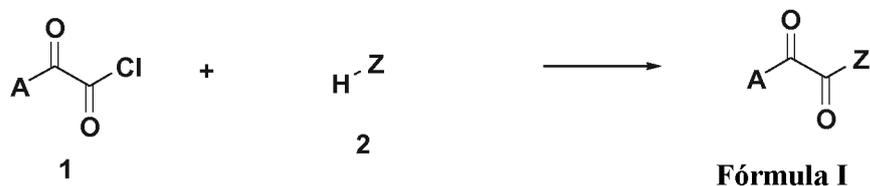
h =	hora(s)
rt =	temperatura ambiente
mol =	mol(es)
mmol =	milimol(es)
g =	gramo(s)
mg =	miligramo(s)
ml =	mililitro(s)
TFA =	Ácido trifluoroacético
DCE =	1,2-dicloroetano
CH ₂ Cl ₂ =	diclorometano
TPAP =	perrutenato de tetrapropilamonio
THF =	tetrahidrofurano
DEPBT =	3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona
DMAP =	4-dimetilaminopiridina
P-EDC =	polimero sobre soporte de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EDC =	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
DMF =	<i>N,N</i> -dimetilformamida
Base de Hunig =	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
MCPBA =	ácido meta-cloroperbenzoico
azaindol =	1 <i>H</i> -pirrolo-piridina
4-azaindol =	1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>b</i>]piridina
5-azaindol =	1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridina
6-azaindol =	1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>c</i>]piridina
7-azaindol =	1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina
PMB =	4-metoxibencilo
DDQ =	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
OTf =	trifluorometanosulfonoxi
NMM =	4-metilmorfolina
PIP-COPh =	1-benzoilpiperazina
NaHMDS =	hexametildisilazida de sodio
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 piridinio
TBTU =	tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
DEBPT =	3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona
BOP =	benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfoniohexafluorofosfato

Preparación de Compuestos de Fórmula I

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

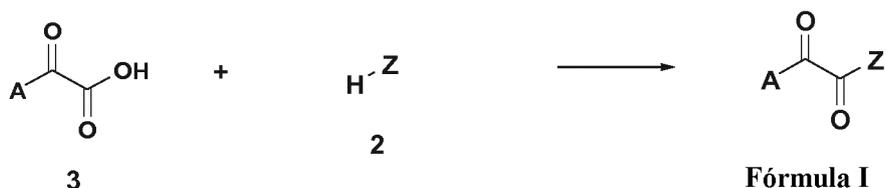
- 5 Se pueden usar condiciones convencionales tales como reacción de amina con haluro de acilo **1** (**Esquema 1a**) y ácido carboxílico ³ (**Esquema 1b**) para preparar los productos de amida deseados. Algunas referencias generales de estas metodologías y direcciones para su uso están presentes en "Comprehensive Organic Transformation" de Richard C. Larock, Wiley-VCH, Nueva York, 1989, 972 (ácidos carboxílicos en amidas), 979 (haluros de ácido en amidas).

Esquema 1a



El **Esquema 1a** muestra un procedimiento general para formar una amida a partir de una amina **2** y un cloruro de acilo **1**. Se añadió una base apropiada (a partir de cantidad catalítica hasta cantidad de exceso) seleccionada entre hidruro de sodio, carbonato potásico, trietilamina, DBU, piridina, DMAP o diisopropil etil amina, a una solución de amina **2** y cloruro de acilo **1** en un disolvente apropiado seleccionado entre diclorometano, cloroformo, benceno, tolueno, THF, éter dietílico, dioxano, acetona, N,N-dimetilformamida o piridina a temperatura ambiente. A continuación se llevó a cabo la reacción bien a temperatura ambiente o bien a temperatura elevada hasta 150 °C durante un período de tiempo (de 30 minutos a 48 horas) para permitir la estructura de Fórmula I. Algunas referencias seleccionadas que implican dichas reacciones incluyen a) Indian J. Chem., Sect B 1990, 29, 1077; 2) Chem. Sci. 1998, 53, 1216; 3) Chem. Pharm. Bull. 1992, 40, 1481; 4) Chem. Heterocicl. Compuesto 2002, 38, 539.

Esquema 1b



Como alternativa, como se muestra en el **Esquema 1b**, se puede acoplar una amina **2** con un ácido **3** usando un enlace de amina convencional o un enlace de péptido que forma reactivos de acoplamiento. Muchos reactivos para los acoplamientos de enlace de amida se conocen por parte del químico orgánico experto en la técnica, y casi todos ellos son aplicables para llevar a cabo los productos de amida acoplados. Se ha utilizado la combinación de EDAC y trietilamina en tetrahidrofurano o BOPCl y diisopropil etil amina en cloroformo, de la manera más frecuente pero se podrían utilizar DEPBT u otros reactivos de acoplamiento tales como PyBop. Otra condición de acoplamiento útil emplea HATU ((a) J.Chem.Soc. Chem Comm. 1994, 201; (b) J. Am. Chem. Soc. 1994, 116,11580). Adicionalmente, DEPBT (3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona) y N,N-diisopropiletilamina, comúnmente conocida como base de Hunig, representa otro procedimiento eficaz para formar un enlace de amida y proporcionar compuestos de Fórmula I. DEPBT bien se adquiere en Aldrich o se prepara 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 podrían usar otros disolventes apróticos.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran síntesis típicas de los compuestos de la invención como se describe de forma general con anterioridad. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para un experto habitual en la materia.

Química Experimental

Procedimientos típicos y caracterización de los Ejemplos seleccionados:

Salvo que se indique de otra forma, los disolventes y reactivos se utilizaron directamente tal como se obtuvieron de fuentes comerciales, y las reacciones se llevaron a cabo en una atmósfera de nitrógeno. La cromatografía ultrarrápida se llevó a cabo con gel de sílice 60 (0,040-0,063 de tamaño de partícula; suministrado por EM Science). Se registraron los espectros de RMN ¹H en un Bruker DRX-500f a 500 MHz (o Bruker DPX-300B o Varian Gemini 300 a 300 MHz tal y como se afirmó). Los desplazamientos químicos se notificaron en ppm en la escala δ con respecto al δTMS = 0. Se usaron las siguientes referencias internas para los protones residuales de los siguientes disolventes: CDCl₃ (δ_H 7.26), CD₃OD (δ_H 3.30) y DMSO-d₆ (δ_H 2.50). Se utilizaron los acrónimos habituales para describir los patrones de multiplicidad: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), c (cuartete), m (multiplete), b (ancho), ap

(aparente). La constante de acoplamiento (J) está en Hertz. Todos los datos de cromatografía líquida (CL) se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS usando un detector UV-Vis SPD-10AV, determinándose los datos de espectrometría de masas (EM) con un Micromass Platform para CL en modo electropulverización.

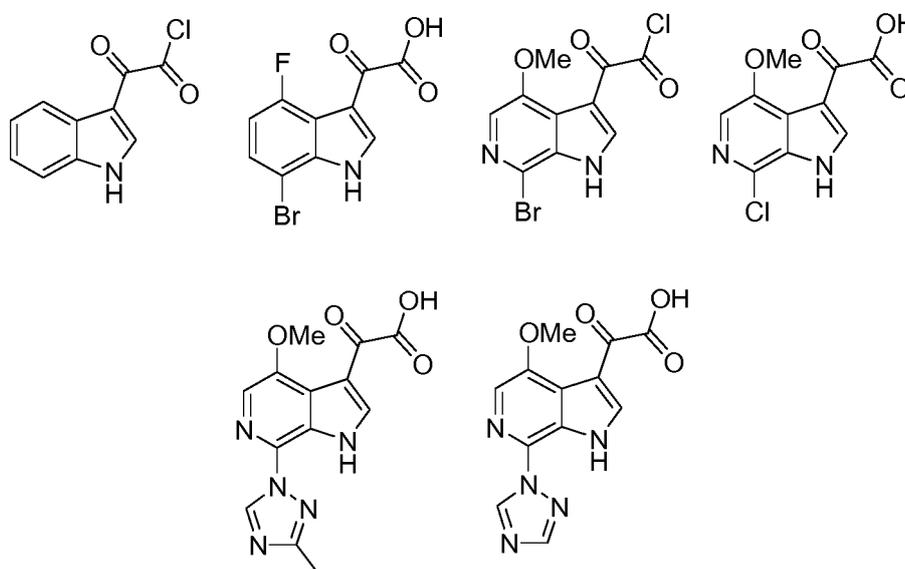
5 **Procedimiento de HPLC (es decir, aislamiento de compuesto)**

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

Procedimientos típicos y caracterización de los Ejemplos seleccionados:

Intermedio ACOCOOH o ACOCOCI:

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



Procedimiento general de preparación de Fórmula I:

- 15 A)



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

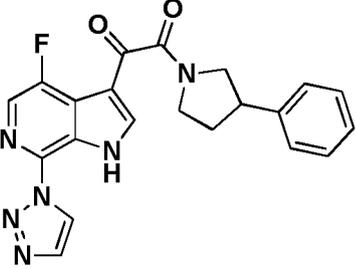
- 25 B)

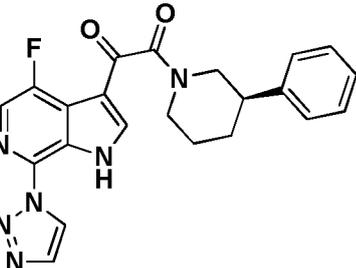


Se combinaron cloruro de 2-ceto acilo (1 equiv.), amina (1- 5 equiv.) y base de Hunig o Et₃N (1- 100 equiv.) en THF o DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente o 115°C durante 17 horas. Se retiró THF o DMF por

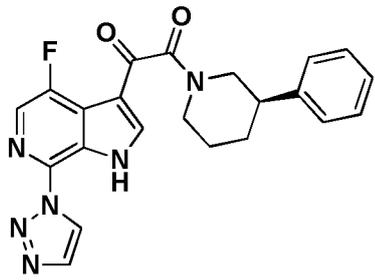
medio de evaporación a presión reducida y el residuo se separó entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó y se secó sobre MgSO_4 anhidro. La concentración a vacío proporcionó el producto bruto, que se purificó por medio de valoración o recristalización, o cromatografía en columna de gel de sílice, o sistemas de HPLC de preparación automatizado de Shimadzu.

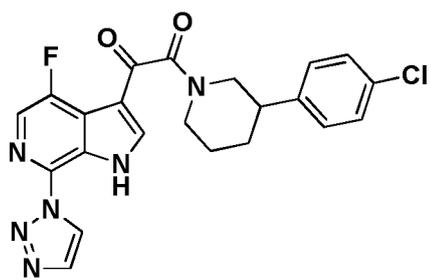
5

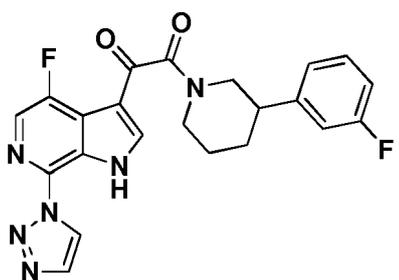
Compuesto 1001	
MS (M+H) ⁺ Calculado	405,1
MS (M+H) ⁺ Observado	405,2
Tiempo de Retención	3,33 min
Condición de LC	
Disolvente A	5 % de agua: 95 % de metanol: 0,1 % de TFA
Disolvente B	95% de agua: 5% de metanol: 0,1 % de TFA
% de comienzo de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	4 min
Caudal	4 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - metanol - TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 4,6 x 50mm S10

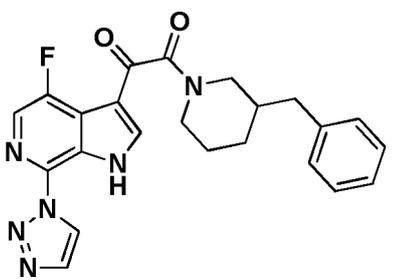
Compuesto 1002	
MS (M+H) ⁺ Calculado	419,2
MS (M+H) ⁺ Observado	419,2
Tiempo de Retención	3,39 min
Condición de LC	
Disolvente A	5 % de agua: 95 % de metanol: 0,1 % de TFA
Disolvente B	95% de agua: 5% de metanol: 0,1 % de TFA

(continuación)

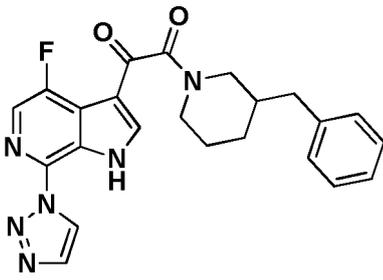
Compuesto 1002	
% de comienzo de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	4 min
Caudal	4 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - metanol - TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 4,6 x 50mm S10

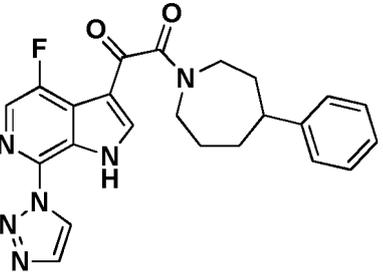
Compuesto 1003	
MS (M+H) ⁺ Calculado	453,1
MS (M+H) ⁺ Observado	453,2
Tiempo de Retención	3,63 min
Condición de LC	
Disolvente A	5 % de agua: 95 % de metanol: 0,1 % de TFA
Disolvente B	95% de agua: 5% de metanol: 0,1 % de TFA
% de comienzo de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	4 min
Caudal	4 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - metanol - TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 4,6 x 50mm S10

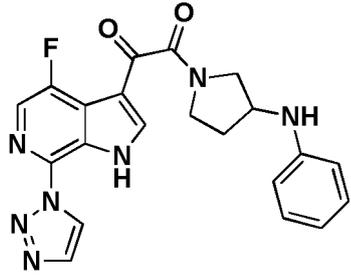
Compuesto 1004	
MS (M+H) ⁺ Calculado	437,2
MS (M+H) ⁺ Observado	437,2
Tiempo de Retención	3,59 min
Condición de LC	
Disolvente A	5 % de agua: 95 % de metanol: 0,1 % de TFA
Disolvente B	95% de agua: 5% de metanol: 0,1 % de TFA
% de comienzo de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	4 min
Caudal	4 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - metanol - TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 4,6 x 50mm S10

Compuesto 1005	
MS (M+H) ⁺ Calculado	433,2
MS (M+H) ⁺ Observado	433,2
Tiempo de Retención	3,24 min
Condición de LC	
Disolvente A	5 % de agua: 95 % de metanol: 0,1 % de TFA
Disolvente B	95% de agua: 5% de metanol: 0,1 % de TFA
% de comienzo de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	4 min
Caudal	4 ml/min

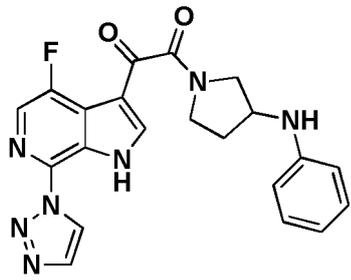
(continuación)

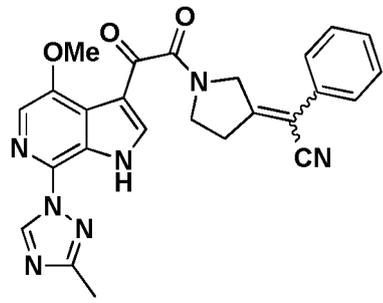
Compuesto 1005	
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - metanol - TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 4,6 x 50mm S10

Compuesto 1006	
MS (M+H) ⁺ Calculado	433,2
MS (M+H) ⁺ Observado	433,2
Tiempo de Retención	3,50 min
Condición de LC	
Disolvente A	5 % de agua: 95 % de metanol: 0,1 % de TFA
Disolvente B	95% de agua: 5% de metanol: 0,1 % de TFA
% de comienzo de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	4 min
Caudal	4 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - metanol - TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 4,6 x 50mm S10

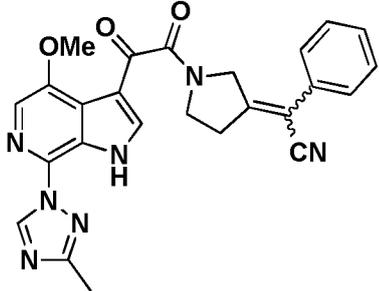
Compuesto 1007	
MS (M+H) ⁺ Calculado	420,2

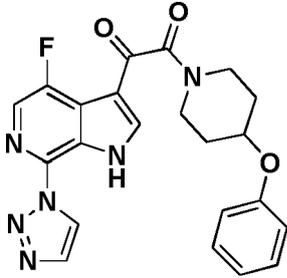
(continuación)

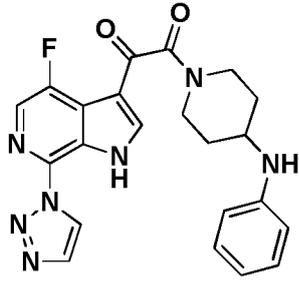
Compuesto 1007	
MS (M+H) ⁺ Observado	420,2
Tiempo de Retención	1,66 min
Condición de LC	
Disolvente A	90 % de agua - 10 % de metanol - 0,1 % de TFA
Disolvente B	10 % de agua - 90 % de metanol - 0,1 % de TFA
% de comienzo de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	4 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - metanol - TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 4,6 x 30mm S10

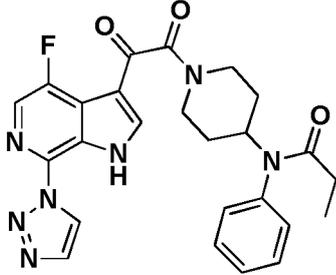
Compuesto 1008	
MS (M+H) ⁺ Calculado	468,2
MS (M+H) ⁺ Observado	468,2
Tiempo de Retención	1,49 min
Condición de LC	
Disolvente A	5 % de ACN: 95 % de agua: Acetato de amonio 10 mM
Disolvente B	95 % de ACN: 5% de agua: Acetato de amonio 10 mM
% de comienzo de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	4 ml/min

(continuación)

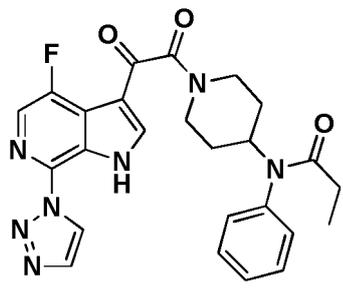
Compuesto 1008	
Longitud de onda	220
Par de disolventes	ACN: Agua: Acetato de amonio
Columna	Luna 4.6 x 50mm S10

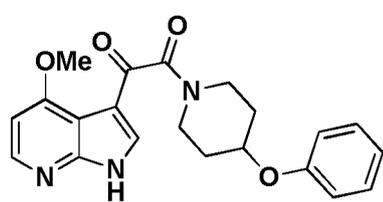
Compuesto 1009	
MS (M+H) ⁺ Calculado	435,2
MS (M+H) ⁺ Observado	435,2
Tiempo de Retención	1,99 min
Condición de LC	
Disolvente A	90 % de agua - 10 % de metanol - 0,1 % de TFA
Disolvente B	10 % de agua - 90 % de metanol - 0,1 % de TFA
% de comienzo de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	4 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - metanol - TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 4,6 x 30mm S10

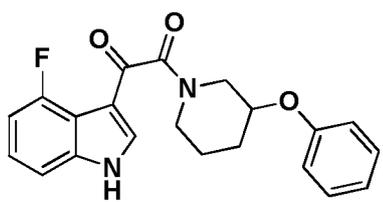
Compuesto 1010	
MS (M+H) ⁺ Calculado	434,2
MS (M+H) ⁺ Observado	434,3
Tiempo de Retención	1,41 min
Condición de LC	
Disolvente A	90 % de agua - 10 % de metanol - 0,1 % de TFA
Disolvente B	10 % de agua - 90 % de metanol - 0,1 % de TFA
% de comienzo de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	4 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - metanol - TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 4,6 x 30mm S10

Compuesto 1011	
MS (M+H) ⁺ Calculado	490,2
MS (M+H) ⁺ Observado	490,3
Tiempo de Retención	1,20 min
Condición de LC	
Disolvente A	5 % de ACN: 95 % de agua: Acetato de amonio 10 mM
Disolvente B	95 % de ACN: 5% de agua: Acetato de amonio 10 mM
% de comienzo de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min

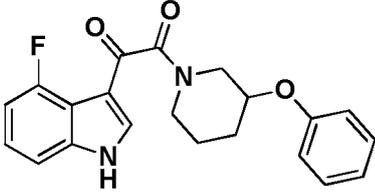
(continuación)

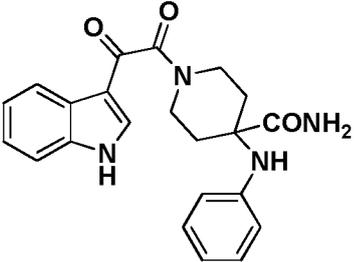
Compuesto 1011	
Caudal	5 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	ACN: Agua: Acetato de amonio
Columna	PHENOMENEX-LUNA 3,0 x 50mm S10

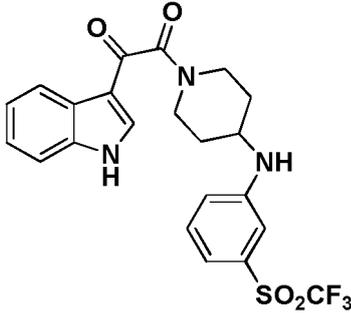
Compuesto 1012	
MS (M+H) ⁺ Calculado	380,15
MS (M+H) ⁺ Observado	380,15
Tiempo de Retención	1,2 min
Condición de LC	
Disolvente A	10 % de MeOH: 90% de agua: 0,1 % de TFA
Disolvente B	90 % de MeOH: 10% de agua: 0,1 % de TFA
% de comienzo de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	5 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	MeOH: Agua: Acetato de amonio
Columna	XTERRA MS C18 7μ 3,0 x 50mm

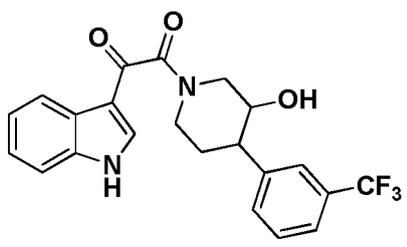
Compuesto 1016	
MS (M+H) ⁺ Calculado	367,1
MS (M+H) ⁺ Observado	367,2
Tiempo de Retención	1,83 min

(continuación)

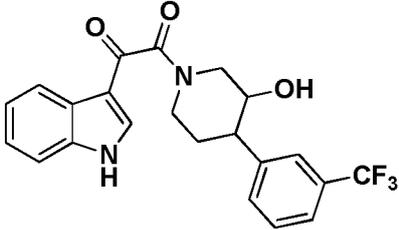
Compuesto 1016	
Condición de LC	
Disolvente A	90 % de agua - 10 % de metanol - 0,1 % de TFA
Disolvente B	10 % de agua - 90 % de metanol - 0,1 % de TFA
% de comienzo de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	4 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - metanol - TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 4,6 x 30mm S10

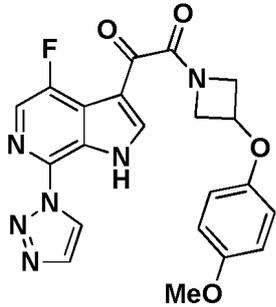
Compuesto 1017	
MS (M+Na) ⁺ Calculado	413,2
MS (M+H) ⁺ Observado	413,5
Tiempo de Retención	1,51 min
Condición de LC	
Disolvente A	90 % de agua - 10 % de metanol - 0,1 % de TFA
Disolvente B	10 % de agua - 90 % de metanol - 0,1 % de TFA
% de comienzo de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	5 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - metanol - TFA
Columna	XTERRA ms C18 4,6 x 30 mm

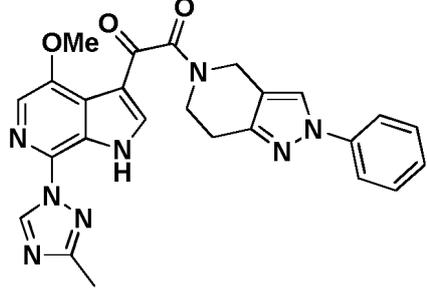
Compuesto 1018	
MS (M+H) ⁺ Calculado	480,1
MS (M+H) ⁺ Observado	480,4
Tiempo de Retención	1,84 min
Condición de LC	
Disolvente A	90 % de agua - 10 % de metanol - 0,1 % de TFA
Disolvente B	10 % de agua - 90 % de metanol - 0,1 % de TFA
% de comienzo de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	5 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - metanol - TFA
Columna	XTERRA ms C18 4,6 x 30 mm

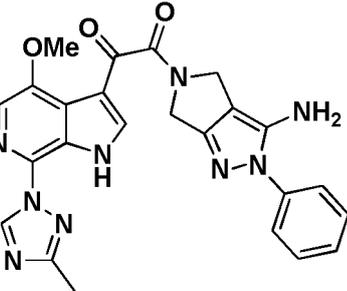
Compuesto de referencia 1019	
MS (M+Na) ⁺ Calculado	439,1
MS (M+H) ⁺ Observado	439,4
Tiempo de Retención	1,77 min
Condición de LC	
Disolvente A	90 % de agua - 10 % de metanol - 0,1 % de TFA
Disolvente B	10 % de agua - 90 % de metanol - 0,1 % de TFA
% de comienzo de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	5 ml/min

(continuación)

Compuesto de referencia 1019	
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - metanol - TFA
Columna	XTERRA ms C18 4,6 x 30 mm

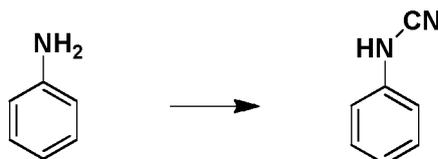
Compuesto 1020	
MS (M+H) ⁺ Calculado	437,1
MS (M+H) ⁺ Observado	437,2
Tiempo de Retención	2,94 min
Condición de LC	
Disolvente A	5 % de agua: 95 % de metanol: 0,1 % de TFA
Disolvente B	95% de agua: 5% de metanol: 0,1 % de TFA
% de comienzo de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	4 min
Caudal	4 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - metanol - TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 4,6 x 50mm S10

Compuesto de referencia 2002	
MS (M+H) ⁺ Calculado	483,2
MS (M+H) ⁺ Observado	483,1
Tiempo de Retención	1,74 min
Condición de LC	
Disolvente A	90 % de agua - 10 % de metanol - 0,1 % de TFA
Disolvente B	10 % de agua - 90 % de metanol - 0,1 % de TFA
% de comienzo de B	0
% final de B	100
Tiempo de Gradiente	2 min
Caudal	4 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	Agua - metanol - TFA
Columna	PHENOMENEX-LUNA 4,6 x 30mm S10

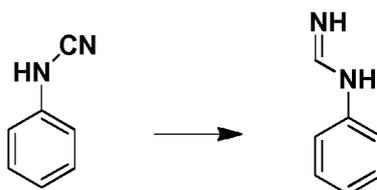
Compuesto 2003	
MS (M+H) ⁺ Calculado	484,2
MS (M+H) ⁺ Observado	484,4
Tiempo de Retención	1,72 min
Condición de LC	
Disolvente A	5 % de ACN: 95 % de agua: Acetato de amonio 10 mM
Disolvente B	95 % de ACN: 5% de agua: Acetato de amonio 10 mM
% de comienzo de B	0
% final de B	100

(continuación)

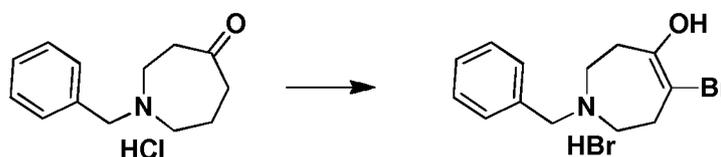
Compuesto 2003	
Tiempo de Gradiente	4 min
Caudal	4 ml/min
Longitud de onda	220
Par de disolventes	ACN: Agua: Acetato de amonio
Columna	PHENOMENEX-LUNA 4,6 x 30mm S10

Síntesis de Compuesto 2001:**Etapas 1:**

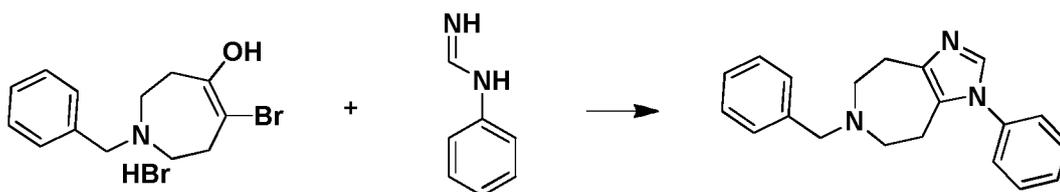
- 5 Se añadió bromuro de cianógeno (22 g) lentamente a una solución agitada de anilina (10 g) en éter dietílico seco (150 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con éter dietílico (3 x 20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar *N*-fenilcianamida bruta (8 g) en forma de líquido marrón, que se usó para la reacción posterior sin purificación. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 6,97-7,03 (m, 3H), 7,30-7,36 (m, 2H), 10,13 (s a, 1H). MS: 117,2 (M - 1)⁺.

Etapas 2:

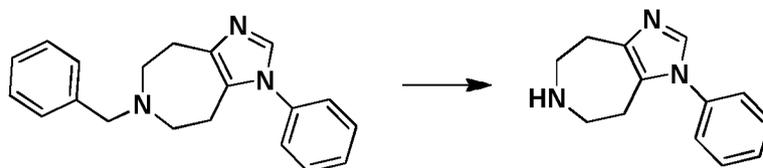
- 15 A una solución agitada de *N*-fenilcianamida (8 g) en éter dietílico seco (50 ml), se añadió HCl en éter dietílico seco (20 ml) lentamente en una atmósfera de nitrógeno a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. Se filtró la sal precipitada a través de un embudo de Buckner y se lavó con éter dietílico (3 x 20 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La sal de HCl de *N*-fenilcianamida se tomó en etanol seco (100 ml), se añadió lentamente paladio sobre carbono (2 g) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación bajo atmósfera de nitrógeno usando una vejiga durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol (3 x 20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar la *N*-fenilformimidamida deseada (7 g) en forma de líquido incoloro. MS: 119,1 (M - 1)⁺.

Etapas 3:

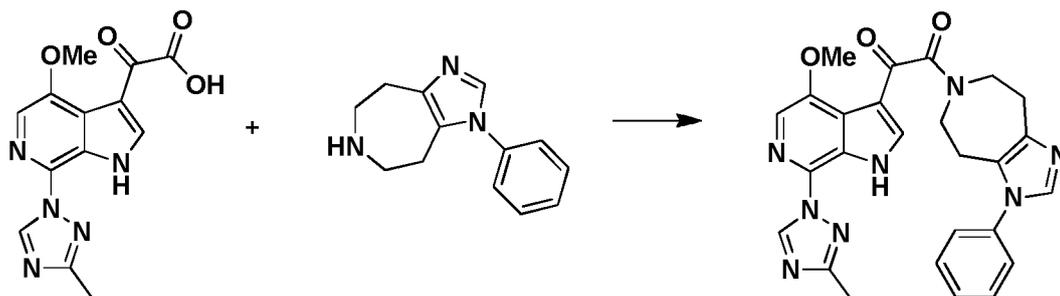
A una solución agitada de *N*-bencil azepinona (5 g) en éter dietílico seco (50 ml), se añadió HCl en éter dietílico seco (20 ml) lentamente en una atmósfera de nitrógeno a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. Se filtró la sal precipitada a través de un embudo de Buckner y se lavó con éter dietílico (3 x 20 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se recogió la sal de HCl de *N*-bencil azepinona en ácido acético (15 ml) y HBr en mezcla de ácido acético (15 ml), posteriormente se añadió lentamente bromo (4 g) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para retirar volátiles a presión reducida y el residuo se diluyó con éter dietílico (10 ml). El sólido precipitó, el disolvente se decantó y el procedimiento se repitió de tres a cuatro veces. Se dejó secar el sólido a presión reducida para proporcionar 1-bencil-5-bromo-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-azepin-4-ol en forma de sal de HBr (9 g), que se usó a continuación sin purificación alguna. RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 2,6-2,95 (m, 3H), 3,05-3,17 (m, 1H), 3,25-3,41 (m, 1H), 3,45-3,60 (m, 2H), 4,43-4,48 (m, 2H), 5,12-5,19 (m, 1H), 7,34-7,55 (m, 5H), 9,96-10,09 (s a, 1H). MS: 284,2 (M + 1)⁺.

Etapas 4:

Se añadió sodio metálico (1,6 g) lentamente a etanol seco (100 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente la disolución completa del metal de sodio, antes de añadir *N*-fenilformimidamida (4 g), seguido de 1-bencil-5-bromo-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-azepin-4-ol (10 g) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno antes de enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para retirar etanol a presión reducida y el residuo se diluyó con agua enfriada con hielo (50 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró usando un evaporador rotatorio. El producto bruto resultante se purificó por medio de cromatografía en columna usando MeOH / CHCl₃ (0.3:9.7) como eluyente para proporcionar 6-bencil-1-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahidroimidazo[4,5-*d*]azepina (700 mg) en forma de líquido marrón. RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 2,59-2,62 (m, 2H), 2,75-2,83 (m, 6H), 3,76 (s, 2H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,44-7,50 (m, 4H), 7,50-7,52 (m, 1H), 7,52-7,54 (m, 2H), 7,59 (s, 1H). MS: 304,2 (M + 1)⁺.

Etapas 5:

A una solución agitada de 6-bencil-1-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahidroimidazo[4,5-*d*]azepina (0.65 g) en metanol seco (20 ml), se añadió hidróxido de paladio (0.3 g) lentamente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 3 kg de presión bajo atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol (3 x 20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar la 1-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahidroimidazo[4,5-*d*]azepina (160 mg) deseada en forma de un sólido marrón. RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 2,57-2,61 (m, 2H), 2,79-2,85 (m, 2H), 3,56-3,61 (m, 2H), 3,79-3,85 (m, 2H), 7,35-7,38 (m, 2H), 7,44-7,51 (m, 3H), 7,65 (s, 1H). MS: 213,2 (M + 1)⁺.

Etapas 6:

A una solución agitada de ácido 2-(4-metoxi-7-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-3-il)-2-oxoacético (200 mg) en DMF seco (5 ml), se añadieron 1-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahidroimidazo[4,5-*d*]azepina (150 mg) en

diclorometano seco (5 ml), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetil imidazolio (54 mg) y iPr_2NEt (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, antes de retirar los disolventes a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ al 10 % (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró usando un evaporador rotatorio. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna usando MeOH / $CHCl_3$ (1,0:9,0) como eluyente para proporcionar el compuesto **2001** (30 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,50 (s, 3H), 2,70-2,73 (t, 1H), 2,76-2,78 (t, 1H), 2,88-2,95 (m, 2H), 3,63-3,65 (t, 2H), 3,82-3,84 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 7,35 - 7,59 (m, 5H), 7,68 (s, 1H), 7,86-7,87 (d, 1H), 8,19-8,22 (d, 1H), 9,23 (s, 1H), 12,37 (s a, 1H). MS: 497,2 (M + 1) $^+$.

Datos biológicos de los Ejemplos

- 10
- " μM " significa micromolar;
 - "ml" significa mililitro;
 - " μl " significa microlitro;
 - "mg" significa miligramo;

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

Células:

- 20
- Producción de virus - se sometió a propagación estirpe celular de riñón embrionario humano, 293T (HEK 293T), en Medio Eagle Modificado de Dulbecco (Invitrogen, Carlsbad, CA) que contenía 10 % de suero bovino fetal (FBS, Sigma, St. Louis, MO). Se sometió a propagación células MT2 ((AIDS Research y Reference Reagent Program, Cat. 237) de leucemia de células T humanas en RPMI 1640 (Invitrogen, Carlsbad, CA) que contenía 10 % de suero bovino fetal (FBS, Hyclone, Logan, UT)
 - Infección vírica - se produjo un virus indicador infeccioso redondo sencillo por medio de co-transfección de células HEK 293T con plásmido que expresaba la envoltura VIH-1 LAI junto con un plásmido que contenía un cADN provírico LAI de VIH-1 con el gen de envoltura sustituido por un gen indicador de luciferasa de luciérnaga (Chen y col., Ref. 41). Se llevaron a cabo las transfecciones usando reactivo de lipofectAMINE PLUS como se describe por parte del fabricante (Invitrogen, Carlsbad, California).
- 25

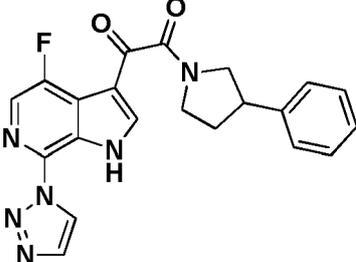
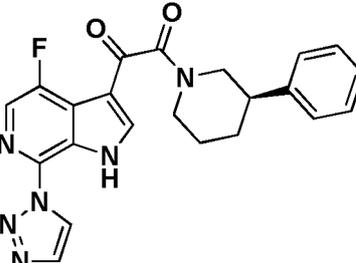
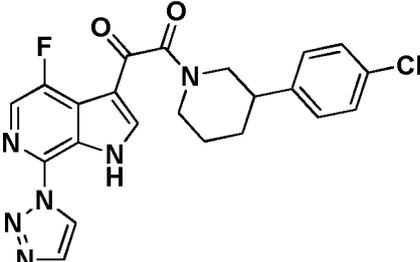
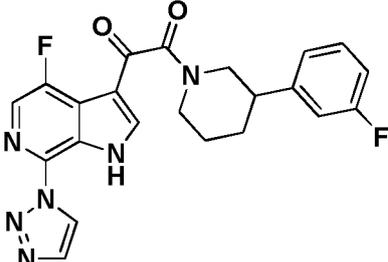
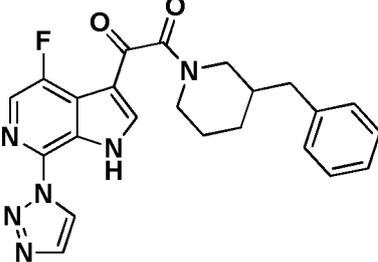
Procedimiento Experimental

- 30
1. Se colocaron células MT2 en placas de 384 pocillos negras, a una densidad de células de 5×10^3 células por pocillo en RPMI 1640 de 25 μl que contenía 10 % de FBS.
 2. Se añadió el compuesto (diluido en dimetilsulfóxido y medio de crecimiento) a las células a 12,5 μl /pocillo., de forma que la concentración de ensayo final fuese ≤ 50 nM.
 3. Se añadieron 12,5 μl de virus indicador infeccioso redondo sencillo en Medio Eagle Modificado de Dulbecco a las células de las placas y el compuesto en multiplicidad aproximada de infección (MOI) de 0,01, dando como resultado un volumen final de 50 μl por pocillo.
 - 35 4. Se incubaron células infectadas con virus a 37 grados Celsius en un incubador de CO_2 y se recolectaron 72 horas después de la infección.
 5. Se controló la infección vírica midiendo la expresión de luciferasa en las células infectadas usando un estuche de ensayo de gen indicador de luciferasa (Steady-Glo, Promega, Madison, WI) tal y como se describe por parte del fabricante. A continuación se cuantificó la actividad de luciferasa midiendo la luminiscencia usando un EnVision Multilabel Plate Readers (PerkinElmer, Waltham, MA).
 - 40 6. El porcentaje de inhibición de cada compuesto se calculó cuantificando el nivel de expresión de luciferasa en las células infectadas en presencia de cada compuesto, como un porcentaje de la observada para las células infectadas en ausencia del compuesto, y sustrayendo de 100 tal valor determinado.
 - 45 7. Un EC_{50} proporciona un procedimiento para comparar la potencia antivírica de los compuestos de la invención. Se calculó la concentración eficaz para una inhibición del cincuenta por ciento (EC_{50}) con un soporte lógico de ajuste curvilíneo Microsoft Excel Xlfit. Para cada compuesto, se generaron curvas a partir de la inhibición en porcentaje 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 clave para los datos de la Tabla 2.

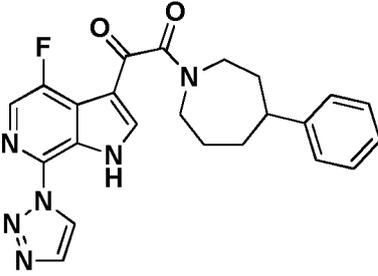
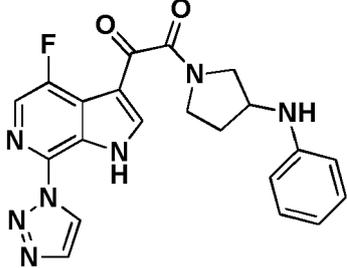
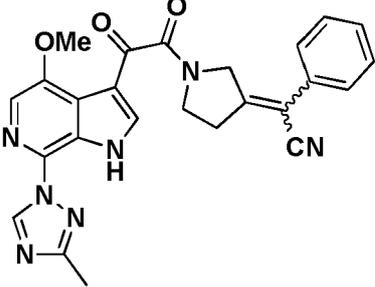
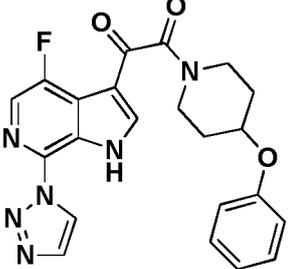
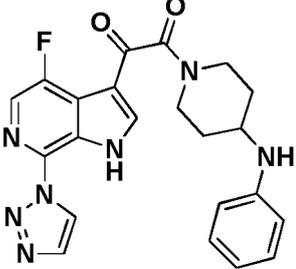
Tabla 1. Datos Biológicos Clave para EC₅₀

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

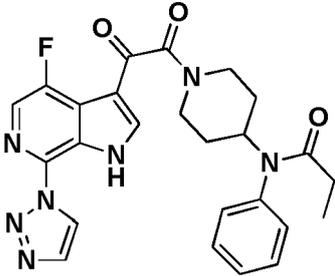
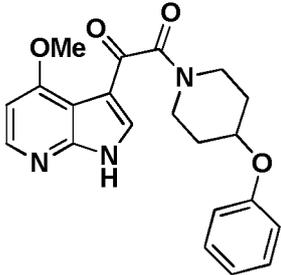
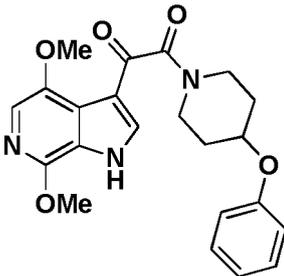
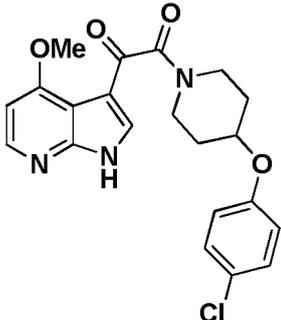
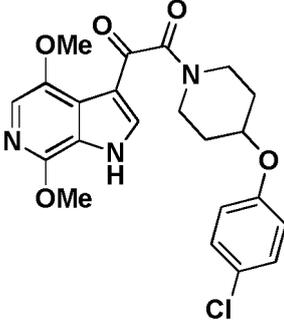
Tabla 2

Compuesto Número	Estructura	EC ₅₀ Grupo de la Tabla 1
1001		A 38,15 nM
1002		A
1003		B
1004		B
1005		B

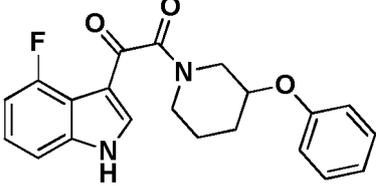
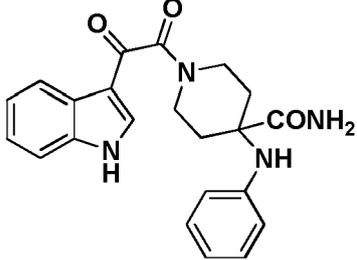
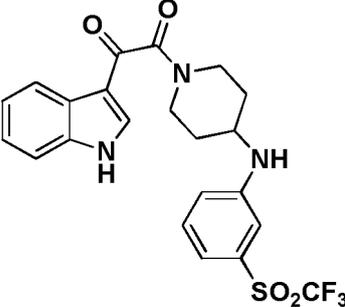
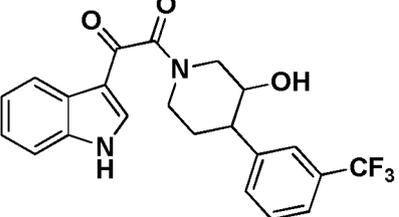
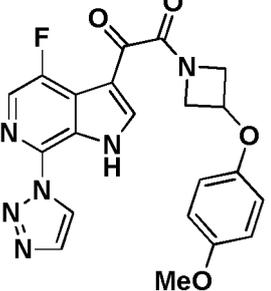
(continuación)

Compuesto Número	Estructura	EC50 Grupo de la Tabla 1
1006		A
1007		A
1008		A 18,92 nM
1009		A
1010		A 41,80 nM

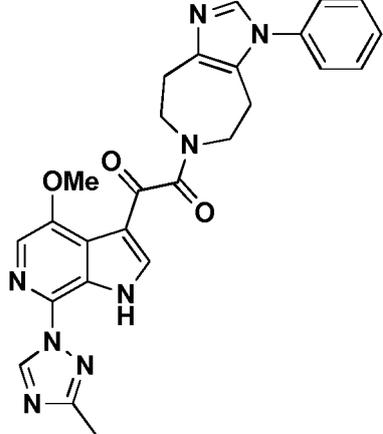
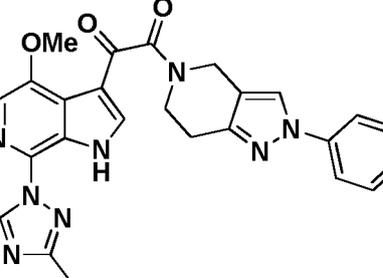
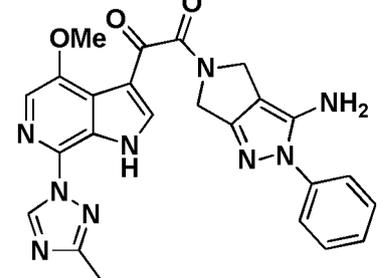
(continuación)

Compuesto Número	Estructura	EC50 Grupo de la Tabla 1
1011		A
1012		A
1013		B
1014		B 756,60 nM
1015		B

(continuación)

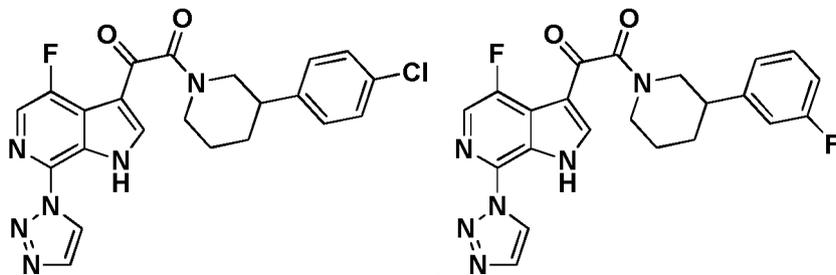
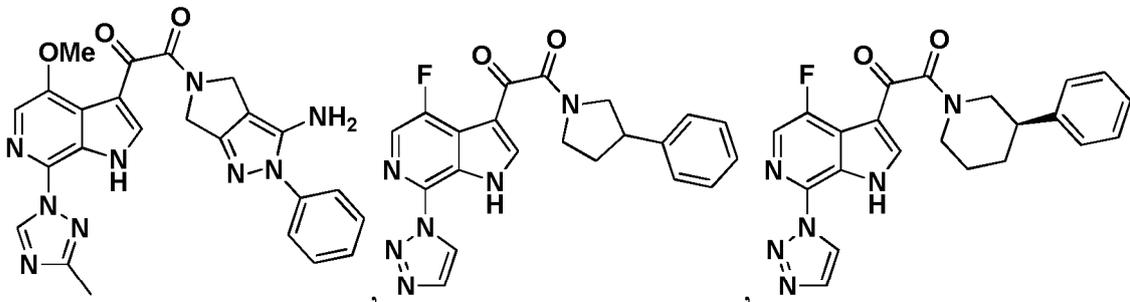
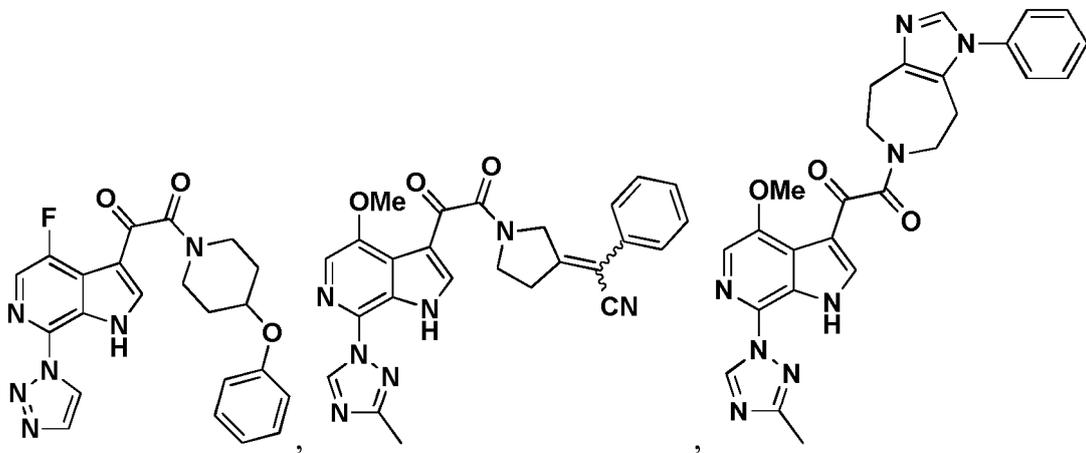
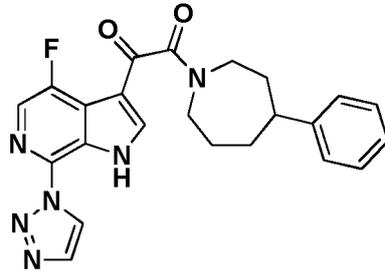
Compuesto Número	Estructura	EC50 Grupo de la Tabla 1
1016		B
1017		B
1018		B
Compuesto de referencia 1019		B
1020		A

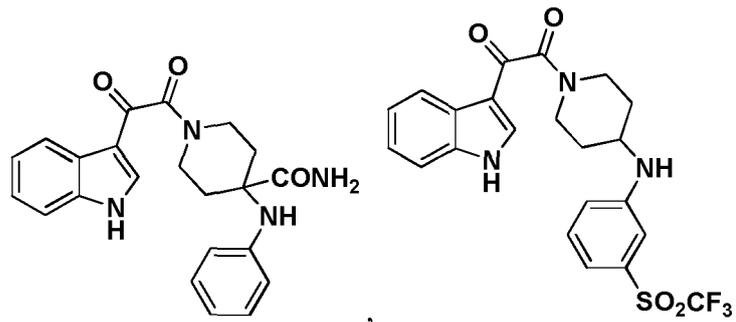
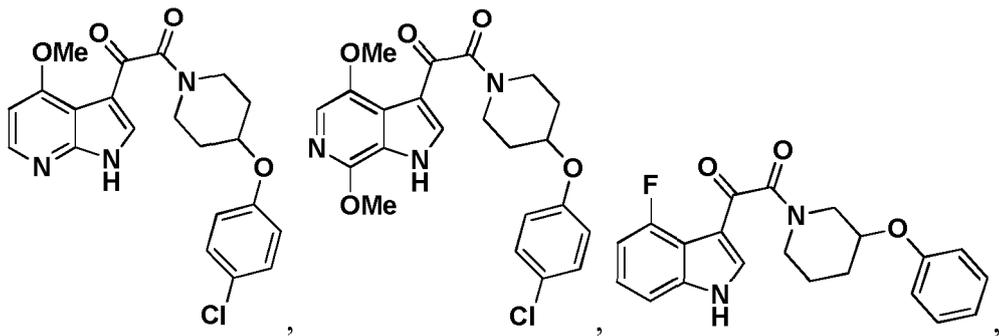
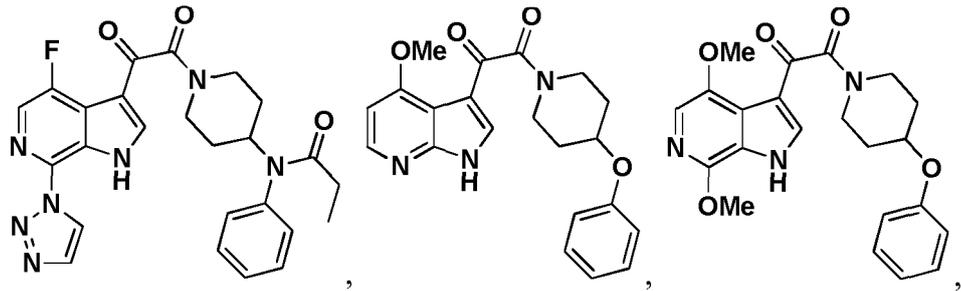
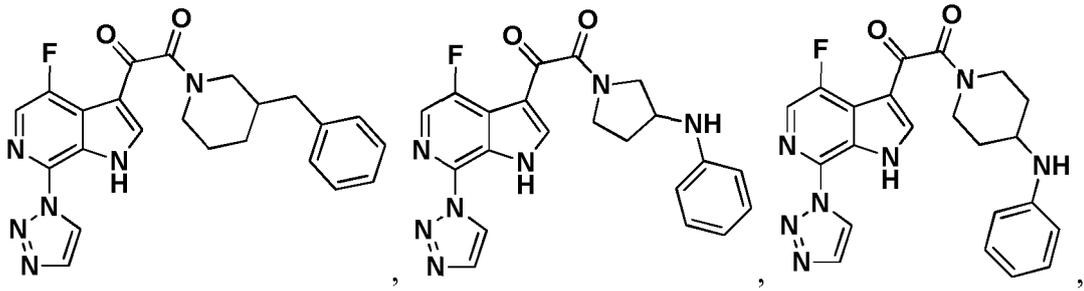
(continuación)

Compuesto Número	Estructura	EC50 Grupo de la Tabla 1
2001		A 0,09 nM
Compuesto de referencia 2002		A 0,92 nM
2003		A

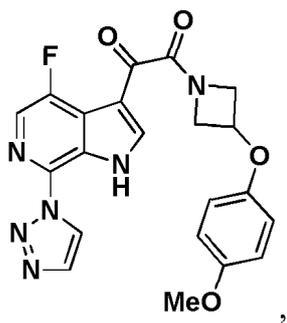
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que está seleccionado entre el grupo de:



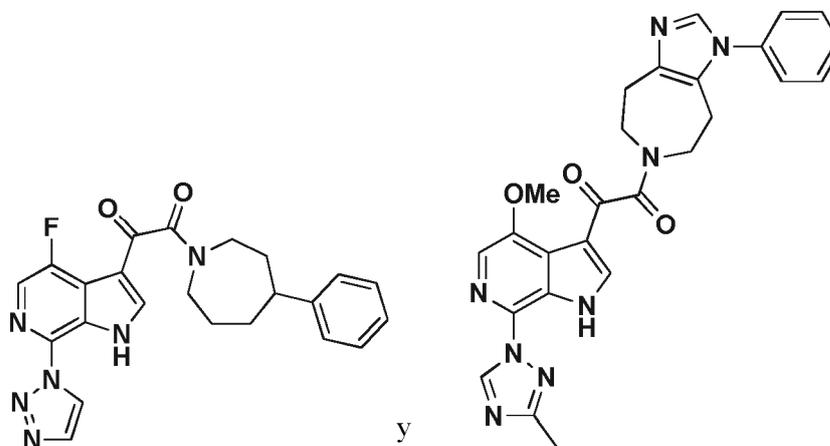


y



incluyendo sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto que está seleccionado entre



, incluyendo sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz antivírica de uno o más de los compuestos de la reivindicación 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 eficaz antivírica de un agente para el tratamiento del SIDA seleccionado del grupo que consiste en:
- 10 (a) un agente antivírico para el SIDA;
 (b) un agente anti-infeccioso;
 (c) un inmunomodulador; y
 (d) otro inhibidor de entrada de VIH.
- 15 5. Un compuesto para su uso en un procedimiento para tratar un mamífero infectado por virus de VIH que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz antivírica de un compuesto de la reivindicación 1 o 2, y uno o más vehículos, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
- 20 6. El compuesto para el uso de la reivindicación 5, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz antivírica de un compuesto de la reivindicación 1 o 2, en combinación con una cantidad eficaz antivírica de un agente de tratamiento de SIDA seleccionado entre el grupo que consiste en un agente antivírico de SIDA; un agente anti-infeccioso; un agente inmunomodulador; y otro inhibidor de la entrada de VIH.