



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 295 569**

51 Int. Cl.:

A61K 31/404 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03713319 .6**

86 Fecha de presentación : **28.01.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1474135**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **10.11.2004**

54

Título: **Indoles, azaindoles y derivados de pirrolidina heterocíclicos relacionados.**

30

Prioridad: **14.02.2002 US 356977 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2008

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2008

73

Titular/es: **Bristol-Myers Squibb Company**
P.O. Box 4000, Route 206 and Provinceline Road
Princeton, New Jersey 08543-4000, US

72

Inventor/es: **Kadow, John, F.;**
Xue, Qiufen, May;
Wang, Tao;
Zhang, Zhongxing y
Meanwell, Nicholas, A.

74

Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

Indoles, azaindoles y derivados de pirrolidina heterocíclicos relacionados.

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE.UU. n° de serie 60/356.977, presentada el 14 de febrero de 2002.

Campo de la invención

- 10 Esta invención proporciona compuestos que tienen propiedades farmacológicas y bioefectivas y sus composiciones farmacéuticas, en particular, la invención se refiere a nuevos derivados de amidopiperazina heterocíclicos que poseen una actividad antiviral única. Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos útiles para el tratamiento de VIH y SIDA.

15 Antecedentes de la invención

- La infección por VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana 1) continúa siendo un problema médico importante, con una estimación de 33,6 millones de personas infectadas en el mundo. El número de casos de VIH y SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) se ha elevado rápidamente. En 1999, se notificaron 5,6 millones de nuevas infecciones, y 2,6 millones de personas murieron por SIDA. Los medicamentos actualmente disponibles para el tratamiento de VIH incluyen seis inhibidores de transcriptasa inversa (TI) nucleosídicos (zidovudina, didanosina, estavudina, lamivudina, zalcitabina y abacavir), tres inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos (nevirapina, delavirdina y efavirenz) y seis inhibidores de proteasa peptidomiméticos (saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir y lopinavir). Cada uno de estos medicamentos puede limitar sólo temporalmente la replicación vírica si se utiliza por separado. Sin embargo, cuando se utilizan en combinación, estos medicamentos tienen un profundo efecto sobre la viremia y la progresión de la enfermedad. De hecho, se han documentado recientemente reducciones significativas de las tasas de mortalidad de pacientes de SIDA como consecuencia de la aplicación extendida de la terapia de combinación. Sin embargo, a pesar de estos resultados impresionantes, en el 30 a 50% de los pacientes fracasan en última instancia las terapias de combinación de medicamentos. Una potencia de medicamento insuficiente, el no cumplimiento, una penetración de tejido limitada y limitaciones específicas del medicamento dentro de ciertos tipos celulares (por ejemplo, la mayoría de los análogos nucleosídicos no pueden fosforilarse en células en reposo) pueden dar cuenta de la supresión incompleta de los virus sensibles. Además, la alta tasa de replicación y rápido recambio del VIH-1, combinado con la frecuente incorporación de mutaciones, conduce a la aparición de variantes resistentes a medicamento y a fracasos de tratamiento cuando están presentes concentraciones de medicamento subóptimas (Larder y Kemp; Gulick; Kuritzkes; Morris-Jones y col.; Schinazi y col.; Vacca y Condra; Flexner; Berkhout y Ren y col.; ref. 6-14)). Por lo tanto, son necesarios nuevos agentes anti-VIH que exhiban distintos patrones de resistencia y una farmacocinética favorable, así como perfiles de seguridad, para proporcionar más opciones de tratamiento.

- Los medicamentos para VIH-1 comercializados actualmente están dominados por los inhibidores de transcriptasa inversa nucleosídicos o inhibidores de proteasa peptidomiméticos. Los inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos (ITINN) han alcanzado recientemente un papel cada vez más importante en la terapia de infecciones por VIH (Pedersen y Pedersen, ref. 15). Se han descrito en la bibliografía al menos 30 clases diferentes de ITINN (De Clercq, ref. 16) y se han evaluado varios ITINN en ensayos clínicos. Se han aprobado para uso clínico derivados de dipiridodiazepinona (nevirapina), benzoxazinona (efavirenz) y bis(heteroaril)piperazina (delavirdina). Sin embargo, el inconveniente mayor para el desarrollo y aplicación de los ITINN es la tendencia a una rápida emergencia de cepas resistentes a medicamento, tanto en cultivo de células de tejido como en individuos tratados, particularmente aquellos sujetos con monoterapia. Como consecuencia, hay un considerable interés en la identificación de ITINN menos propensos al desarrollo de resistencia (Pedersen y Pedersen, ref. 15). Ha aparecido un compendio reciente de inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos "Perspectives on novel therapeutic compounds and strategies for the treatment of HIV infection" (Buckheit, referencia 99). Ha aparecido una revisión que cubre tanto ITIN como ITINN (De Clercq, referencia 100). Se ha publicado un compendio del estado actual de los medicamentos para VIH (De Clercq, referencia 101).

- Se han reseñado como inhibidores de transcriptasa inversa de VIH-1 varios derivados de indol, incluyendo indol-3-sulfonas, piperazinoindoles, pirazinoindoles y derivados de 5H-indolo[3,2-b][1,5]benzotiazepina (Greenlee y col., ref. 1; Williams y col., ref. 2; Romero y col., ref. 3; Font y col., ref. 17; Romero y col., ref. 18; Young y col., ref. 19; Genin y col., ref. 20; Silvestri y col., ref. 21). Se han descrito también indol-2-carboxamidas como inhibidores de la adhesión celular y de la infección por VIH (Boschelli y col., documento US 5.424.329, ref. 4). Se han dado a conocer productos naturales de indol 3-sustituido (semicocliodinol A y B, desmetilasterriquinona e isococliodinol) como inhibidores de proteasa de VIH-1 (Fredenhagen y col., ref. 22).

- Se han dado a conocer anteriormente derivados de azaindolamida relacionados estructuralmente (Kato y col., ref. 23; Levacher y col., ref. 24; Dompe Spa, documento WO 09504742, ref. 5(a); SmithKline Beecham PLC, documento WO 09611929, ref. 5(b); Schering Corp., documento US 05023265, ref. 5(c)). Sin embargo, estas estructuras difieren de las reivindicadas en la presente memoria en que son monoamidas de azaindol en lugar de derivados de azaindolpiperazindiamida asimétricos, y no hay mención del uso de estos compuestos para tratar infecciones víricas, particularmente VIH. Se han descrito derivados que contienen indolpiperazina y azaindolpiperazina en tres solicitudes

de patente PCT diferentes (referencias 93-95). Ninguna de estas solicitudes da a conocer compuestos de pirrolidina tales como se describen en esta invención.

El documento EP 678508A da a conocer compuestos que inhiben la transcriptasa inversa de VIH y que son por lo tanto útiles en la prevención o el tratamiento de VIH.

El documento EP 1069111A da a conocer compuestos de indol que tienen un acción inhibidora sobre la integrasa y por lo tanto son útiles como medicamentos antivirales, especialmente medicamentos anti-VIH.

No puede considerarse que nada en estas referencias dé a conocer o sugiera los compuestos novedosos de esta invención y su uso para inhibir la infección por VIH.

Referencias citadas

Documentos de patente

1. **Greenlee**, W. J.; **Srinivasan**, P. C. "Indole reverse transcriptase inhibitors", patente de EE.UU. 5.124.327.
2. **Williams**, T. M.; **Ciccarone**, T. M.; **Saari**, W. S.; **Wai**, J. S.; **Greenlee**, W. J.; **Balani**, S. K.; **Goldman**, M. E.; **Theohrides**, A. D. "Indoles as inhibitors of HIV reverse transcriptase". Patente europea 530907.
3. **Romero**, D. L.; **Thomas**, R. C.; "Preparation of substituted indoles as anti-AIDS pharmaceuticals". Documento PCTWO 93/01181.
4. **Boschelli**, D. H.; **Connor**, D. T.; **Unangst**, P. C. "Indole-2-carboxamides as inhibitors of cell adhesion". Patente de EE.UU. 5.424.329.
5. (a) **Mantovanini**, M.; **Melillo**, G.; **Daffonchio**, L. "Tropyl 7-azaindol-3-ylcarboxyamides as antitussive agents". Documento PCT WO 95/04742 (Dompe Spa). (b) **Cassidy**, F.; **Hughes**, L.; **Rahman**, S.; **Hunter**, D. J. "Bisheteroaryl-carbonyl and carboxamide derivatives with 5HT 2C/2B antagonists activity". Documento PCT WO 96/11929. (c) **Scherlock**, M. H.; **Tom**, W.C. "Substituted 1H-pyrrolopyridine-3-carboxamides". Patente de EE.UU. 5.023.265.

Otras publicaciones

6. **Larder**, B. A.; **Kemp**, S. D. "Multiple mutations in the HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT)". *Science*, 1989, 246,1155-1158.
7. **Gulick**, R. M. "Current antiretroviral therapy: An overview". *Quality of Life Research*, 1997, 6, 471-474.
8. **Kuritzkes**, D. R. "HIV resistance to current therapies". *Antiviral Therapy*, 1997, 2 (suplemento 3), 61 -67.
9. **Morris-Jones**, S.; **Moyle**, G.; **Easterbrook**, P. J. "Antiretroviral therapies in HIV-1 infection". *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 1997, 6(8), 1049-1061.
10. **Schinazi**, R. F.; **Larder**, B. A.; **Mellors**, J. W. "Mutations in retroviral genes associated with drug resistance". *International Antiviral News*, 1997, 5, 129-142.
11. **Vacca**, J. P.; **Condra**, J. H. "Clinically effective HIV-1 protease inhibitors". *Drug Discovery Today*, 1997, 2, 261-272.
12. **Flexner**, D. "HIV-protease inhibitors". *Drug Therapy*, 1998, 338, 1281-1292.
13. **Berkhout**, B. "HIV-1 evolution under pressure of protease inhibitors: Climbing the stairs of viral fitness". *J. Biomed. Sci.*, 1999, 6, 298-305.
14. **Ren**, S.; **Lien**, E. J. "Development of HIV protease inhibitors: A survey". *Prog. Drug Res.*, 1998, 51, 1-31.
15. **Pedersen**, O. S.; **Pedersen**, E. B. "Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: the NNRTI boom". *Antiviral Chem. Chemother.* 1999, 10, 285-314.
16. (a) De **Clercq**, E. "The role of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV-1 infection". *Antiviral Research*, 1998, 38, 153-179. (b) De **Clercq**, E. "Perspectives of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV infection". *Il Farmaco*, 1999, 54, 26-45.
17. **Font**, M.; **Monge**, A.; **Cuartero**, A.; **Elorriaga**, A.; **Martínez-Irujo**, J. J.; **Alberdi**, E.; **Santiago**, E.; **Prieto**, I.; **Lasarte**, J. J.; **Sarobe**, P. y **Borras**, F. "Indoles and pyrazino[4,5-b]indoles as nonnucleoside analog inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase". *Eur. J. Med. Chem.*, 1995, 30, 963-971.

18. **Romero, D. L.; Morge, R. A.; Genin, M. J.; Biles, C.; Busso, M.; Resnick, L.; Althaus, I. W.; Reusser, F.; Thomas, R. C. y Tarpley, W. G.** "Bis(heteroaryl)piperazine (BHAP) reverse transcriptase inhibitors: structure-activity relationships of novel substituted indole analogues and the identification of 1-[(5-methanesulfonamido-1H-indol-2-yl)-carbonyl]-4-[3-[1-methylethyl]amino]pyridinyl]piperazine monomethanesulfonate (U-90152S), a second generation clinical candidate". *J. Med. Chem.*, 1993, 36, 1505-1508.
19. **Young, S. D.; Amblard, M. C.; Britcher, S. F.; Grey, V. E.; Tran, L. O.; Lumma, W. C.; Huff, J. R.; Schleif, W. A.; Emimi, E. E.; O'Brien, J. A.; Pettibone, D. J.** "2-Heterocyclic indole-3-sulfones inhibitors of HIV-reverse transcriptase". *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, 5, 491-496.
20. **Genin, M. J.; Poel, T. J.; Yagi, Y.; Biles, C.; Althaus, I.; Keiser, B. J.; Kopta, L. A.; Friis, J. M.; Reusser, F.; Adams, W. J.; Olmsted, R. A.; Voorman, R. L.; Thomas, R. C. y Romero, D. L.** "Synthesis and bioactivity of novel bis(heteroaryl)piperazine (BHAP) reverse transcriptase inhibitors: structure-activity relationships and increased metabolic stability of novel substituted pyridine analogs". *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 5267-5275.
21. **Silvestri, R.; Artico, M.; Bruno, B.; Massa, S.; Novellino, E.; Greco, G.; Maronglu, M. E.; Pani, A.; De Montis, A y La Colla, P.** "Synthesis and biological evaluation of 5H-indolo[3,2-b][1,5]benzothiazepine derivatives, designed as conformationally constrained analogues of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase inhibitor L-737.126". *Antiviral Chem. Chemother.* 1998, 9, 139-148.
22. **Fredenhagen, A.; Petersen, F.; Tintelnot-Blomley, M.; Rosel, J.; Mett, H. y Hug, P. J.** "Semicochlindinol A and B: Inhibitors of HIV-1 protease and EGF-R protein Tyrosine Kinase related to Asterriquinones produced by the fungus *Chrysosporium nardarium*". *Antibiotics*, 1997, 50, 395-401.
23. **Kato, M.; Ito, K.; Nishino, S.; Yamakuni, H.; Takasugi, H.** "New 5-HT₃ (Serotonin-3) receptor antagonists. IV. Synthesis and structure-activity relationships of azabicycloalkaneacetamide derivatives". *Chem. Pharm. Bull.*, 1995, 43, 1351-1357.
24. **Levacher, V.; Benoit, R.; Duflos, J.; Dupas, G.; Bourguignon, J.; Queguiner, G.** "Broadening the scope of NADH models by using chiral and non chiral pyrrolo[2,3-b]pyridine derivatives". *Tetrahedron*, 1991, 47, 429-440.
25. **Shadrina, L. P.; Dormidontov, Yu. P.; Ponomarev, V. G.; Lapkin, I. I.** "Reactions of organomagnesium derivatives of 7-aza- and benzoindoles with diethyl oxalate and the reactivity of ethoxalylindoles". *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1987, 1206-1209.
26. **Sycheva, T. V.; Rubtsov, N. M.; Sheinker, Yu. N.; Yakhontov, L. N.** "Some reactions of 5-cyano-6-chloro-7-azaindoles and lactam-lactim tautomerism in 5-cyano-6-hydroxy-7-azaindolines". *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1987, 100-106.
27. (a) **Desai, M.; Watthey, J. W. H.; Zuckerman, M.** "A convenient preparation of 1-aroypiperazines". *Org. Prep. Proced. Int.*, 1976, 8, 85-86. (b) **Adamczyk, M.; Fino, J. R.** "Synthesis of procainamide metabolites. N-acetyl desethylprocainamide and desethylprocainamide". *Org. Prep. Proced. Int.* 1996, 28, 470-474. (c) **Rossen, K.; Weissman, S. A.; Sager, J.; Reamer, R. A.; Askin, D.; Volante, R. P.; Reider, P. J.** "Asymmetric Hydrogenation of tetrahydropyrazines: Synthesis of (S)-piperazine 2-tert-butylcarboxamide, an intermediate in the preparation of the HIV protease inhibitor Indinavir". *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 6419-6422. (d) **Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N. A.** "Benzoylation of Dianions: Preparation of mono-Benzoylated Symmetric Secondary Diamines". *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 7661 -7662.
28. **Li, H.; Jiang, X.; Ye, Y.-H.; Fan, C.; Romoff, T.; Goodman, M.** "3-(Diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one (DEPBT): A new coupling reagent with remarkable resistance to racemization". *Organic Lett.*, 1999, 1, 91 -93.
29. **Harada, N.; Kawaguchi, T.; Inoue, I.; Ohashi, M.; Oda, K.; Hashiyama, T.; Tsujihara, K.** "Synthesis and antitumor activity of quaternary salts of 2-(2'-oxoalkoxy)-9-hydroxyellipticines". *Chem. Pharm. Bull.*, 1997, 45, 134-137.
30. **Schneller, S. W.; Luo, J.-K.** "Synthesis of 4-amino-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (1,7-Dideazaadenine) and 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-ol (1,7-Dideazahypoxanthine)". *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 4045-4048.
31. **Shiotani, S.; Tanigochi, K.** "Furopyridines. XXII [1]. Elaboration of the C-substituents alpha to the heteronitrogen atom of furo[2,3-b]-, -[3,2-b]-, -[2,3-c]- and -[3,2-c]pyridine". *J. Het. Chem.*, 1997, 34, 901-907.
32. **Minakata, S.; Komatsu, M.; Ohshiro, Y.** "Regioselective functionalization of 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine via its N-oxide". *Synthesis*, 1992, 661-663.
33. **Klemm, L. H.; Hartling, R.** "Chemistry of thienopyridines. XXIV. Two transformations of thieno[2,3-b]pyridine 7-oxide (1)". *J. Het. Chem.*, 1976, 13, 1197-1200.

34. **Antonini, I.; Claudi, F.; Cristalli, G.; Franchetti, P.; Crifantini, M.; Martelli, S.** "Synthesis of 4-amino-1- β -D-ribofuranosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (1-Deazatubercidin) as a potential antitumor agent". *J. Med. Chem.*, 1982, 25, 1258-1261.
- 5 35. (a) **Regnouf De Vains, J. B.; Papet, A. L.; Marsura, A.** "New symmetric and unsymmetric polyfunctionalized 2,2'-bipyridines". *J. Het. Chem.*, 1994, 31, 1069-1077. (b) **Miura, Y.; Yoshida, M.; Hamana, M.** "Synthesis of 2,3-fused quinolines from 3-substituted quinoline 1-oxides. Part II, Heterocycles", 1993, 36, 1005-1016. (c) **Profft, V. E.; Rolle, W.** "Über 4-merkaptoverbindendes 2-methylpyridins". *J. Prakt. Chem.*, 1960, 283 (11), 22-34.
- 10 36. **Nesi, R.; Giomi, D.; Turchi, S.; Tedeschi, P.; Ponticelli, F.** "A new one step synthetic approach to the isoxazolo [4,5-b]pyridine system". *Synth. Comm.*, 1992, 22, 2349-2355.
- 15 37. (a) **Walser, A.; Zenchoff, G.; Fryer, R. I.** "Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. 75. 7-Hydroxyaminobenzodiazepines and derivatives". *J. Med. Chem.*, 1976, 19, 1378-1381. (b) **Barker, G.; Ellis, G. P.** "Benzopyrone. Part I. 6-Amino-and 6-hydroxy-2-substituted chromones". *J. Chem. Soc.*, 1970, 2230-2233.
38. **Ayyangar, N. R.; Lahoti, R. J.; Daniel, T.** "An alternate synthesis of 3,4-diaminobenzophenone and meben-dazole". *Org. Prep. Proced. Int.*, 1991, 23, 627-631.
- 20 39. **Mahadevan, I.; Rasmussen, M.** "Ambident heterocyclic reactivity: The alkylation of pyrrolopyridines (azain-doles, diazaindenes)". *Tetrahedron*, 1993, 49, 7337-7352.
40. **Chen, B. K.; Saksela, K.; Andino, R.; Baltimore, D.** "Distinct modes of human immunodeficiency type 1 proviral latency revealed by superinfection of nonproductively infected cell lines with recombinant luciferase-encoding viruses". *J. Virol.*, 1994, 68, 654-660.
- 25 41. **Bodanszky, M.; Bodanszky, A.** "The Practice of Peptide Synthesis" 2^a Ed., Springer-Verlag: Berlín, Heidel-berg, Alemania, 1994.
- 30 42. **Albericio, F.** y col. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 9678.
43. **Knorr, R.** y col. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 1927.
44. (a) **Jaszay Z. M.** y col. *Synth. Commun.*, 1998, 28, 2761 y las referencias citadas en el mismo; (b) **Bernasconi, S.** y col. *Synthesis*, 1980, 385.
- 35 45. (a) **Jaszay Z. M.** y col. *Synthesis*, 1989, 745 y las referencias citadas en el mismo; (b) **Nicolaou, K. C.** y col. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, 38, 1669.
- 40 46. **Ooi, T.** y col. *Synlett.* 1999, 729.
47. **Ford, R. E.** y col. *J. Med. Chem.* 1986, 29, 538.
48. (a) **Yeung, K.-S.** y col. Resultados no publicados de Bristol-Myers Squibb. (b) **Wang, W.** y col. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 2501.
- 45 49. **Brook, M. A.** y col. *Synthesis*, 1983, 201.
50. **Yamazaki, N.** y col. *Tetrahedron Lett.* 1972, 5047.
- 50 51. Barry A. **Bunin** "The Combinatorial Index", 1998 *Academic Press*, San Diego/Londres, páginas 78-82.
52. Richard C. **Larock** "Comprehensive Organic Transformations" 2^a Ed. 1999, *John Wiley and Sons*, Nueva York.
- 55 53. M. D. **Mullican** y col. *J. Med. Chem.* 1991, 34, 2186-2194.
54. "Protective groups in organic synthesis" 3^a ed./Theodora W. **Greene** y Peter G. M. **Wuts**. Nueva York: Wiley, 1999.
- 60 55. **Katritzky, Alan R.; Lagowski, Jeanne M.** "The principles of heterocyclic Chemistry" *New York: Academic Press*, 1968
56. **Paquette, Leo A.** "Principles of modern heterocyclic chemistry" *Nueva York: Benjamin*.
- 65 57. **Katritzky, Alan R.; Rees, Charles W.**; "Comprehensive heterocyclic chemistry: the structure, reactions, synthesis, and uses of heterocyclic compounds", 1^a ed. Oxford (Oxfordshire); Nueva York: *Pergamon Press*, 1984. 8 v.

58. **Katritzky**, Alan R. "Handbook of heterocyclic", 1ª ed Oxford (Oxfordshire); Nueva York: *Pergamon Press*, 1985.
59. **Davies**, David I. "Aromatic Heterocyclic" Oxford; Nueva York: *Oxford University Press*, 1991.
60. **Ellis**, G. P. "Synthesis of fused" Chichester [Sussex]; Nueva York: Wiley, c1987-c1992. "Chemistry of heterocyclic compounds"; v. 47.
61. **Joule**, J A. **Mills**, K., **Smith**, G. F. "Heterocyclic Chemistry", 3ª ed. Londres; Nueva York *Chapman & Hall*, 1995.
62. **Katritzky**, Alan R., **Rees**, Charles W., **Scriven**, Eric F. V. "Comprehensive heterocyclic chemistry II: a review of the literature 1982-1995".
63. "The structure, reactions, synthesis, and uses of heterocyclic compounds", 1ª ed. Oxford; Nueva York: *Pergamon*, 1996. 11 v. en 12: ill.; 28 cm.
64. **Eicher**, **Theophil**, **Hauptmann**, **Siegfried**. "The chemistry of heterocycles: structure, reactions, syntheses, and applications" Stuttgart; Nueva York: *G. Thieme*, 1995.
65. **Grimmett**, M. R. "Imidazole and benzimidazole Synthesis" Londres; San Diego: *Academic Press*, 1997.
66. "Advances in heterocyclic chemistry". Publicado en Nueva York por *Academic Press*, desde 1963 hasta la actualidad.
67. **Gilchrist**, T. L. (Thomas Lonsdale) "Heterocyclic chemistry", 3ª ed. Harlow, Essex: *Longman*, 1997. 414 p.: ill.; 24 cm.
68. **Farina**, Vittorio; **Roth**, Gregory P. "Recent advances in the Stille reaction"; *Adv. Met.-Org. Chem.* 1996, 5, 1-53.
69. **Farina**, Vittorio; **Krishnamurthy**, Venkat; **Scott**, William J. "The Stille reaction"; *Org. React.* (N. Y.) (1997), 50, 1 -652.
70. **Stille**, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1986, 25, 508-524. 71. Norio **Miyaura** y Akiro **Suzuki**, *Chem Rev.* 1995, 95, 2457.
72. **Home**, D. A. *Heterocycles*, 1994, 39,139.
73. **Kamitori**, Y. y col. *Heterocycles*, 1994, 37(1), 153.
74. **Shawali**, J. *Heterocyclic Chem.* 1976, 13, 989.
75. a) **Kende**, A. S. y col. *Org. Photochem. Synth.* 1972, 1, 92. b) **Hankes**, L. V.; *Biochem. Prep.* 1966, 11, 63. c) *Synth. Meth.* 22, 837.
76. **Hulton** y col. *Synth. Comm.* 1979, 9, 789.
77. **Pattanayak**, B. K. y col. *Indian J. Chem.* 1978, 16, 1030.
78. *Chemische Berichte* 1902, 35, 1545.
79. *Chemische Berichte* *ibid* 1911, 44, 493.
80. **Moubarak**, I., **Vessiere**, R. *Synthesis* 1980, Vol. 1, 52-53.
81. *Ind. J. Chem.* 1973, 11, 1260.
82. **Roomi** y col. *Can J. Chem.* 1970, 48, 1689.
83. **Sorrel**, T. N. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 1589.
84. **Nitz**, T. J. y col. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 5828-5832.
85. **Bowden**, K. y col.. *J. Chem. Soc.* 1946, 953.
86. **Nitz**, T. J. y col. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 5828-5832.

87. **Scholkopf** y col. *Angew. Int. Ed. Engl.* 1971, 10(5), 333.

88. (a) **Behun**, J. D.; **Levine**, R. J. *Org. Chem.* 1961, 26, 3379. (b) **Rossen**, K.; **Weissman**, S. A.; **Sager**, J.; **Reamer**, R. A.; **Askin**, D.; **Volante**, R. P.; **Reider**, P. J. "Asymmetric Hydrogenation of tetrahydropyrazines: Synthesis of (S)-piperazine 2-tert-butylcarboxamide, an intermediate in the preparation of the HIV protease inhibitor Indinavir". *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 6419-6422. (c) **Jenneskens**, L. W.; **Mahy**, J.; den **Berg**, E. M. M. de B.-v.; Van der **Hoef**, I.; **Lugtenburg**, J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1995, 114, 97.

89. **Wang**, T.; **Zhang**, Z.; **Meanwell**, N. A. "Benzoylation of Dianions: Preparation of mono-Benzoylated Symmetric Secondary Diamines". *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 7661-7662.

90. (a) **Adamczyk**, M.; **Fino**, J. R. "Synthesis of procainamide metabolites. N-acetyl desethylprocainamide and desethylprocainamide". *Org. Prep. Proced. Int.* 1996, 28, 470-474. (b) **Wang**, T.; **Zhang**, Z.; **Meanwell**, N. A. "Regioselective mono-Benzoylation of Unsymmetrical Piperazines". *J. Org. Chem.*, en prensa.

91. **Masuzawa**, K.; **Kitagawa**, M.; **Uchida**, H. *Bull Chem. Soc. Jpn.* 1967, 40, 244-245.

92. **Furber**, M.; **Cooper**, M. E.; **Donald**, D. K. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 1351-1354.

93. **Blair**, Wade S.; **Deshpande**, Milind; **Fang**, Haiquan; **Lin**, Pin-fang; **Spicer**, Timothy P.; **Wallace**, Owen B.; **Wang**, Hul; **Wang**, Tao; **Zhang**, Zhongxing; **Yeung**, Kap-sun. "Preparation of antiviral indoleoxoacetyl piperazine derivatives". Sol. int. PCT. (2000), 165 pág. WO 0076521 A1.

94. **Wang**, Tao; **Wallace**, Owen B.; **Zhang**, Zhongxing; **Meanwell**, Nicholas A.; **Bender**, John A. "Preparation of antiviral azaindole derivatives". Sol. int. PCT. (2001), WO 0162255 A1.

95. **Wallace**, Owen B.; **Wang**, Tao; **Yeung**, Kap-Sun; **Pearce**, Bradley C; **Meanwell**, Nicholas A.; **Qiu**, Zhilei; **Fang**, Haiquan; **Xue**, Qiufen May; **Yin**, Zhiwei. "Composition and antiviral activity of substituted indoleoxoacetic piperazine derivatives". Sol. int. PCT (2002), WO 0204440 A1.

96 J. L. **Marco**, S. T. **Ingate**, y P. M. **Chinchon** *Tetrahedron* 1999, 55, 7625-7644.

97. C. **Thomas**, F. **Orecher**, y P. **Gmeiner** *Synthesis* 1998, 1491.

98. M. P. **Pavia**, S. J. **Lobbestael**, C. P. **Taylor**, F. M. **Hershenson**, y D. W. **Miskell**.

99. **Buckheit**, Robert W., Jr. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2001, 10(8), 1423-1442.

100. **Balzarini**, J.; De **Clercq**, E. *Antiretroviral Therapy* 2001, 31-62.

101. E. De **Clercq** *Journal of Clinical Virology*, 2001, 22, 73-89.

102. **Merour**, Jean-Yves; **Joseph**, Benoit. *Curr. Org. Chem.* (2001), 5(5), 471-506.

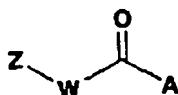
Resumen de la invención

La presente invención comprende compuestos de fórmula I, sus formulaciones farmacéuticas y su uso para preparar una composición tal para utilizar en pacientes que padecen o son sensibles a un virus tal como VIH. Los compuestos de fórmula I, que incluyen las sales y/o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos, tienen la fórmula y el significado como se describen a continuación. Cada realización de un aspecto particular de la invención depende de la realización precedente, a menos que se indique otra cosa.

Descripción resumida de la invención

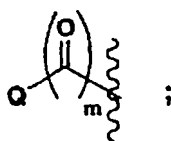
La presente invención comprende compuestos de fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son agentes antivirales eficaces, particularmente como inhibidores de VIH.

Son una primera realización de un primer aspecto de la invención los compuestos de fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

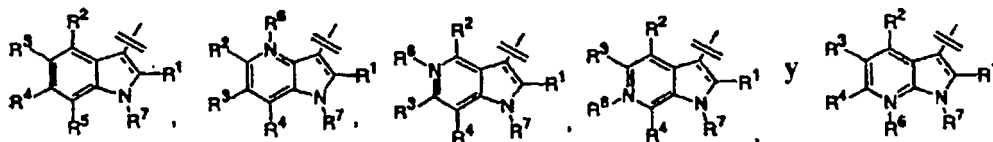


en la que

Z es



Q se selecciona del grupo constituido por:



R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, COOR^8 , XR^{57} y B;

m es 1 ó 2;

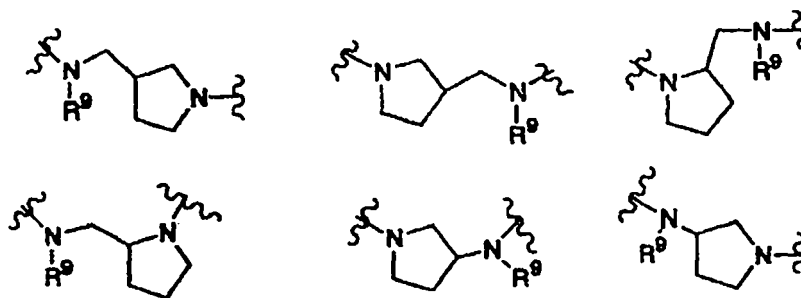
R^7 es $(\text{CH}_2)_n\text{R}^{44}$ en la que n es 0-6;

R^6 es O o no existe;

--- representa un enlace carbono-carbono o no existe;

A se selecciona del grupo constituido por alcoxi C_{1-6} , fenilo y D; en los que D se selecciona del grupo constituido por piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoimidazolilo y benzotiazolilo; en los que independientemente dichos fenilo y D están opcionalmente sustituidos con uno o dos de los mismos o diferentes amino, halógeno o trifluorometilo;

-W- es



B se selecciona del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{40}\text{R}^{41}$, fenilo y heteroarilo; en los que independientemente dichos alquilo C_{1-6} , fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres de los mismos o diferentes halógenos o con uno a tres de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados de F; F se selecciona del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , fenilo, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , halógeno, bencilo, $-\text{NR}^{42}\text{C}(\text{O})$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{NR}^{42}\text{R}^{43}$, COOR^{54} y $-\text{CONR}^{42}$; en los que dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno a tres de los mismos o diferentes halógenos;

R^8 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R^9 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y metilo;

X se selecciona del grupo constituido por NR^9 , O y S;

R^{40} y R^{41} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , fenilo y heteroarilo; en los que independientemente dichos fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres de los mismos o diferentes grupos halógeno, metilo o CF_3 ;

ES 2 295 569 T3

R^{42} y R^{43} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R^{44} se selecciona del grupo constituido por H, alquilo C_{1-6} , CO-alquilo C_{1-6} , C(O)-fenilo y $-\text{CONR}_a\text{R}_b$;

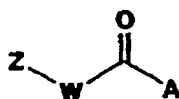
R_a y R_b son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6} o fenilo;

R^{54} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R^{57} es alquilo C_{1-6} ; y

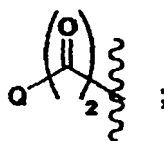
heteroarilo se selecciona del grupo constituido por piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzooxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ilo, 1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tetrazinilo, triazinilo y triazolilo.

Son una realización más preferida de un primer aspecto de la invención los compuestos de fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



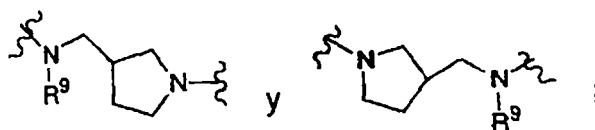
en la que

Z es



A se selecciona del grupo constituido por fenilo y D; en los que D se selecciona del grupo constituido por piridinilo, furanilo y tienilo; en los que independientemente fenilo y D están opcionalmente sustituidos con uno o dos de los mismos o diferentes amino o halógeno;

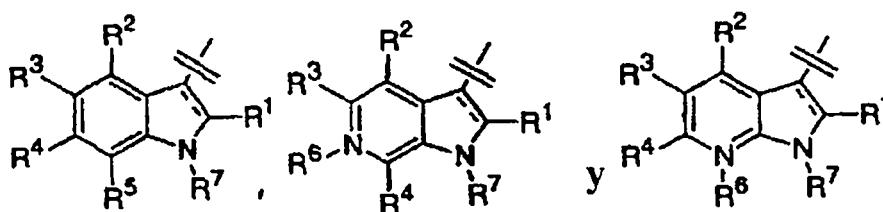
W se selecciona del grupo constituido por



R^1 es hidrógeno; y

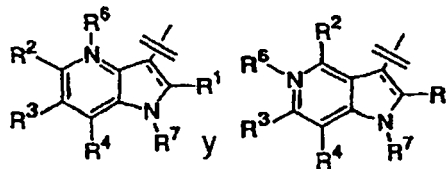
Q es un miembro seleccionado de los grupos (A) y (B) constituido por

(A)



a condición de que R^2 y R^3 sean cada uno independientemente hidrógeno, metoxi o halógeno; y R^4 y R^5 se seleccionan del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, ciano, COOR^8 , C(O)NHCH_3 , $\text{C(O)NH-heteroarilo}$ y heteroarilo; y

(B)



a condición de que R^2 sea hidrógeno, metoxi o halógeno;

R^3 y R^4 se seleccionan del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, metoxi, ciano, COOR^8 , C(O)NHCH_3 , $\text{C(O)NH-heteroarilo}$ y heteroarilo; y R^6 no existe;

y --- representa un enlace carbono-carbono en (A) y (B).

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en un procedimiento para tratar mamíferos infectados por un virus, en el que dicho virus es VIH, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad antiviral eficaz de un compuesto de fórmula I, y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables; opcionalmente el compuesto de fórmula I puede administrarse en combinación con una cantidad antiviral eficaz de un agente de tratamiento del SIDA seleccionado del grupo constituido por: (a) un agente antiviral del SIDA; (b) un agente antiinfeccioso; (c) un inmunomodulador y (d) inhibidores de la entrada de VIH.

Es otra realización de la presente invención una composición farmacéutica que comprende una cantidad antiviral eficaz de un compuesto de fórmula I, y uno o más portadores, excipientes, diluyentes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente en combinación con una cantidad antiviral eficaz de un agente de tratamiento del SIDA seleccionado del grupo constituido por: (a) un agente antiviral del SIDA; (b) un agente antiinfeccioso; (c) inhibidores de la entrada de VIH.

Descripción detallada de la invención

Puesto que los compuestos de la presente invención pueden poseer centros asimétricos y por lo tanto aparecer en forma de mezclas de diastereoisómeros y enantiómeros, la presente invención incluye las formas diastereoisoméricas y enantioméricas individuales de los compuestos de fórmula I además de las mezclas de los mismos.

Definiciones

El término “alquilo C_{1-6} ” como se utiliza en la presente memoria y en la reivindicaciones (a menos que se especifique otra cosa) significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *tert*-butilo, amilo, hexilo y similares.

“Halógeno” designa cloro, bromo, yodo o flúor.

Un grupo “arilo” designa un grupo completamente carbonado monocíclico o policíclico de anillo condensado (concretamente, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono) que tiene un sistema de electrón pi completamente conjugado. Son ejemplos, sin limitación, de grupos arilo: fenilo, naftalenilo y antracenilo. El grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el(los) grupo(s) sustituido(s) es(son) preferiblemente uno o más seleccionados de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalíclicoxi, tiohidroxilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalíclicoxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino y $-\text{NR}^x\text{R}^y$, en la que R^x y R^y se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, carbonilo, C-carboxi, sulfonilo, trihalometilo y; combinados, un grupo heteroalíclico de 5 ó 6 miembros.

Como se utiliza en la presente memoria, un grupo “heteroarilo” designa un anillo monocíclico o condensado (concretamente anillos que comparten un par de átomos adyacentes) que tiene en el(los) anillo(s) uno o más átomos seleccionados del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre y, además, que tiene un sistema de electrón pi completamente conjugado. Debe observarse que el término heteroarilo se pretende que comprenda un *N*-óxido del heteroarilo original si dicho *N*-óxido es químicamente factible como es conocido en la técnica. Son ejemplos, sin limitación, de grupos heteroarilo: furilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piranilo, tetrahidropiranilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, carbazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indolilo, insoindolilo, pirazinilo, diazinilo, pirazina, triaziniltriadiazina, tetrazinilo y tetrazolilo. Cuando está sustituido, el(los) grupo(s) sus-

tituido(s) es(son) preferiblemente uno o más seleccionados de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíciclo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxio, tiohidroxilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxio, 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 definen anteriormente.

Como se utiliza en la presente memoria, un grupo “heteroalícíclico” designa un grupo de anillo monocíclico o condensado que tiene en el(los) anillo(s) uno o más átomos seleccionados del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos pueden tener también uno o más dobles enlaces. Sin embargo, los anillos no tienen un sistema de electrón pi completamente conjugado. Son ejemplos, sin limitación, de grupos heteroalícíclicos: azetidino, piperidino, piperazino, imidazolinilo, tiazolidinilo, 3-pirrolidin-1-ilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y tetrahidropirranilo. Cuando está(n) sustituido(s), el(los) grupo(s) sustituido(s) es(son) preferiblemente uno o más seleccionados de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíciclo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxio, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxio, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo, sililo, guanilo, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y $-NR^xR^y$, en la que R^x y R^y son como se definen anteriormente.

Un grupo “alquilo” designa un hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos de cadena lineal y ramificada. Preferiblemente, el grupo alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (siempre que se indica en la presente memoria un intervalo numérico, por ejemplo “1-20”, significa que el grupo, en este caso el grupo alquilo, puede incluir 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc. hasta e incluyendo 20 átomos de carbono). Más preferiblemente, es un alquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Lo más preferiblemente, es un alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el(los) grupo(s) sustituyente(s) es(son) preferiblemente uno o más individualmente seleccionados de trihaloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíciclo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxio, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxio, 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, combinados, un anillo heteroalícíclico de 5 ó 6 miembros.

Un grupo “cicloalquilo” designa un grupo de anillo completamente carbonado monocíclico o condensado (concretamente, anillos que comparten un par de átomos de carbono adyacentes) en el que uno o más anillos no tienen un sistema de electrón pi completamente conjugado. Son ejemplos, sin limitación, de grupos cicloalquilo: ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, ciclohexadieno, cicloheptano, cicloheptatrieno y adamantano. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el(los) grupo(s) sustituyente(s) es(son) preferiblemente uno o más seleccionados individualmente de alquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíciclo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxio, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxio, 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 definen anteriormente.

Un grupo “alqueno” designa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, constituido por al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono.

Un grupo “alquino” designa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, constituido por al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono.

Un grupo “hidroxilo” designa un grupo -OH.

Un grupo “alcoxi” designa tanto un grupo -O-alquilo como un grupo -O-cicloalquilo como se definen en la presente memoria.

Un grupo “ariloxi” designa tanto un grupo -O-arilo como un grupo -O-heteroarilo como se definen en la presente memoria.

Un grupo “heteroariloxi” designa un grupo heteroaril-O-, con heteroarilo como se define en la presente memoria.

Un grupo “heteroalícicloxio” designa un grupo heteroalíciclo-O-, con heteroalíciclo como se define en la presente memoria.

Un grupo “tiohidroxilo” designa un grupo -SH.

Un grupo “tioalcoxi” designa tanto un grupo -S-alquilo como un grupo -S-cicloalquilo como se definen en la presente memoria.

Un grupo “tioariloxi” designa tanto un grupo -S-arilo como un grupo -S-heteroarilo como se definen en la presente memoria.

ES 2 295 569 T3

Un grupo “tioheteroariloxi” designa un grupo heteroaril-S-, con heteroarilo como se define en la presente memoria.

Un grupo “tioheteroalícicloxio” designa un grupo heteroalíciclo-S-, con heteroalíciclo como se define en la presente memoria.

Un grupo “carbonilo” designa un grupo $-C(=O)-R$ ”, en el que R” se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono de anillo) y heteroalíciclo (unido a través de un carbono de anillo), como cada uno se define en la presente memoria.

Un grupo “aldehído” designa un grupo carbonilo en el que R” es hidrógeno.

Un grupo “tiocarbonilo” designa un grupo $-C(=S)-R$ ”, con R” como se define en la presente memoria.

Un grupo “ceto” designa un grupo $-CC(=O)C-$ en el que el carbono en cualquiera o ambos lados del $C=O$ puede ser alquilo, cicloalquilo, arilo o un carbono de un grupo heteroarilo o heteroalíciclico.

Un grupo “trihalometanocarbonilo” designa un grupo $Z_3CC(=O)-$, siendo dicho Z un halógeno.

Un grupo “C-carboxi” designa un grupo $-C(=O)O-R$ ”, con R” como se define en la presente memoria.

Un grupo “O-carboxi” designa un grupo $R^*C(O)O-$, con R” como se define en la presente memoria.

Un grupo “ácido carboxílico” designa un grupo C-carboxi en el que R” es hidrógeno.

Un grupo “trihalometilo” designa un grupo $-CZ_3$ en el que Z es un grupo halógeno como se define en la presente memoria.

Un grupo “trihalometanosulfonilo” designa un grupo $Z_3CS(=O)_2-$, con Z como se define anteriormente.

Un grupo “trihalometanosulfonamido” designa un grupo $Z_3CS(=O)_2NR^x-$, con Z y R^x como se definen en la presente memoria.

Un grupo “sulfinilo” designa un grupo $-S(=O)-R$ ”, con R” como se define en la presente memoria y, además, en forma de sólo un enlace, concretamente $-S(O)-$.

Un grupo “sulfonilo” designa un grupo $-S(=O)_2R$ ”, con R” como se define en la presente memoria y, además, en forma de sólo un enlace, concretamente $-S(O)_2-$.

Un grupo “S-sulfonamido” designa un $-S(=O)_2NR^xR^y$, con R^x y R^y como se definen en la presente memoria.

Un grupo “N-sulfonamido” designa un $R^*S(=O)_2NR^xR^y$, con R^x y R^y como se definen en la presente memoria.

Un grupo “O-carbamilo” designa un $-OC(=O)NR^xR^y$ como se define en la presente memoria.

Un grupo “N-carbamilo” designa un grupo $R^*OC(=O)NR^y$, con R^x y R^y como se definen en la presente memoria.

Un grupo “O-tiocarbamilo” designa un grupo $-OC(=S)NR^xR^y$, con R^x y R^y como se definen en la presente memoria.

Un grupo “N-tiocarbamilo” designa un grupo $R^*OC(=S)NR^y$, con R^x y R^y como se definen en la presente memoria.

Un grupo “amino” designa un grupo $-NH_2$.

Un grupo “C-amido” designa un grupo $-C(=O)NR^xR^y$, con R^x y R^y como se definen en la presente memoria.

Un grupo “C-tioamido” designa un grupo $R^*C(=O)NR^y$, con R^x y R^y como se definen en la presente memoria.

Un grupo “N-amido” designa un grupo $-NR^xC(=O)NR^y$, con R^x y R^y como se definen en la presente memoria.

Un grupo “ureido” designa un grupo $-NR^xC(=O)NR^yR^{y2}$, con R^x y R^y como se definen en la presente memoria y R^{y2} definido igual que R^x y R^y .

Un grupo “guanidino” designa un grupo $-R^xNC(=N)NR^yR^{y2}$, con R^x , R^y y R^{y2} como se definen en la presente memoria.

Un grupo “guanilo” designa un grupo $R^*R^yNC(=N)-$, con R^x y R^y como se definen en la presente memoria.

Un grupo “ciano” designa un grupo $-CN$.

Un grupo “sililo” designa un grupo $-\text{Si}(\text{R}^x)_3$, con R^x como se define en la presente memoria.

Un grupo “fosfonilo” designa un grupo $\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^x)_2$, con R^x como se define en la presente memoria.

5 Un grupo “hidrazino” designa un grupo $\text{NR}^x\text{NR}^y\text{R}^{y2}$, con R^x , R^y y R^{y2} como se definen en la presente memoria.

Pueden combinarse dos grupos R adyacentes cualquiera para formar un anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocíclico adicional condensado con el anillo que porta inicialmente esos grupos R.

10 Es conocido en la técnica que los átomos de nitrógeno en los sistemas heteroarilo pueden estar “participando en un doble enlace de anillo heteroarilo”, y esto designa la forma de dobles enlaces en las dos estructuras tautoméricas que comprenden grupos heteroarilo de anillo de 5 miembros. Esto dicta si los nitrógenos puede estar sustituidos, como es bien entendido por los químicos de la técnica. La descripción y las reivindicaciones de la presente invención están basadas en los principios generales conocidos de enlace químico. Se entiende que las reivindicaciones no comprenden 15 estructuras conocidas por ser inestables o incapaces de existir basándose en la bibliografía.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos dados a conocer en la presente memoria están dentro del alcance de esta invención. El término “sal farmacéuticamente aceptable”, como se utiliza en la presente memoria, se pretende que incluye sales de adición de base no tóxicas. Las sales adecuadas incluyen las derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos tales como, sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, 20 ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido sulfínico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido sórbico, ácido aconítico, ácido salicílico, ácido ftálico y similares. El término “sal farmacéuticamente aceptable”, como se utiliza en la presente memoria, se pretende que incluya también sales de grupos ácidos tales como un carboxilato, con contraiones tales como amonio, sales de metales alcalinos, particularmente sodio o potasio, sales 25 de metales alcalinotérreos, particularmente calcio o magnesio, y sales con bases orgánicas adecuadas tales como alquilaminas inferiores (metilamina, etilamina, ciclohexilamina y similares) o con alquilaminas inferiores sustituidas (por ejemplo, alquilaminas hidroxisustituidas tales como dietanolamina, trietanolamina, o tris(hidroximetil)aminometano), o con bases tales como piperidina o morfolina.

30 En los procedimientos mencionados anteriormente, el término “cantidad antiviral eficaz” significa la cantidad total de cada componente activo del procedimiento que es suficiente para mostrar un beneficio significativo para el paciente, concretamente, la curación de afecciones agudas caracterizadas por la inhibición de la infección por VIH. Cuando se aplica a un ingrediente activo individual, administrado solo, el término designa ese ingrediente solo. Cuando se aplica a una combinación, el término designa cantidades combinadas de los ingredientes activos que dan 35 como resultado el efecto terapéutico si se administran en combinación, en serie o simultáneamente. Los términos “tratar, tratando, tratamiento”, como se utilizan en la presente memoria y en las reivindicaciones, significan prevenir o mejorar enfermedades asociadas a la infección por VIH.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse también en combinaciones con uno o más agentes útiles en el tratamiento del SIDA. Por ejemplo, los compuestos de esta invención pueden administrarse eficazmente, tanto 40 en periodos de preexposición y/o de postexposición, en combinación con cantidades eficaces de antivirales del SIDA, inmunomoduladores, antiinfecciosos o vacunas, tales como los de la siguiente tabla.

Antivirales

Nombre del medicamento	Fabricante	Indicación
097	Hoechst/Bayer	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la transcriptasa inversa (TI) no nucleosídico)
Amprenivir 141 W94 GW Glaxo Wellcome 141		Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Abacavir (1592U89) GW Glaxo Wellcome 1592		Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de TI)
Acemanano	Carrington Labs (Irving, TX)	CRS

Nombre del medicamento	Fabricante	Indicación
Aciclovir	Burroughs Wellcome	Infección por VIH, SIDA, CRS, en combinación con AZT
AD-439	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, CRS
AD-519	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, CRS
Adefovir dipivoxil AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Ángeles, CA)	Infección por VIH, CRS, LGP positivo de VIH, SIDA
Interferón alfa	Glaxo Wellcome	Sarcoma de Kaposi, VIH en combinación con retrovir
Ansamicina LM 427	Adria Laboratories (Dublín, OH) Erbamont (Stamford, CT)	CRS
Anticuerpo que neutraliza el interferón alfa aberrante lábil frente al pH	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	SIDA, CRS
AR177	Aronex Pharm	Infección por VIH, SIDA, CRS
Beta-fluoro-ddA	Natural Cancer Institute	Enfermedades asociadas al SIDA
BMS-232623 (CGP-73547)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
CI-1012	Warner-Lambert	Infección por VIH

Nombre del medicamento	Fabricante	Indicación
Cidofovir	Gilead Science	Retinitis por CMV, herpes, papilomavirus
Sulfato de curdlano	AJI Pharma USA	Infección por VIH
Inmunoglobulina de citomegalovirus	MedImmune	Retinitis por CMV
Citoveno	Syntex	Problemas de visión
Ganciclovir		Retinitis periférica por CMV
Delaviridina	Pharmacia-Upjohn	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de TI)
Sulfato de dextrano	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japón)	SIDA, CRS, positivo de VIH asintomático
Didesoxicitidina ddC	Hoffman-La Roche	Infección por VIH, SIDA, CRS
Didesoxiinosina ddi	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) (-)-6-cloro-4(S)-ciclopropiletinil-4(S)-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, estocrina	DuPont Merck	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de TI no nucleosídico)
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección por VIH
Famciclovir	Smith Kline	Herpes zóster, herpes simplex
FTC	Emory University	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de transcriptasa inversa)

ES 2 295 569 T3

Nombre del medicamento	Fabricante	Indicación
GS 840	Gilead	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de transcriptasa inversa)
HBV097	Hoechst Marion Roussel	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de transcriptasa inversa no nucleosídico)
Hipericina	VIMRx Pharm	Infección por VIH, SIDA, CRS
Interferón humano beta recombinante	Triton Biosciences (Alameda, CA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, CRS,
Interferón alfa-n3	Interferon Sciences	SIDA
Indinavir	Merck	Infección por VIH, SIDA, CRS, positivo de VIH asintomático, también en combinación con AZT/ddI/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	Retinitis por CMV
KNI-272	Natural Cancer Institute	Enfermedades asociadas al SIDA
Lamivudina, 3TC	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de transcriptasa inversa), también con AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	Infección por CMV
Nelfinavir	Agouron Pharmaceuticals	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Nevirapina	Boehringer Ingelheim	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de TI)

ES 2 295 569 T3

Nombre del medicamento	Fabricante	Indicación
Novapreno	Novaferon Labs, Inc. (Akron. OH)	Inhibidor de VIH
Secuencia octapeptídica del péptido T	Peninsula Labs (Belmont CA)	SIDA
Fosfonoformiato 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)
Probucol	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-La Roche	Infección por VIH, SIDA, CRS (inhibidor de proteasa)
Estavudina, dideshidrodesoxitimidina d4T	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, CRS
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	Infecciones genitales por HSV y CMV
Virazol/ribavirina	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	Positivo de VIH asintomático, SLGP, CRS
VX-478	Vertex	Infección por VIH, SIDA, CRS
Zalcitabina	Hoffman-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

Inmunomoduladores

	Nombre del medicamento	Fabricante	Indicación
5	AS-101	Wyeth-Ayerst	SIDA
10	Bropirimina	Pharmacia Upjohn	SIDA avanzado
	Acemanano	Carrington Labs. Inc. (Irving, TX)	SIDA, CRS
15	CL246.738	American Cyanamid Leederle Labs	SIDA, sarcoma de Kaposi
20	EL10	Elan Corp., PLC (Gainesville, GA)	Infección por VIH
	FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Bloquea la fusión de VIH con células CD4+
25	Interferón gamma	Genentech	CRS, en combinación con TNF/factor de necrosis tumoral)
30	Factor estimulante de colonia de granulocito macrófago	Genetics Institute Sandoz	SIDA
35	Factor estimulante de colonia de granulocito macrófago	Hoechst-Roussel Immunex	SIDA
40	Factor estimulante de colonia de granulocito macrófago	Schering-Plough	SIDA, combinación con AZT
45	Inmunoestimulante de partícula núcleo de VIH	Rorer	Seropositivo de VIH
50	IL-2, interleucina 2	Cetus	SIDA, en combinación con AZT

	Nombre del medicamento	del	Fabricante	Indicación
5	IL-2, interleucina 2		Hoffman-La Roche	SIDA, CRS, VIH, en combinación con AZT
	IL-2, interleucina 2 (aldesleucina)	2	Chiron	SIDA, aumento de los recuentos de células CD4
10				
15	Inmunoglobulina intravenosa (humana)		Cutter Biological (Berkeley, CA)	SIDA pediátrico, en combinación con AZT
	IMREG-1		Imreg (Nueva Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, CRS, LGP
20	IMREG-2		Imreg (Nueva Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, CRS, LGP
25	Imutiol, ditiocarbamato de dietilo		Merieux Institute	SIDA, CRS
	Interferón alfa-2		Schering Plough	Sarcoma de Kaposi con AZT, SIDA
30				
	Metionina-encefalina		TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	SIDA, CRS
35	Tripéptido MTP-PE muramilo		Ciba-Geigy Corp.	Sarcoma de Kaposi
	Factor estimulante de colonia de granulocito		Amgen	SIDA, en combinación con AZT
40	Remune		Immune Response Corp.	Inmunoterapéutico
45	rCD4, CD4 humano soluble recombinante		Genentech	SIDA, CRS
	Híbridos rCD4-IgG			SIDA, CRS
50	CD4 humano soluble recombinante		Biogen	SIDA, CRS
	Interferón alfa 2a		Hoffman-LaRoche	Sarcoma de Kaposi, SIDA, CRS, en combinación con AZT
55				
60	T4 soluble SK&F106528		Smith Kline	Infección por VIH

Nombre medicamento	del	Fabricante	Indicación
-----------------------	-----	------------	------------

Timopentina		Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	Infección por VIH
-------------	--	--	-------------------

Factor de necrosis tumoral, TNF		Genentech	CRS, en combinación con interferón gamma
------------------------------------	--	-----------	---

Antiinfecciosos

Nombre medicamento	del	Fabricante	Indicación
-----------------------	-----	------------	------------

Clindamicina primaquina	con	Pharmacia Upjohn	NCP
----------------------------	-----	------------------	-----

Fluconazol		Pfizer	Meningitis criptocócica, candidiasis
------------	--	--------	---

Nistatina en pastillas		Squibb Corp.	Prevención de la candidiasis oral
------------------------	--	--------------	--------------------------------------

Ornidileflornitina Isetionato pentamidina (IM e IV)	de	Merrell Dow LyphoMed (Rosemont, IL)	NCP Tratamiento de NCP
---	----	---	---------------------------

Trimetoprima Trimetoprima/sulfa Piritrexim		Burroughs Wellcome	Antibacteriano Antibacteriano Tratamiento de NCP
--	--	--------------------	--

Isetionato pentamidina inhalación	de por	Fisons Corporation	Profilaxis de NCP
---	-----------	--------------------	-------------------

Espiramicina Intraconazol R51211		Rhone-Poulenc Janssen-Pharm.	Diarrea criptosporidial Histoplasmosis, meningitis criptocócica
-------------------------------------	--	---------------------------------	---

Trimetrexato Daunorubicina Eritropoyetina humana recombinante		Warner-Lambert NeXstar, Sequus Ortho Pharm. Corp.	NCP Sarcoma de Kaposi Anemia grave asociada a terapia con AZT
--	--	---	--

Hormona de crecimiento humana recombinante		Serono	Agotamiento relacionado con SIDA, caquexia
---	--	--------	--

	Nombre del medicamento	Fabricante	Indicación
5	Acetato de megestrol	Bristol-Myers Squibb	Tratamiento de anorexia asociada a SIDA
10	Testosterona	Alza, Smith Kline	Agotamiento relacionado con el SIDA
15	Nutrición entérica total	Norwich Eaton	Diarrea y malabsorción

Adicionalmente, los compuestos de la invención de la presente memoria pueden utilizarse en combinación con otra clase de agentes para tratar el SIDA que se denominan inhibidores de entrada de VIH. Se exponen ejemplos de dichos inhibidores de entrada de VIH en *Drugs of the future* 1999, 24(12), pág. 1355-1362; *Cell*, vol. 9, pág. 243-246, 29 de octubre de 1999; y *Drugs Discovery Today*, vol. 5, nº 5, mayo de 2000, pág. 183-194.

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

Las combinaciones preferidas son tratamientos simultáneos o alternados con un compuesto de la presente invención y un inhibidor de proteasa de VIH y/o un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa de VIH. Es un cuarto componente opcional en la combinación un inhibidor nucleosídico de transcriptasa inversa de VIH, tal como AZT, 3TC, ddC o ddI. Es un inhibidor preferido de proteasa de VIH el indinavir, que es la sal sulfato de etanolato de *N*-(2(*R*)-hidroxi-1(*S*)-indanil-2(*R*)-fenilmetil-4(*S*)-hidroxi-5-(1-(4-(3-piridilmetil)-2(*S*)-*N'*-(*tert*-butilcarboxamido) piperazinil))-pentanamida, y se sintetiza según el documento US 5.413.999. El indinavir se administra generalmente a una dosificación de 800 mg tres veces al día. Son otros inhibidores de proteasa preferidos nelfinavir y ritonavir. Es otro inhibidor preferido de proteasa de VIH el sequinavir, que se administra en una dosificación de 600 ó 1.200 mg tid. Los inhibidores no nucleosídicos de transcriptasa inversa de VIH preferidos incluyen el efavirenz. La preparación de ddC, ddI y AZT se describe también en el documento EPO 0.484.071. Estas combinaciones pueden tener efectos inesperados en la limitación de la extensión y grado de infección por VIH. Las combinaciones preferidas incluyen aquellas con los siguientes: (1) indinavir con efavirenz y, opcionalmente, AZT y/o 3TC y/o ddI y/o ddC; (2) indinavir y cualquiera de AZT y/o ddI 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.

En dichas combinaciones, el compuesto de la presente invención y otros agentes activos pueden administrarse separada o conjuntamente. Además, la administración de un elemento puede ser anterior, simultánea o posterior a la administración de otro(s) agente(s).

Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas, la mayoría de las cuales son abreviaturas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia, se utilizan a lo largo de la descripción de la invención y los ejemplos. Son algunas de las abreviaturas utilizadas las siguientes:

h=	hora(s)
55 ta=	temperatura ambiente
mol=	mol(es)
60 mmol=	mmol(es)
g=	gramo(s)
mg=	miligramo(s)
65 ml=	mililitro(s)
TFA=	ácido trifluoroacético

ES 2 295 569 T3

	DCE=	1,2-dicloroetano
	CH ₂ Cl ₂ =	diclorometano
5	TPAP=	perrutenato de tetrapropilamonio
	THF=	tetrahidrofurano
	DEPBT=	3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3 <i>H</i>)-ona
10	DMAP=	4-dimetilaminopiridina
	P-EDC=	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida soportada en polímero
15	EDC=	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	DMF=	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	Base de Hunig=	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
20	mCPBA=	ácido meta-cloroperbenzoico
	azaindol=	1 <i>H</i> -pirrolopiridina
25	4-azaindol=	1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>b</i>]piridina
	5-azaindol=	1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i>]piridina
	6-azaindol=	1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>c</i>]piridina
30	7-azaindol=	1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina
	PMB=	4-metoxibencilo
35	DDQ=	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
	OTf=	trifluorometanosulfonoxi
	NMM=	4-metilmorfolina
40	PIP-COPh=	1-benzoilpiperazina
	NaHMDS=	hexametildisilazida de sodio
45	EDAC=	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	TMS=	trimetilsililo
	DCM=	diclorometano
50	DCE=	dicloroetano
	MeOH=	metanol
55	THF=	tetrahidrofurano
	AcOEt=	acetato de etilo
	LDA=	diisopropilamiduro de litio
60	TMP-Li=	2,2,6,6-tetrametilpiperidinil-litio
	DME=	dimetoxietano
65	DIBALH=	hidruro de diisobutilaluminio
	HOBT=	1-hidroxibenzotriazol

CBZ= benciloxycarbonilo

PCC= clorocromato de piridinio

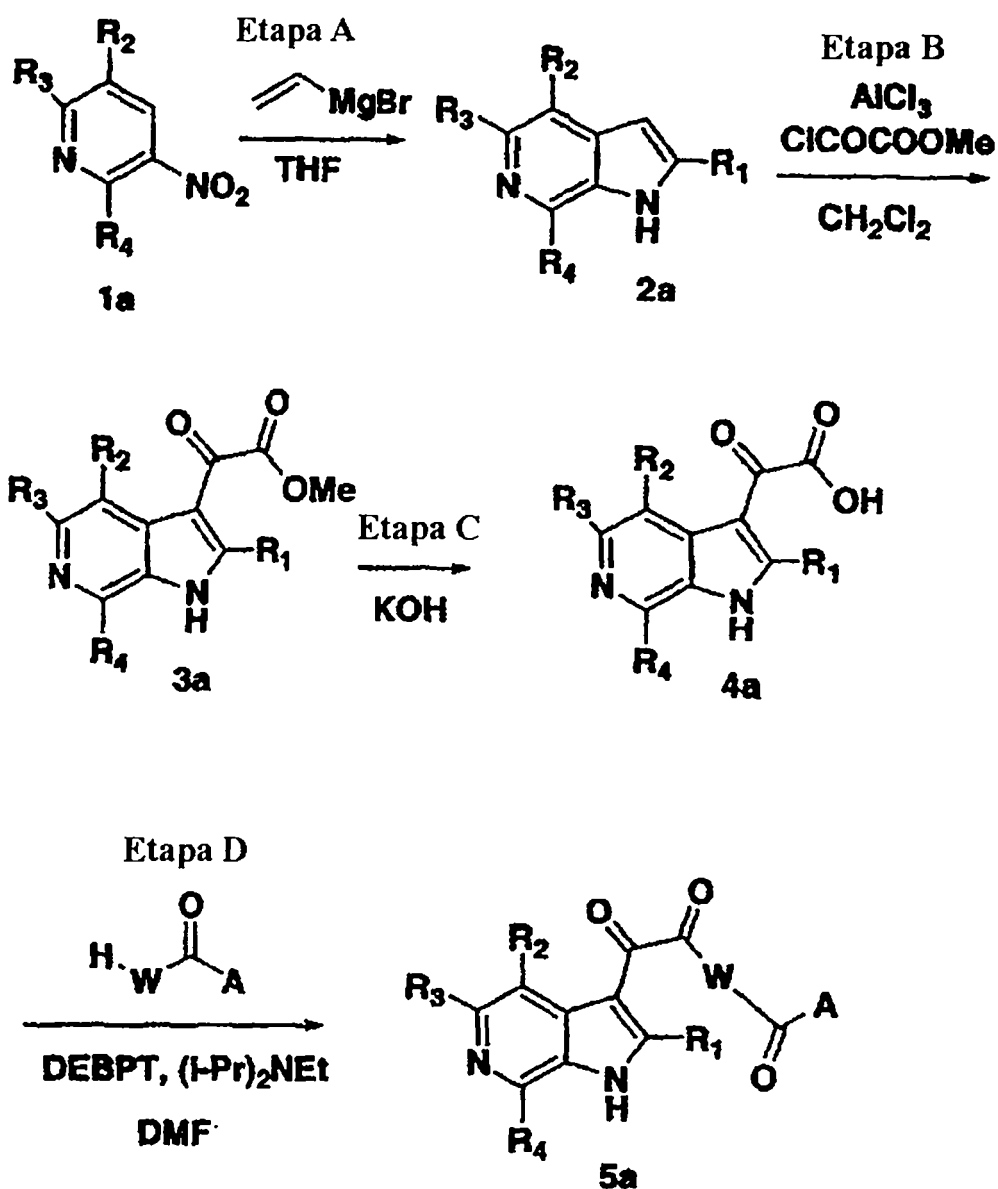
5 *Química*

La presente invención comprende compuestos de fórmula I, sus formulaciones farmacéuticas y su uso para la preparación de dicha formulación para uso en pacientes que padecen o son susceptibles de infección por VIH. Los compuestos de fórmula I incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se dan a continuación procedimientos sintéticos y actividades anti-VIH-1 de los análogos que contienen pirrolidinas indoloxoacéticas. Los procedimientos para preparar Z se describen en la presente memoria o, en muchos casos, en las referencias de Blair, Wang y Wallace, referencias 93-95 respectivamente.

Se describen procedimientos generales adicionales para construir azaindoles sustituidos Q y Z de fórmula I e intermedios útiles para su síntesis en los siguientes esquemas 1-16.

Esquema 1



Etapa A

En el esquema 1 se describe la síntesis de un intermedio azaindol 2 mediante la bien conocida reacción de Bartoli, en la que el bromuro de vinilmagnesio reacciona con un grupo nitro de arilo o heteroarilo tal como en 1, formando un anillo de cinco miembros que contiene nitrógeno según se muestra. Algunas referencias para la transformación anterior incluyen: Bartoli y col. a) *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 2129, b) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1991, 2757, c) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* 1991, 657, d) *Synthesis* (1999), 1594. En el procedimiento preferido, se añade gota a gota una disolución de bromuro de vinilmagnesio en THF (típicamente 0,1 M, pero de 0,25 a 3,0 M) a una disolución de la nitropiridina en THF a -78°C bajo atmósfera inerte de nitrógeno o argón. Después de completar la adición, se deja calentar la temperatura de reacción hasta -20°C, y después se agita durante aproximadamente 12 h antes de inactivar con una disolución ac. de cloruro de amonio al 20%. Se extrae la reacción con acetato de etilo y después se procesa de manera típica utilizando un agente secante tal como un sulfato de magnesio o sulfato de sodio anhidro. Se purifican generalmente los productos utilizando cromatografía sobre gel de sílice. Se consiguen generalmente mejores resultados utilizando bromuro de vinilmagnesio recién preparado. En algunos casos, el cloruro de vinilmagnesio puede sustituir al bromuro de vinilmagnesio.

Los azaindoles sustituidos pueden prepararse mediante procedimientos descritos en la bibliografía, o pueden estar disponibles a partir de fuentes comerciales. Por tanto, hay muchos procedimientos para llevar a cabo la etapa A en la bibliografía y los ejemplos específicos son demasiado numerosos para enumerarlos siquiera. Se ha publicado una revisión sobre la síntesis de 7-azaindoles (Merour y col., referencia 102). Las síntesis alternativas de azaindoles y los procedimientos generales para llevar a cabo la etapa A incluyen, pero sin limitación, los descritos en las siguientes referencias (a-k a continuación): a) Prokopov, A. A.; Yakhontov, L. N., *Khim. Farm. Zh.* 1994, 28(7) 30-51; b) Lablache-Combier, A., "Heteroaromatics. Photoinduced Electron Transfer", 1988, Pt. C, 134-312; c) Saify, Zafar Said, *Pak. J. Pharmacol.* 1986, 2(2), 43-46; d) Bisagni, E., *Jerusalem Symp. Quantum Chem. Biochem.* 1972, 4, 439-445; e) Yakhontov, L.N., *Usp. Khim.* 1968, 37(7), 1258-1287; f) Willette, R. E., *Advan. Heterocycl. Chem.* 1968, 9, 27-105; g) Mahadevan, I.; Rasmussen, M. *Tetrahedron* 1993, 49(33), 7337-7352; h) Mahadevan, I.; Rasmussen, M. J., *Heterocycl. Chem.* 1992, 29(2), 359-367; i) Spivey, A. C.; Fekner, T.; Spey, S.E.; Adams, H. *J. Org. Chem.* 1999, 64(26), 9430-9433; j) Spivey, A. C.; Fekner, T.; Adams, H., *Tetrahedron Lett.* 1998, 39(48), 8919-8922; k) "Advances in Heterocyclic Chemistry" (Academic Press), 1991, vol. 52, pág. 235-236 y las referencias en los mismos.

Etapa B

El intermedio 3 puede prepararse mediante reacción de un azaindol, el intermedio 2, con un exceso de ClCOCOOMe en presencia de AlCl₃ (cloruro de aluminio) (Sycheva y col., ref. 26, Sycheva, T. V.; Rubtsov, N. M.; Sheinker, Yu. N.; Yakhontov, L. N. "Some reactions of 5-cyano-6-chloro-7-azaindoles and lactam-lactim tautomerism in 5-cyano-6-hydroxy-7-azaindoles", *Khim. Geterosikl. Soedin.* 1987, 100-106). Típicamente, se utiliza un disolvente inerte tal como CH₂Cl₂, pero otros tales como THF, Et₂O, DCE, dioxano, benceno o tolueno pueden encontrar aplicabilidad solos o en mezclas. Otros ésteres de oxalato tales como monoésteres de etilo o bencilo de ácido oxálico podrían bastar también para cualquier procedimiento mostrado anteriormente. Los ésteres más lipofílicos facilitan el aislamiento durante las extracciones acuosas. Los ésteres fenólicos o fenólicos sustituidos (tales como pentafluorofenólico) posibilitan el acoplamiento directo del grupo HW(C=O)A, tal como una piperazina, en la etapa D sin activación. Se emplean catalizadores ácidos de Lewis, tales como tetracloruro de estaño, cloruro de titanio (IV) y cloruro de aluminio en la etapa B, siendo el cloruro de aluminio el más preferido. Como alternativa, se trata el azaindol con un reactivo de Grignard tal como MeMgI (yoduro de metilmagnesio), bromuro de metilmagnesio o bromuro de etilmagnesio y un haluro de cinc tal como ZnCl₂ (cloruro de cinc) o bromuro de cinc, seguido de la adición de un monoéster de cloruro de oxalilo tal como ClCOCOOMe (clorooxoacetato de metilo) u otro éster como anteriormente, proporcionando el éster glioxílico de azaindol (Shadrina y col., ref. 25). Se utilizan ésteres de ácido oxálico tales como oxalato de metilo, oxalato de etilo o los anteriores. Pueden utilizarse disolventes apróticos tales como CH₂Cl₂, Et₂O, benceno, tolueno, DCE o similares solos o en combinación para esta secuencia. Además de los monoésteres de cloruro de oxalilo, el cloruro de oxalilo mismo puede hacerse reaccionar con el azaindol y hacerse reaccionar después con una amina apropiada tal como un derivado de piperazina (véase el esquema 52, por ejemplo).

Etapa C

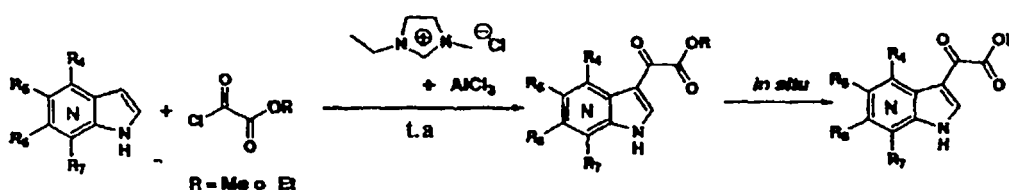
La hidrólisis del éster metílico (intermedio 3, esquema 1) proporciona una sal de potasio del intermedio 4, que se acopla con derivados de piperazina monobenzoilados como se muestra en la etapa D del esquema 1. Algunas condiciones típicas emplean hidróxido de sodio metanólico o etanólico seguido de acidificación cuidadosa con ácido clorhídrico acuoso de molaridad variable, pero se prefiere HCl 1 M. La acidificación no se utiliza en muchos casos como se describe anteriormente para las condiciones preferidas. Podría emplearse también hidróxido de litio o hidróxido de potasio y podrían añadirse cantidades variables de agua a los alcoholes. Podrían utilizarse también propanoles o butanoles como disolventes. Pueden utilizarse temperaturas elevadas hasta los puntos de ebullición de los disolventes si la temperatura ambiente no basta. Como alternativa, la hidrólisis puede llevarse a cabo en un disolvente no polar tal como CH₂Cl₂ o THF en presencia de Triton B. Pueden emplearse temperaturas de -78°C al punto de ebullición del disolvente, pero se prefiere -10°C. Se enumeran otras condiciones para la hidrólisis de éster en la referencia 41, y tanto esta referencia como muchas de las condiciones para la hidrólisis de éster son bien conocidas por los químicos expertos en la materia.

Procedimientos alternativos para la etapa B y C

Cloroaluminato de imidazolio

Se ha encontrado que el líquido iónico cloroaluminato de 1-alkil-3-alkylimidazolio es generalmente útil en la promoción de la acilación de tipo Friedel-Crafts de indoles y azaindoles. El líquido iónico se genera mezclando cloruro de 1-alkil-3-alkylimidazolio con cloruro de aluminio a temperatura ambiente con agitación vigorosa. Se prefieren relaciones molares de 1:2 ó 1:3 de cloruro de 1-alkil-3-alkylimidazolio a cloruro de aluminio. Es un cloroaluminato de imidazolio particularmente útil para la acilación de azaindol con clorooxoacetato de metilo o etilo el cloroaluminato de 1-etil-3-metilimidazolio. La reacción se realiza típicamente a temperatura ambiente y puede aislarse el éster azaindolglicólico. Más convenientemente, se ha encontrado que el éster glicólico puede hidrolizarse *in situ* a temperatura ambiente con un tiempo de reacción prolongado (típicamente durante toda la noche), proporcionando el ácido glicólico correspondiente para la formación de amida (esquema 2).

Esquema 2



Es un procedimiento experimental representativo el siguiente: se agitó cloruro de 1-etil-3-metilimidazolio (2 eq., adquirido en TCI, pesado bajo corriente de nitrógeno) en un matraz de fondo redondo secado en estufa a ta bajo atmósfera de nitrógeno, y se añadió cloruro de aluminio (6 eq., polvo anhidro empaquetado bajo atmósfera de argón en ampollas, adquirido en Aldrich preferiblemente; pesado bajo una corriente de nitrógeno). Se agitó vigorosamente la mezcla formando un líquido, al que se añadió después azaindol (1 eq) y se agitó hasta que resultó una mezcla homogénea. Se añadió gota a gota a la mezcla de reacción clorooxoacetato de etilo o metilo (2 eq) y después se agitó a ta durante 16 h. Después de dicho tiempo, se enfrió la mezcla en un baño de hielo-agua y se inactivó la reacción añadiendo cuidadosamente agua en exceso. Se filtraron los precipitados, se lavaron con agua y se secaron a alto vacío, proporcionando el ácido azaindolglicólico. Para algunos ejemplos, pueden requerirse 3 equivalentes de cloruro de 1-etil-3-metilimidazolio y clorooxoacetato.

Referencias relacionadas: (1) Welton, T., *Chem. Rev.* 1999, 99, 2071; (2) Surette, J. K. D.; Green, L.; Singer, R. D., *Chem. Commun.* 1996, 2753; (3) Saleh, R. Y., documento WO 0015594.

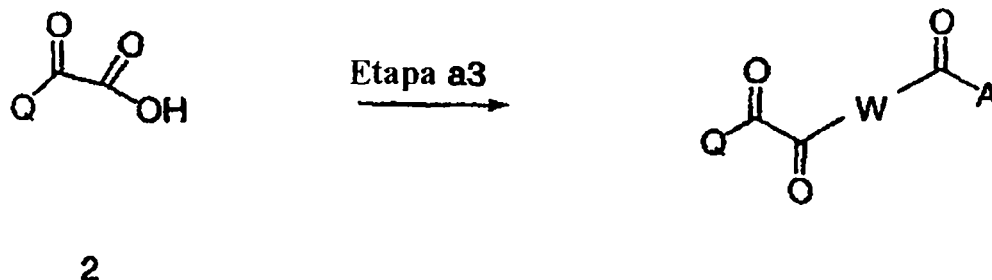
Etapa D

Se acopla el intermedio ácido 4 de la etapa C del esquema 1 con una amina A(C=O)WH, preferiblemente en presencia de DEPBT (3-(dietoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona) y *N,N*-diisopropiletilamina, conocida habitualmente como base de Hunig, proporcionando diamidas de azaindolpiperazina. Se preparó la DEPBT según el procedimiento de la ref. 28, Li, H.; Jiang, X.; Ye, Y.-H.; Fan, C.; Romoff, T.; Goodman, M. *Organic Lett.* 1999, 1, 91-93. Típicamente, se utiliza un disolvente inerte tal como DMF o THF, pero podrían utilizarse otros disolventes apróticos. El grupo W como se designa en la presente memoria se describe a continuación.

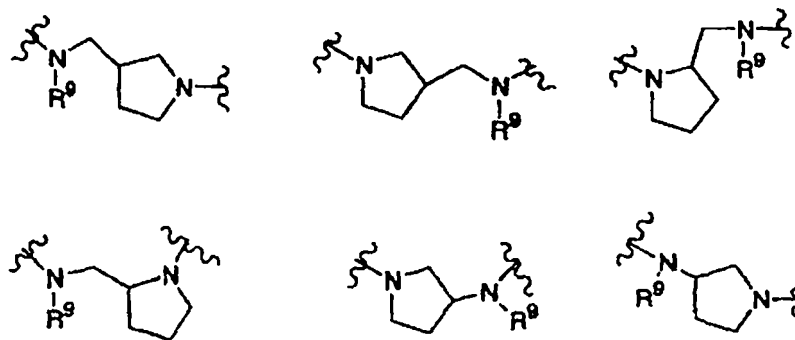
La reacción de formación del enlace amida podría llevarse a cabo utilizando las condiciones preferidas descritas anteriormente, las condiciones de EDC descritas a continuación, otras condiciones de acoplamiento descritas en esta solicitud o, como alternativa, aplicando las condiciones o reactivos de acoplamiento para la formación del enlace amida descritas a continuación en esta solicitud para la formación de los sustituyentes R₁-R₄. Se dan algunos ejemplos no limitantes específicos en esta solicitud.

Debe observarse que en muchos casos las reacciones se describen sólo para una posición de un intermedio, tal como la posición R⁵ por ejemplo. Se entiende que dichas reacciones podrían utilizarse en otras posiciones, tales como R²-R⁴ de los diversos intermedios. Las condiciones y procedimientos de reacción dados en los ejemplos específicos son ampliamente aplicables a compuestos con otra sustitución u otras transformaciones en esta solicitud. Los esquemas 1 y 2 describen esquemas de reacción generales para tomar Q apropiadamente sustituidos (indoles y azaindoles) y convertirlos en compuestos de fórmula I. Aunque estos esquemas son muy generales, son también procedimientos contemplados en esta invención otras permutaciones tales como llevar un precursor o precursores a los sustituyentes R² a R⁵ mediante el esquema de reacción, y convertirlos después en un compuesto de fórmula I en la última etapa. Siguen ejemplos no limitantes de dichas estrategias en los esquemas posteriores.

Esquema 3



Se muestra el acoplamiento amida con la amina H-W-C(O)A en el esquema 3, etapa a3. El grupo W como se designa en la presente memoria es

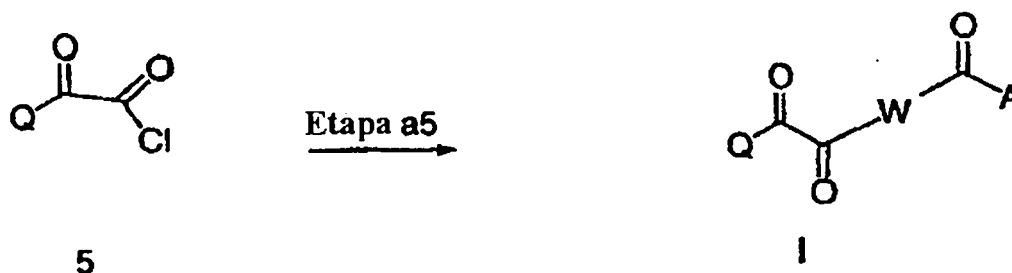


Es un procedimiento preferido para llevar a cabo esta reacción el uso del reactivo de acoplamiento de péptidos 3-(dietoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT) y una amina H-W-C(O)A en disolvente DMF que contiene una amina terciaria tal como *N,N*-diisopropiletilamina. Se emplean también en algunos ejemplos condiciones de acoplamiento de enlace amida utilizados habitualmente, por ejemplo, EDC con HOBT o DMAP. Se dan las estequiometías típicas en los ejemplos específicos, pero estas relaciones pueden modificarse.

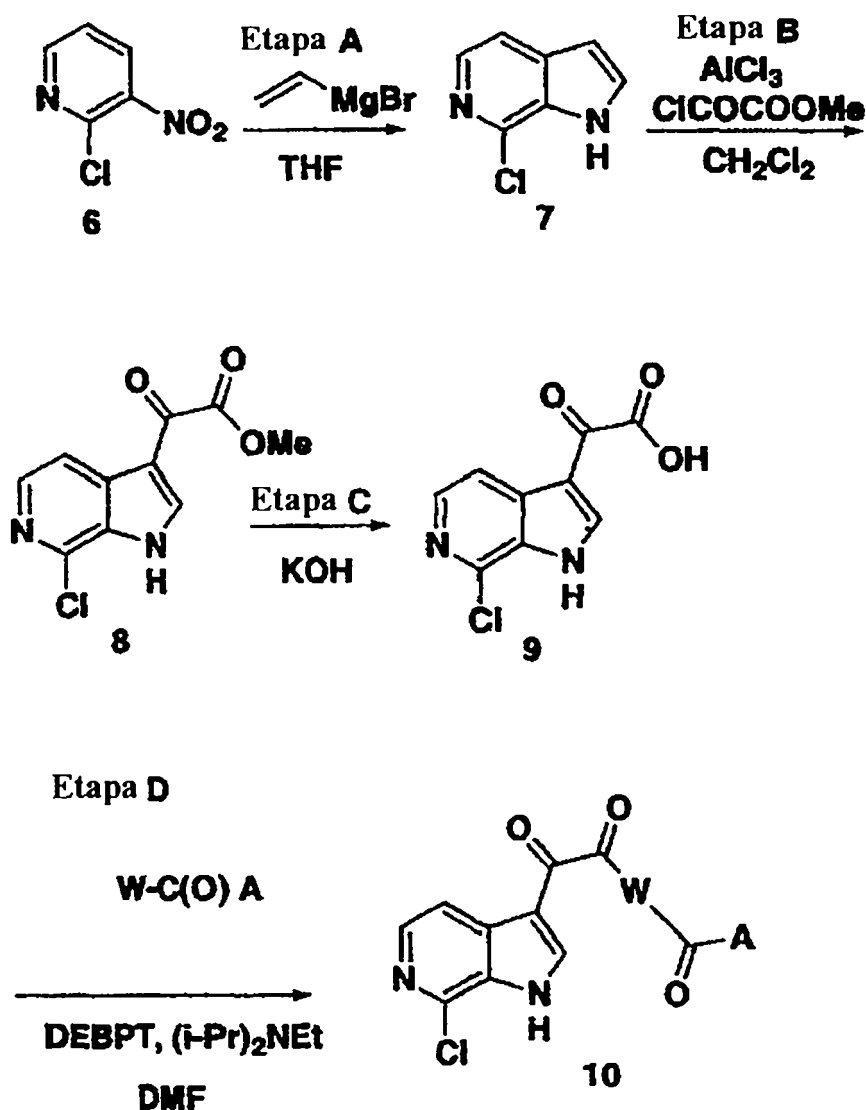
Las reacciones de formación de enlace amida descritas en la etapa a3 o la etapa a5 de los esquemas 3 y 4 podrían llevarse a cabo respectivamente utilizando las condiciones especializadas descritas en la presente memoria, o como alternativa aplicando las condiciones o reactivos de acoplamiento para la formación del enlace amida descritas en Wallace, referencia 95. Se dan algunos ejemplos no limitantes específicos en esta solicitud.

Están incluidos procedimientos adicionales para sintetizar, modificar y ligar grupos WC(O)-A en las referencias 93-95, o se describen a continuación, excepto porque los intermedios piperazina se remplazan por las pirrolidinas descritas en la presente memoria.

Esquema 4



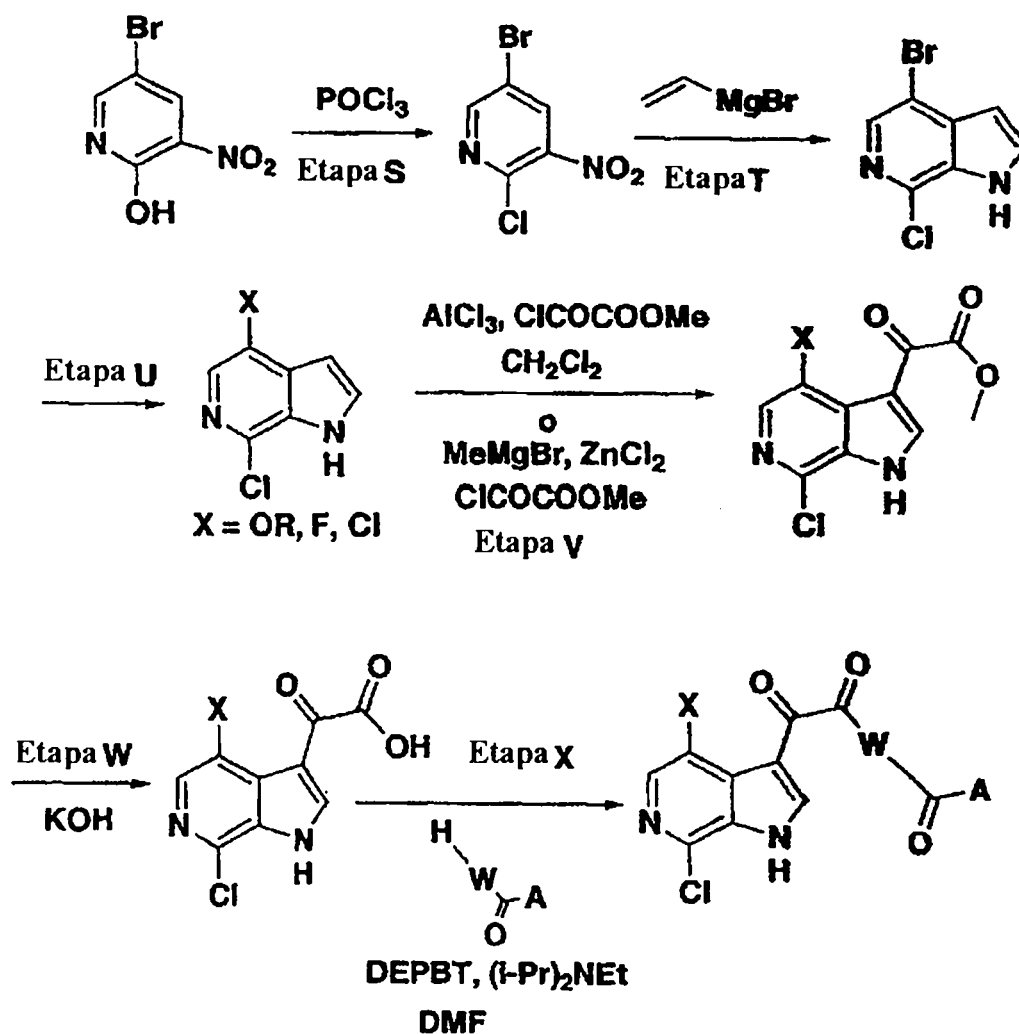
Esquema 4a

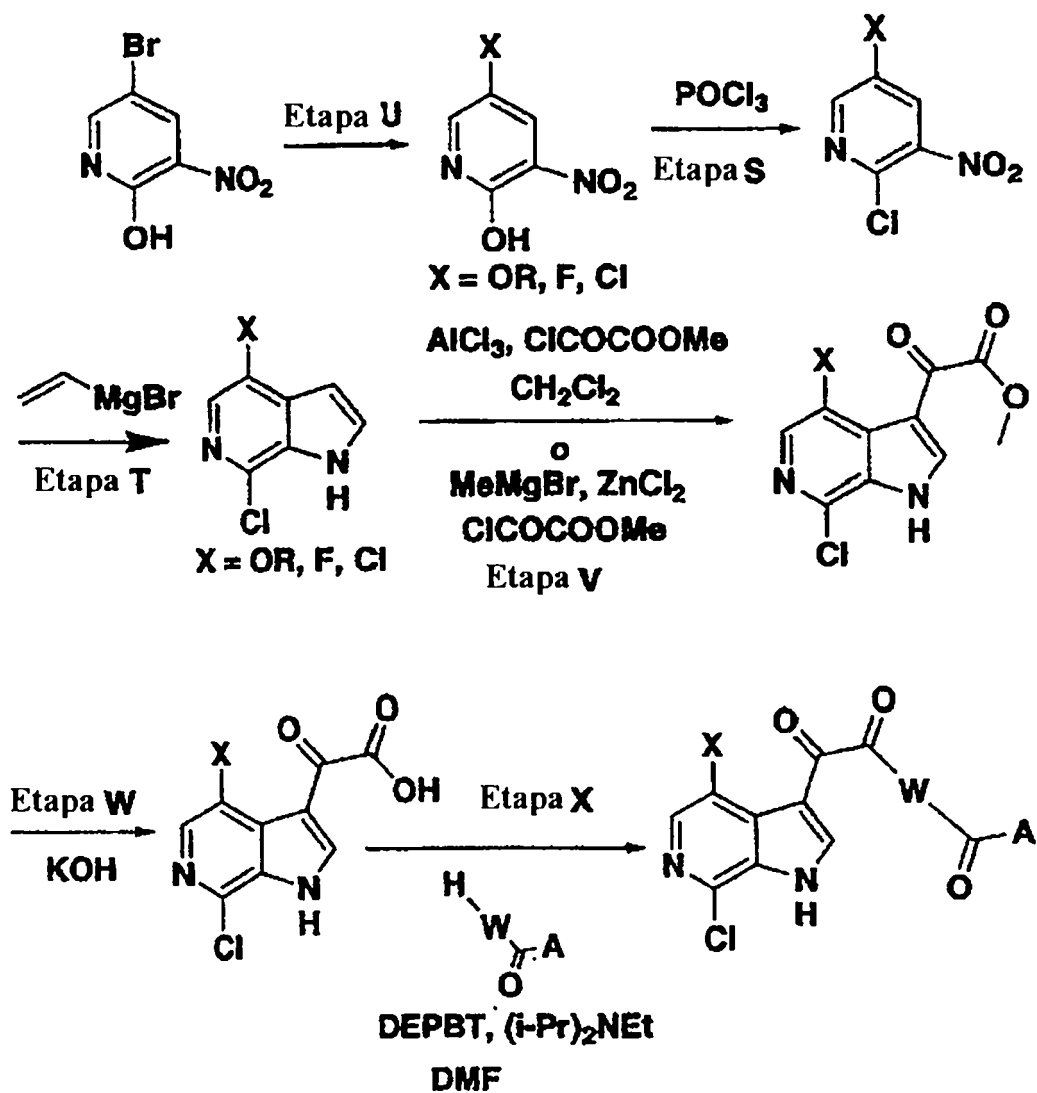


El esquema 4a proporciona un ejemplo más específico de las transformaciones descritas anteriormente en el esquema 1. Se preparan los intermedios 6-10 mediante las metodologías descritas para los intermedios 1a-5a en el esquema 1. El esquema 5 es otra realización de las transformaciones descritas en los esquemas 1 y 4a. La conversión del fenol en cloruro (etapa S, esquema 5) puede conseguirse según los procedimientos descritos en Reimann, E.; Wichmann, P.; Hoefner, G., *Sci. Pharm.* 1996, 64(3), 637-646; y Katritzky, A. R.; Rachwal, S.; Smith, T. P.; Steel, P.J., *J. Heterocycl. Chem.* 1995, 32(3), 970-984. La etapa T del esquema 5 puede llevarse a cabo como se describe para la etapa A del esquema 3. El intermedio bromo puede convertirse después en intermedios alcoxi, cloro o fluoro como se muestra en la etapa U del esquema 5. El esquema 2A describe el procedimiento preferido para preparar el intermedio 6c u otros compuestos estrechamente relacionados que contienen un grupo 4-metoxi en el sistema 6-azaindol. Cuando la etapa U es la conversión del bromuro en derivados alcoxi, la conversión puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el bromuro con un exceso de metóxido de sodio en metanol con sales cuprosas, tales como bromuro de cobre (I), yoduro de cobre (I) y cianuro de cobre (I). La reacción puede llevarse a cabo a temperaturas de entre ambiente y 175°C, pero lo más probablemente será de aproximadamente 115°C a 100°C. La reacción puede realizarse en un recipiente a presión o tubo sellado para evitar el escape de productos volátiles tales como metanol. Las condiciones preferidas utilizan 3 eq de metóxido de sodio en metanol, CuBr como catalizador de reacción (0,2 a 3 equivalentes, prefiriéndose 1 eq o menos) y una temperatura de reacción de 115°C. La reacción puede llevarse a cabo en un tubo sellado o recipiente de reacción sellado. La conversión del bromuro en derivados alcoxi puede llevarse a cabo también según los procedimientos descritos en Palucki, M.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119(14), 3395-3396; Yamato,

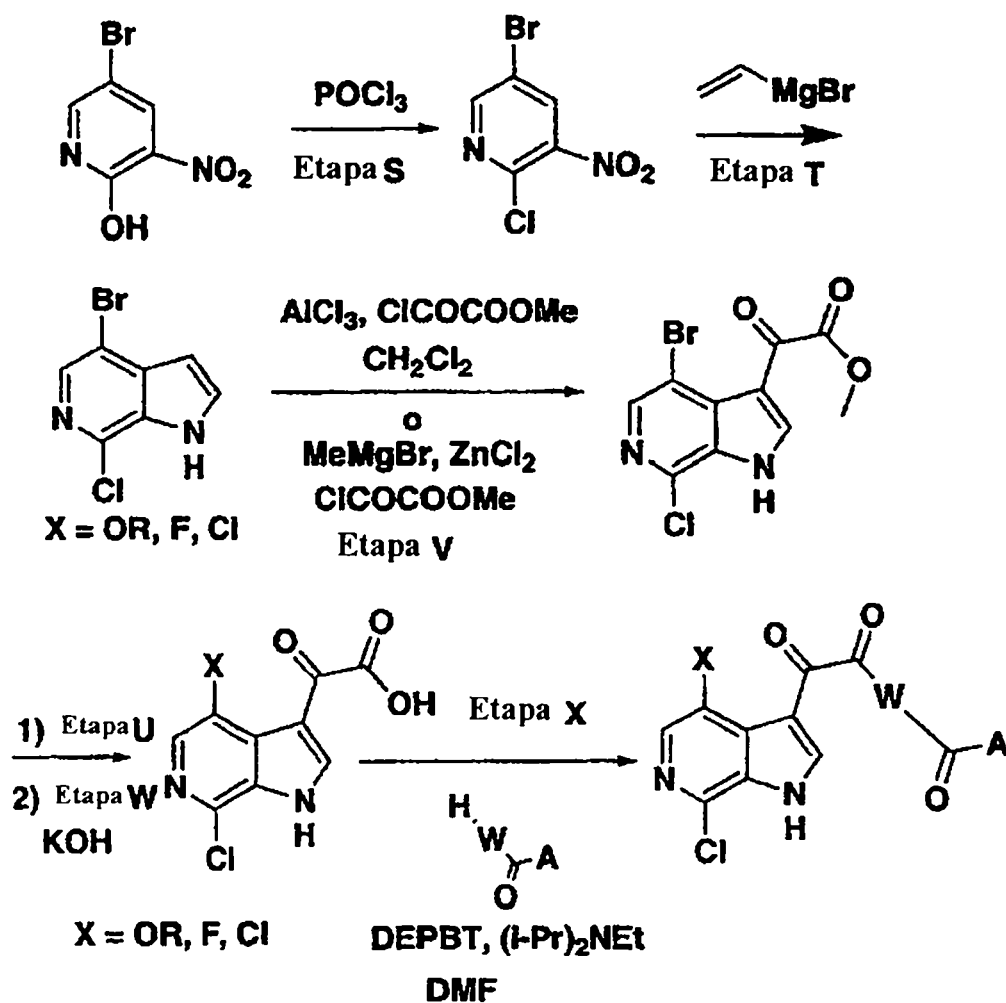
T.; Komine, Nagano, Y.; *Org. Prep. Proc. Int.* 1997, 29(3), 300-303; Rychnovsky, S. D., Hwang, K., *J. Org. Chem.* 1994, 59(18), 5414-5418. La conversión del bromuro en el derivado fluoro (etapa U, esquema 2A) puede conseguirse según Antipin, I. S., Vigalok, A. I.; Konovalov, A. I., *Zh. Org. Khim.* 1991, 27(7), 1577-1577; y Uchibori, Y.; Umeno, M.; Seto, H.; Qian, Z.; Yoshioka, H.; *Synlett* 1992, 4, 345-346. La conversión del bromuro en el derivado cloro (etapa U, esquema 2A) puede conseguirse según los procedimientos descritos en Gilbert, E. J.; Van Vranken, D. L.; *J. Am. Soc.* 1996, 118(23), 5500-5501; Mongin, F.; Mongin, O.; Trecourt, F.; Godard, A.; Queguiner, G., *Tetrahedron Lett.* 1996, 118(23), 5500-5501; Nor K. J.; Burrows, C. J.; *J. Org. Chem.* 1991, 56(3), 1344-1346. Las etapas V, W y X del esquema 2A se llevan a cabo según los procedimientos anteriormente descritos para las etapas B, C y D del esquema 1, respectivamente. Las etapas del esquema 5 pueden llevarse a cabo en un orden diferente como se muestra en el esquema 6 y el esquema 7.

Esquema 5

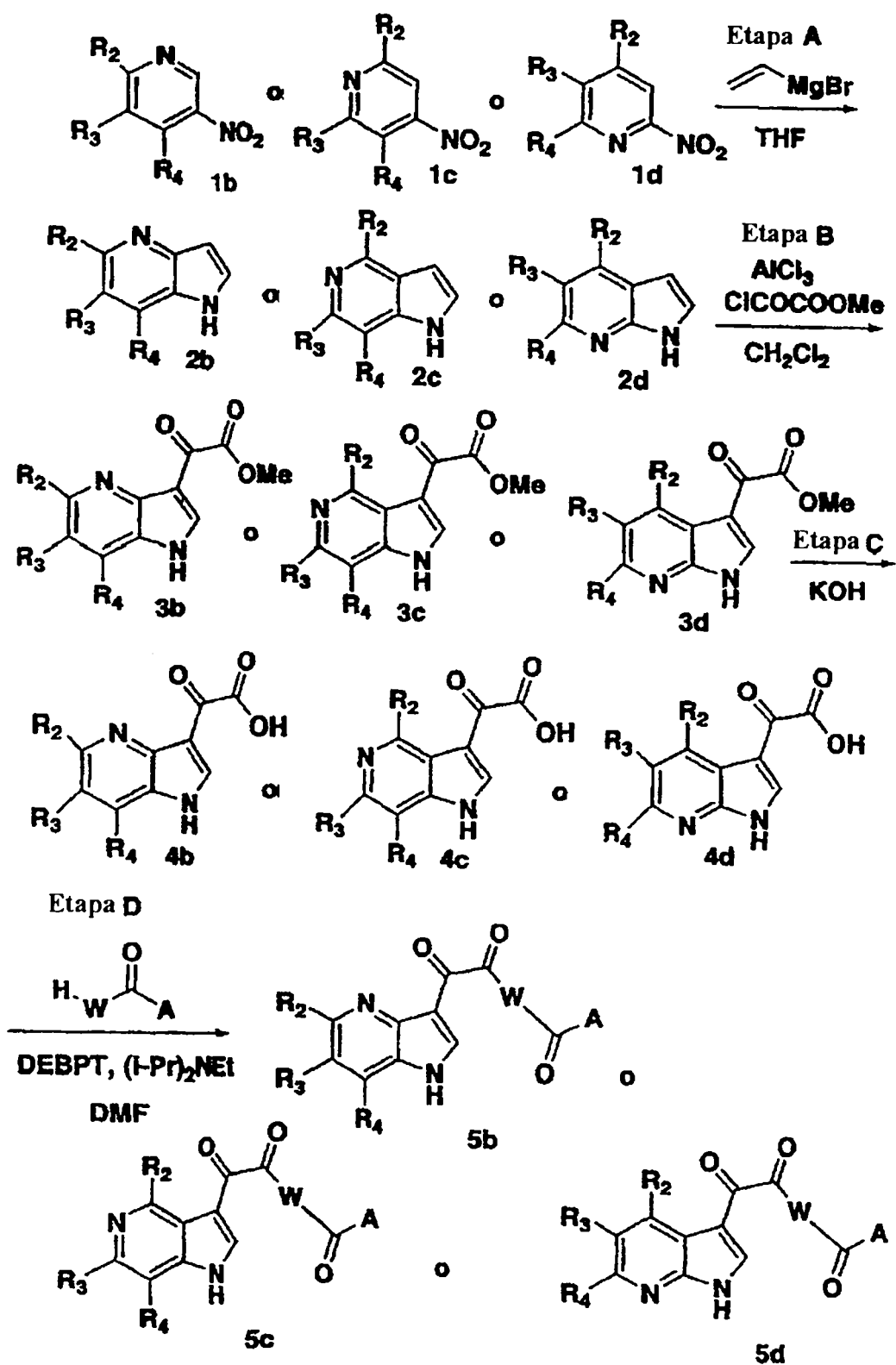




Esquema 7



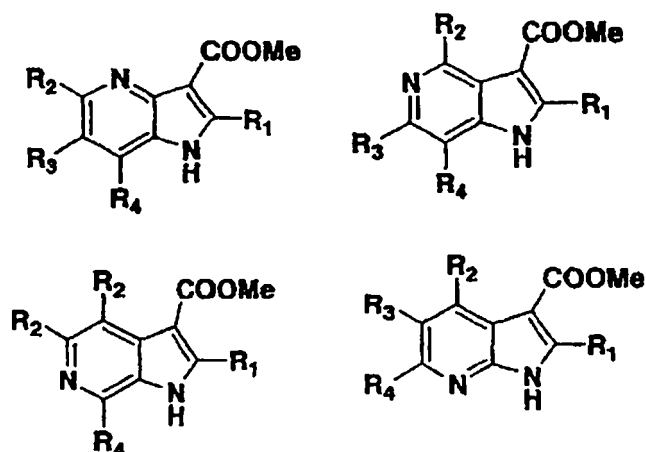
Esquema 8



El esquema 8 muestra la síntesis de los derivados de 4-azaindol 1b-5b, los derivados de 5-azaindazol 1c-5c y los derivados de 7-azaindazol 1d-5d. Los procedimientos utilizados para sintetizar 1b-5b, 1c-5c y 1d-5d son los mismos procedimientos descritos para la síntesis de 1a-5a como se describen en el esquema 3. Se entiende, con los fines del esquema 8, que 1b se utiliza para sintetizar 2b-5b, 1c proporciona 2c-5c y 1d proporciona 2d-5d.

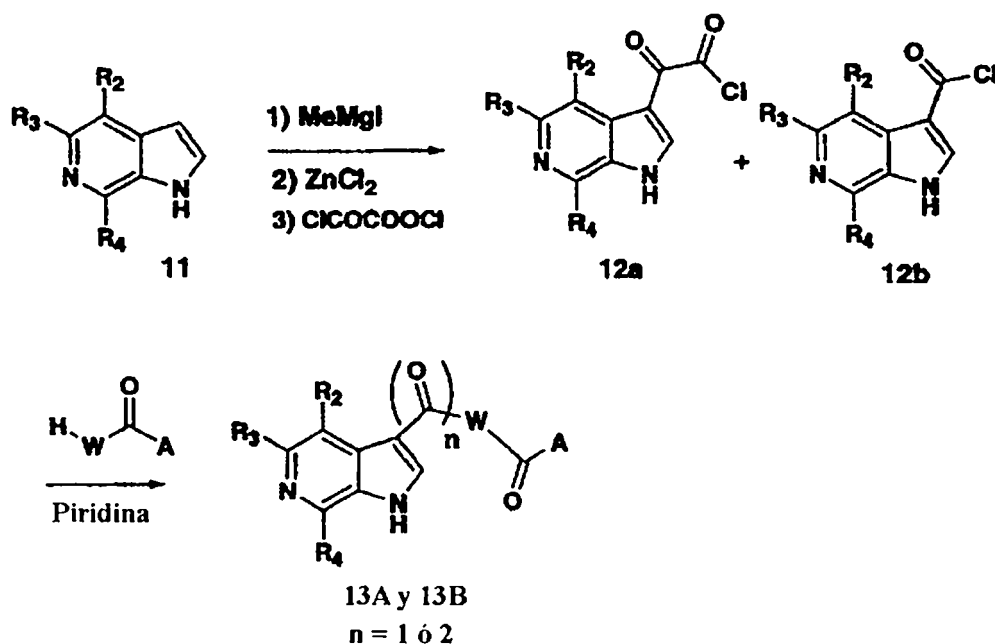
Los compuestos en los que hay un solo carbonilo entre el azaindol y el grupo W pueden prepararse mediante el procedimiento de Kelarev, V. I.; Gasanov, S. Sh.; Karakhanov, R. A.; Polivin, Yu. N.; Kuatbekova, K. P.; Panina, M. E.; *Zh. Org. Khim.* 1992, 28(12), 2561-2568. En este procedimiento, se hacen reaccionar azaindoles con cloruro de tricloroacetilo en piridina y después posteriormente con KOH en metanol, proporcionando los 3-carboximetoxiazaindoles mostrados en el esquema 4, que pueden hidrolizarse después al ácido y llevarse por la secuencia de acoplamiento con $\text{HW}(\text{C}=\text{O})\text{A}$, proporcionando los compuestos de fórmula I en la que un solo carbonilo liga el resto azaindol y el grupo W.

Esquema 9

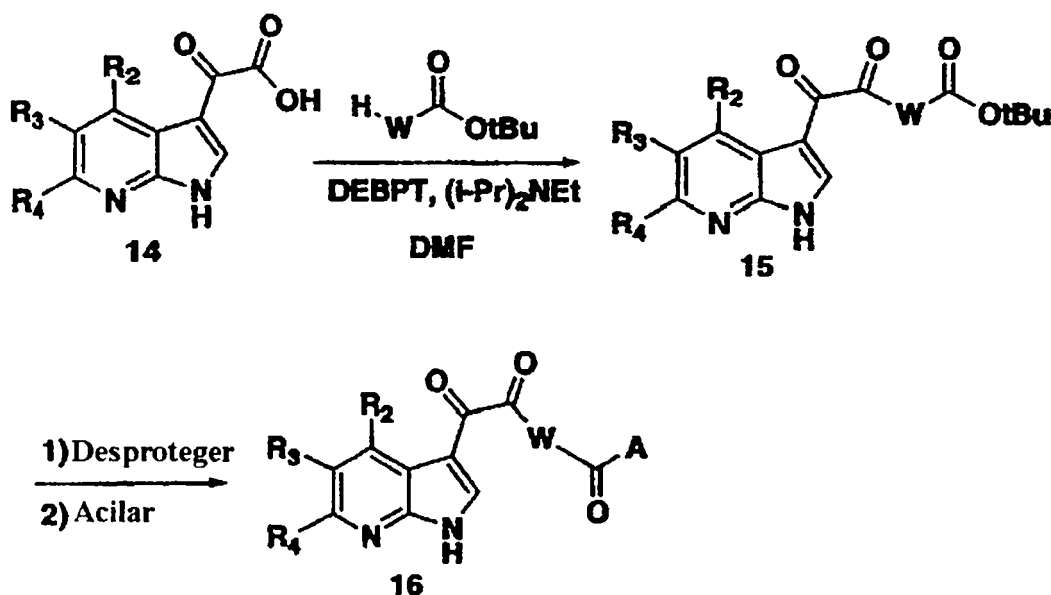


Un procedimiento alternativo para llevar a cabo la secuencia expuesta en las etapas B-D (mostrada en el esquema 8) implica tratar un azaindol tal como 11, obtenido mediante procedimientos descritos en la bibliografía o a partir de fuentes comerciales, con MeMgI y ZnCl_2 , seguido de la adición de $\text{ClCOCOC}(\text{Cl})\text{Cl}$ (cloruro de oxalilo) en THF o Et_2O , proporcionando una mezcla de cloruro de azaindolglioilo 12a y cloruro de azaindolacilo 12b. Se acopla después la mezcla resultante de cloruro de azaindolglioilo y cloruro de azaindolacilo con derivados de piperazina monobenzoilados en condiciones básicas, proporcionando los productos de la etapa D en forma de una mezcla de compuestos 13a y 13b, en la que uno o dos grupos carbonilo ligan el azaindol y el grupo W. La separación mediante procedimientos cromatográficos que son bien conocidos en la técnica proporciona 13a y 13b puros. Se resume esta secuencia en el esquema 10 siguiente.

Esquema 10



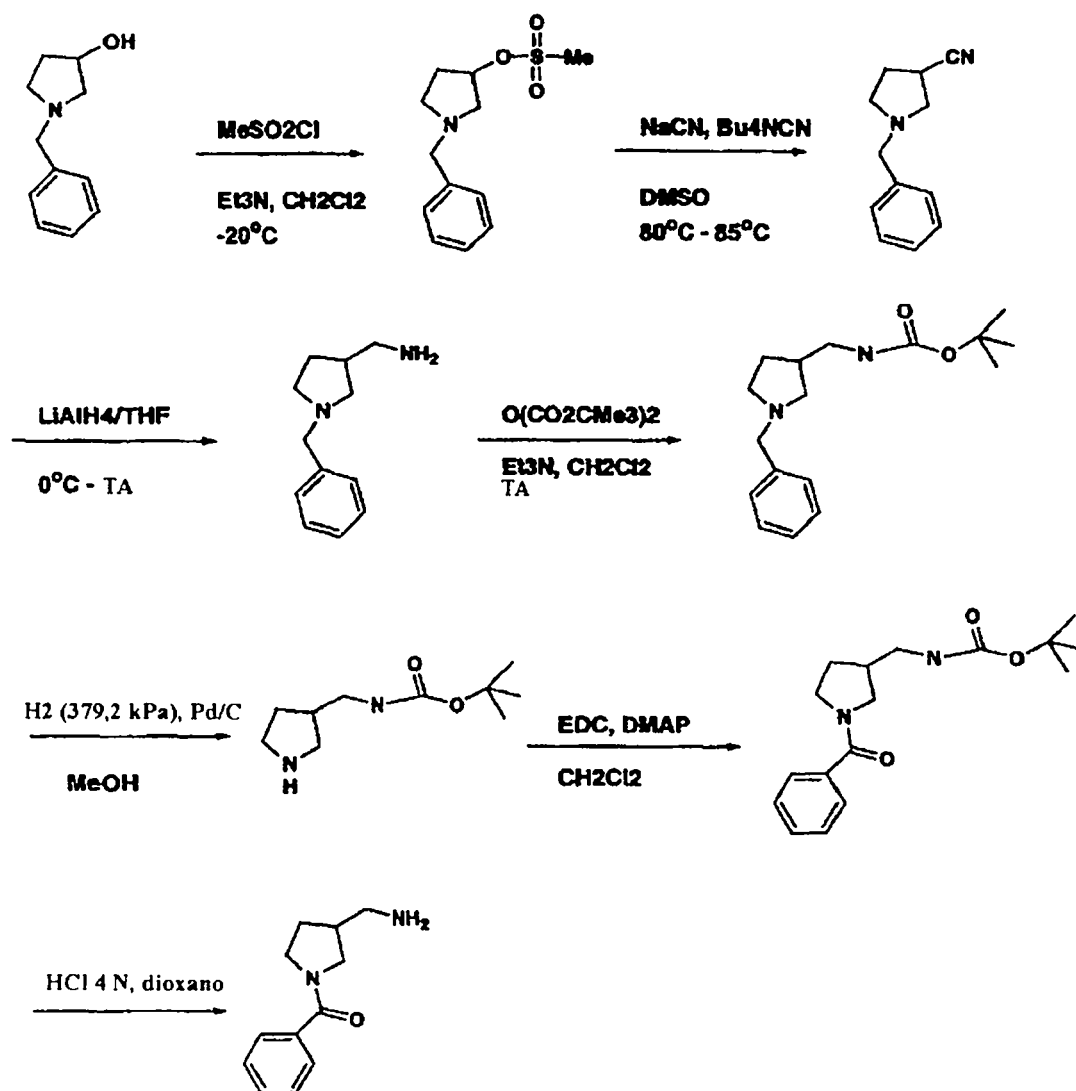
Esquema 11



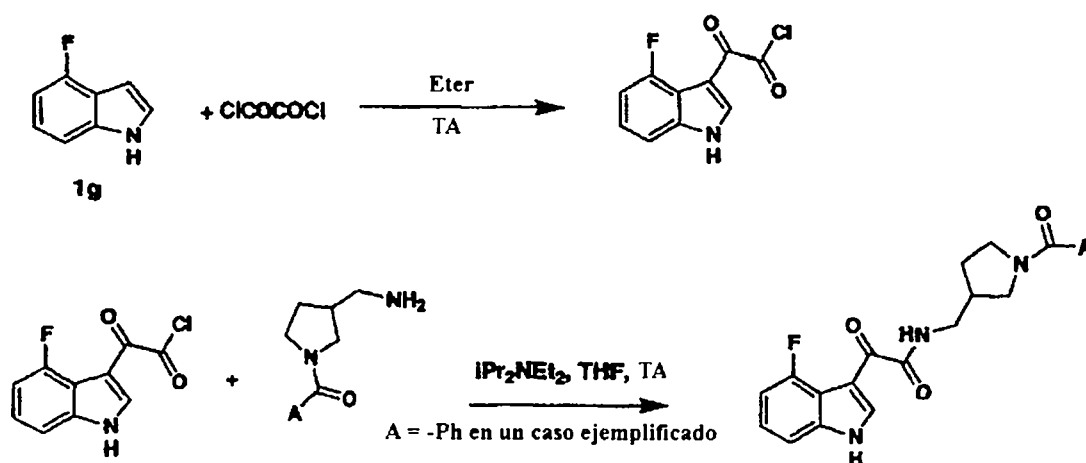
El esquema 11 exhibe un procedimiento general para modificar el sustituyente A. El acoplamiento de H-W-C(O)O-*tert*-Bu utilizando las condiciones descritas anteriormente para W en el esquema 1, etapa D, proporciona el intermedio 15 protegido con Boc. Se desprotege después el intermedio 15 mediante tratamiento con un ácido tal como TFA, ácido clorhídrico o ácido fórmico, utilizando disolventes patrón o aditivos tales como CH_2Cl_2 , dioxano o anisol, y temperaturas entre $-78^\circ C$ y $100^\circ C$. Pueden utilizarse otros ácidos tales como ácido clorhídrico ac. o perclórico para la desprotección. Como alternativa, pueden utilizarse otros grupos protectores de nitrógeno en W tales como Cbz o TROC, y podrían retirarse mediante hidrogenación o tratamiento con cinc, respectivamente. Podría emplearse también un grupo protector sililo estable tal como fenildimetilsilo como grupo protector de nitrógeno en W, y puede retirarse con fuentes de fluoruro tales como fluoruro de tetrabutilamonio. Finalmente, se acopla la amina libre al ácido A-C(O)OH utilizando condiciones de acoplamiento amina-ácido estándar tales como las utilizadas para unir el grupo W o como se muestran a continuación para la formación de amida en las posiciones R_1 - R_4 , proporcionando el compuesto 16.

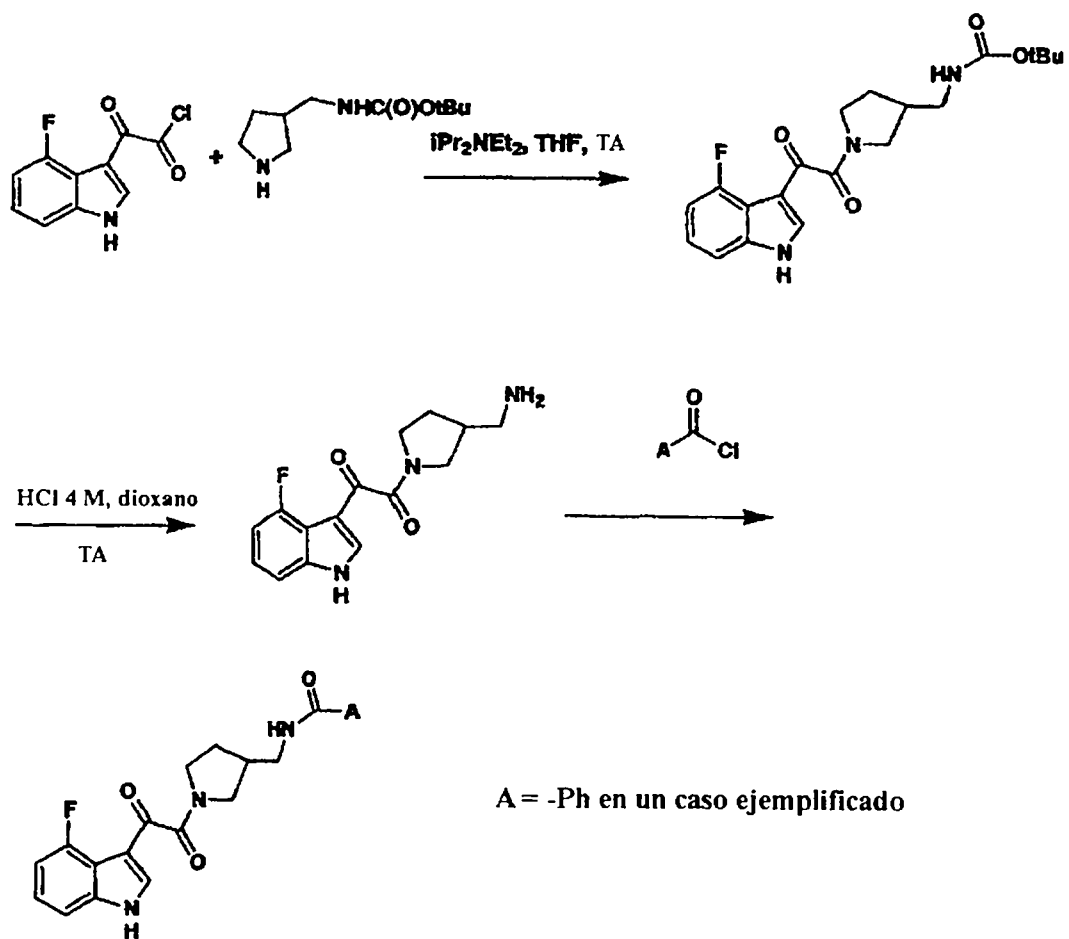
El esquema 12 es un procedimiento preferido para preparar HW-C(O)-A. Los detalles específicos están incluidos en la sección experimental. Se describen ejemplos adicionales de la preparación de 3-amino- y 3-aminometilpirrolidinas en Patane y col., solicitud de patente PCT WO 98/57640. El esquema 13 exhibe una ruta específica para compuestos Q de la invención en la que Q es un indol con un dicarbonilo en la posición 3 y W es una aminometilpirrolidina unida a Q a través de la amina primaria. Está incluido en la parte experimental un procedimiento específico en el que A es fenilo. Q podría ser también indoles y azaindoles alternativos y A otros sustituyentes según fuera necesario para preparar compuestos de la invención. El esquema 14 describe una secuencia similar, excepto porque la aminometilpirrolidina W está unida al dicarbonilo a través del nitrógeno de anillo secundario y A es -O-*tert*-Bu. Como se muestra, la retirada ácida del grupo *tert*-butoxicarbonilo proporciona una amina primaria libre o clorhidrato de amina que puede hacerse reaccionar con cloruros o cloroformatos de acilo, proporcionando compuestos adicionales de la invención con diversos grupos A. Se describe con detalle en la sección experimental el ejemplo en el que A es fenilo. El esquema 15 describe una química similar, pero muestra cómo la posición 7 del indol puede funcionalizarse con un aldehído, ácido carboxílico o carboxamida de metilo. Esta secuencia se describe también en la sección experimental. Un químico experto en la materia puede reconocer cómo podría utilizarse esta química en otros ejemplos en los que se modifican Q, W y A.

Esquema 12

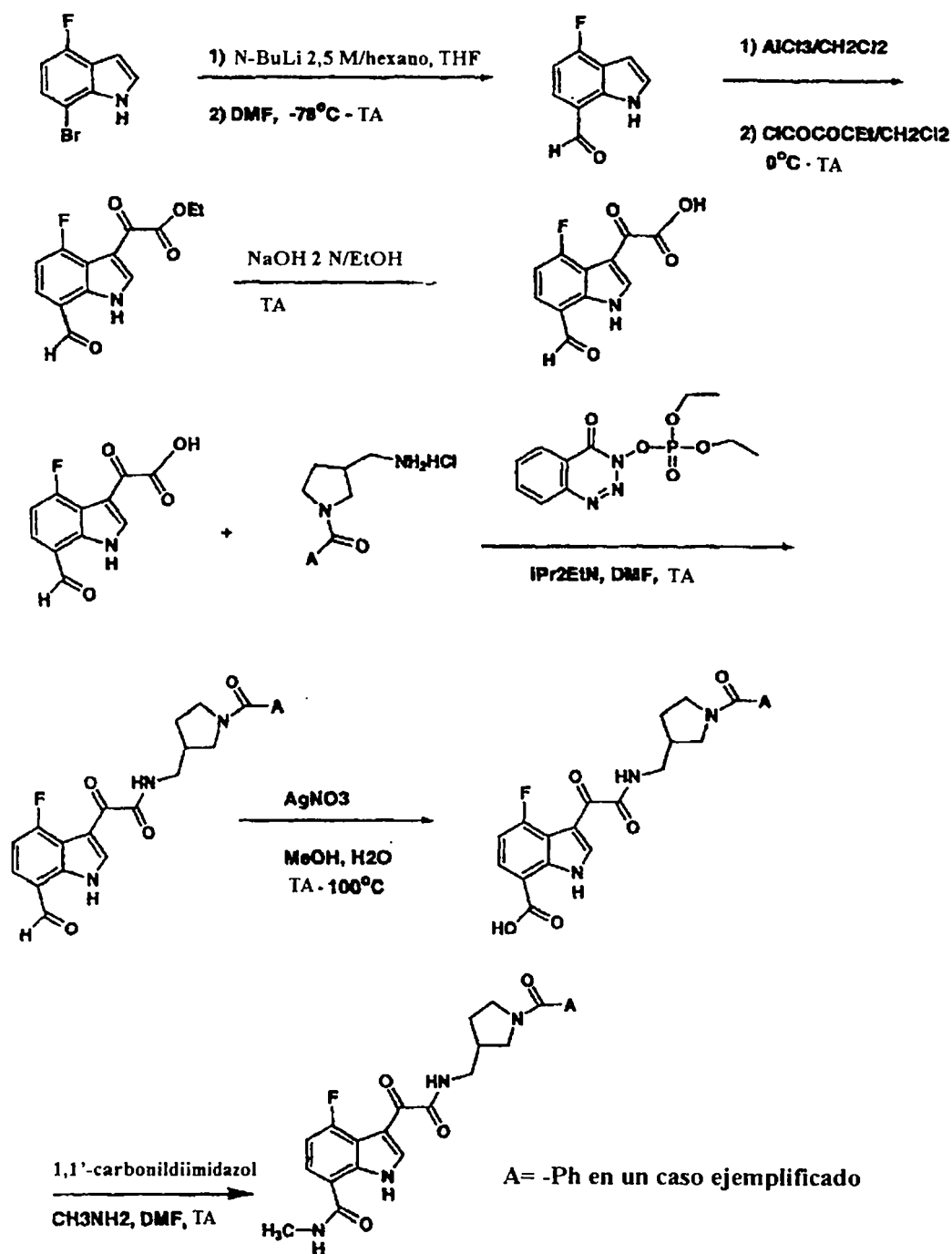


Esquema 13





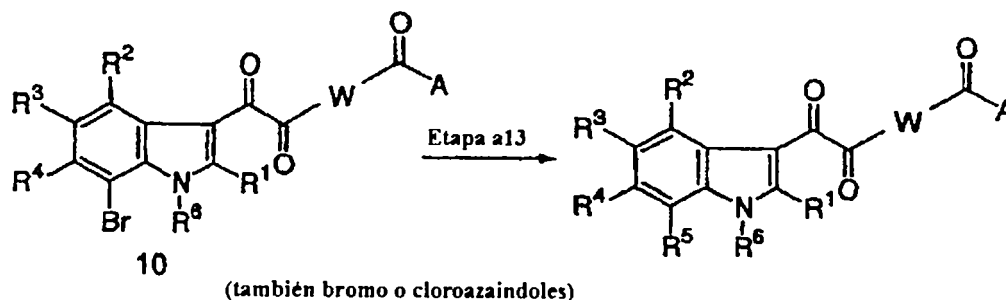
Esquema 15



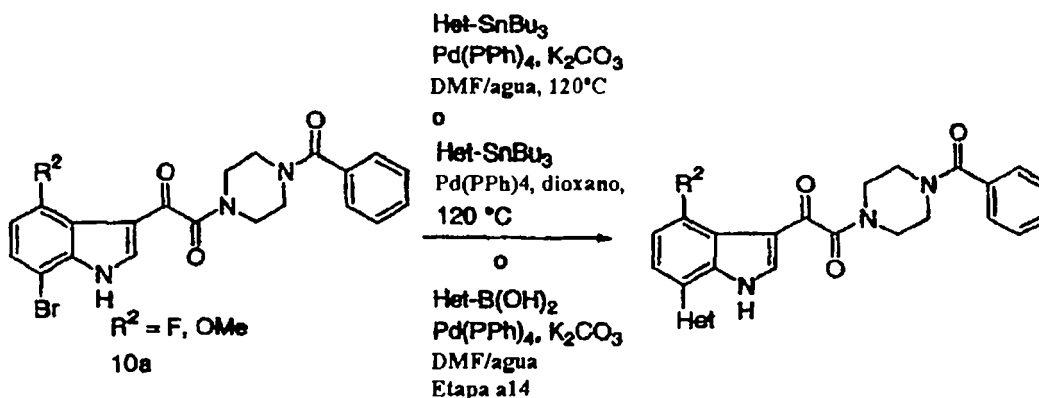
Como se muestra a continuación en el esquema 6, etapa a13, los indoles sustituidos adecuados tales como el intermedio bromoindol 10 pueden experimentar acoplamientos mediados por metal con grupos arilo, heterociclos o estannanos de vinilo, proporcionando compuestos de fórmula I en la que R⁵ es arilo, heteroarilo o heteroalíciclo, por ejemplo. Los intermedios bromoindol 10 (o triflatos o yoduros de indol) pueden experimentar acoplamiento de tipo Stille con heteroarilestannanos como se muestra en el esquema 17, etapa a14. Las condiciones para esta reacción son bien conocidas en la técnica y las referencias 72-74, así como la referencia 91, proporcionan numerosas condiciones además de los ejemplos específicos proporcionados en el esquema 17 y en las realizaciones específicas. Puede reconocerse que un indolestannano podría acoplarse también a un heterociclo o haluro o triflato de arilo, formando compuestos de fórmula I. Podrían emplearse también el acoplamiento de Suzuki (referencia 71) entre el intermedio

bromo 10 y un borato adecuado, y están incluidos en esta solicitud algunos ejemplos específicos. Pueden tener utilidad otras condiciones de Suzuki, asociados y grupos salientes. Los acoplamientos de Suzuki entre intermedios cloro son también factibles. Si las condiciones estándar no funcionan, pueden emplearse catalizadores y condiciones especializados. Son conocidos en la técnica procedimientos que describen catalizadores que son útiles para acoplar boratos con cloruros de arilo y heteroarilo (referencia 100a-g). El borato podría formarse también en el indol y después someterse a condiciones de acoplamiento de Suzuki. Pueden utilizarse las mismas metodologías de acoplamiento en el caso en que Q incluya azaindoles en lugar de indoles.

Esquema 16



Esquema 17



Química

Se registraron todos los datos de cromatografía líquida (CL) en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS utilizando un detector SPD-10AV UV-Vis, determinándose los datos de espectrometría de masas (EM) utilizando un Micromass Platform para CL en modo de electropulverización.

Procedimiento de CL/EM (concretamente, identificación de compuesto)

Nota: Se utiliza la columna A en la preparación de intermedios o ejemplos a menos que se indique otra cosa

Columna A: columna YMC ODS-A S7, 3,0 x 50 mm

Columna B: columna PHX-LUNA C18, 4,6 x 30 mm

Columna C: columna XTERRA ms C18, 4,6 x 30 mm

ES 2 295 569 T3

Columna D: columna YMC ODS-A C18, 4,6 x 30 mm

Columna E: columna YMC ODS-A C18, 4,6 x 33 mm

Columna F: columna YMC C18 S5, 4,6 x 50 mm

Columna G: columna XTERRA C18 S7, 3,0 x 50 mm

Gradiente: 100% de disolvente A/0% de disolvente B a 0% de disolvente A/100% de disolvente, t_R en min

Tiempo de gradiente: 2 minutos

Tiempo de mantenimiento: 1 minuto

Flujo: 5 ml/min

Longitud de onda del detector: 220 nm

Disolvente A: 10% de MeOH/90% de H₂O/0,1% de ácido trifluoroacético

Disolvente B: 10% de H₂O/90% de MeOH/0,1% de ácido trifluoroacético

Se diluyeron los compuestos purificados mediante HPLC preparativa en MeOH (1,2 ml) y se purificaron utilizando los siguientes procedimientos en un sistema de HPLC preparativa automatizado Shimadzu LC-10A o en un sistema de HPLC preparativa automatizado Shimadzu LC-8A con detector de longitud de onda (SPD-10AV UV-VIS) y sistemas disolventes (A y B) iguales que anteriormente.

Procedimiento de HLC preparativa (concretamente, purificación de compuesto)

Procedimiento de purificación: gradiente inicial (40% de B, 60% de A) pendiente hasta el gradiente final (100% de B, 0% de A) durante 20 minutos, mantenido durante 3 minutos (100% de B, 0% de A).

Disolvente A: 10% de MeOH/90% de H₂O/0,1% de ácido trifluoroacético

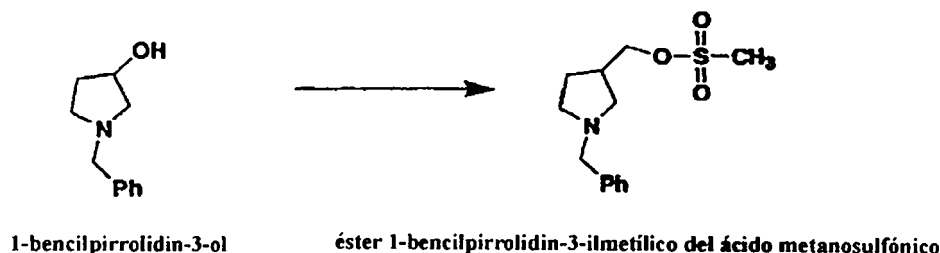
Disolvente B: 10% de H₂O/90% de MeOH/0,1% de ácido trifluoroacético

Columna: columna YMC C18 S5, 20 x 100 mm

Longitud de onda del detector: 220 nm

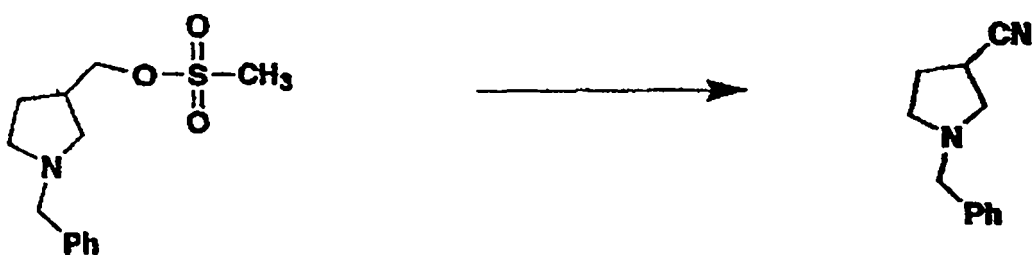
Intermedio 1

Éster 1-bencilpirrolidin-3-ilmetílico del ácido metanosulfónico



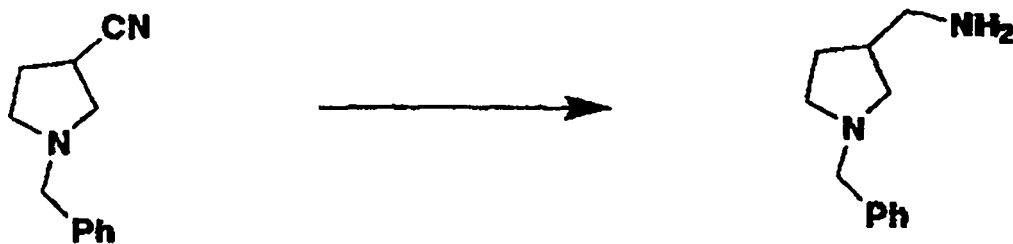
Se llevó a cabo esta transformación mediante el procedimiento de J.L. Marco y col., referencia 96. Se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (0,10 mol, 7,8 ml) a una disolución de 1-bencilpirrolidin-3-ol racémico (0,085 mol, 15 g) en 150 ml de diclorometano, que se agitó en atmósfera de nitrógeno a una temperatura de -20°C. Se agitó la reacción durante 1,5 h adicionales después de completar la adición. Se vertió la reacción en un embudo separador que contenía diclorometano adicional y se lavó con cinco porciones de 30 ml de bicarbonato de sodio saturado acuoso. Se lavó la fase orgánica con una porción de agua y después una porción de NaCl ac. saturado. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío, proporcionando 22,75 g de mesilato en bruto, que se utilizó directamente después de la caracterización mediante RMN de protón y CL/EM.

Intermedio 2

1-Bencilpirrolidin-3-carbonitrilo**1-bencilpirrolidin-3-carbonitrilo**

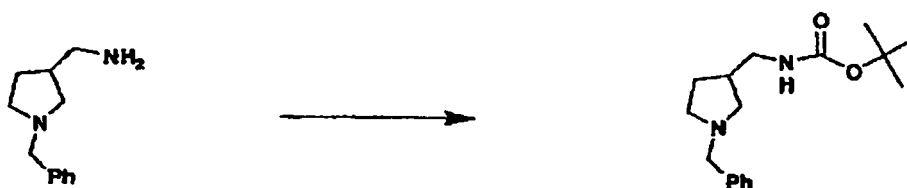
Se llevó a cabo esta transformación utilizando el procedimiento descrito en C. Thomas y col., referencia 97. Se agitaron el mesilato de 1-bencilpirrolidin-3-ol racémico (0,039 mg, 10 g) preparado como se describe anteriormente, cianuro de sodio (0,24 mol, 15 g) y cianuro de tetrabutilamonio (10 g, 0,037 mol) en 75 ml de DMSO a 80-85°C durante 16 h. Se repartió la mezcla de reacción entre dietiléter y bicarbonato de sodio ac. sat. Se extrajo la fase acuosa dos veces con éter y se lavó sucesivamente la fase orgánica combinada con bicarbonato de sodio, agua y NaCl ac. sat. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, utilizando un gradiente de 20 a 30% de acetato de etilo en hexano, proporcionando 5,5 g del producto deseado.

Intermedio 3

C-(1-Bencilpirrolidin-3-il)metilamina**C-(1-bencilpirrolidin-3-il)metilamina**

Se llevó a cabo esta reacción según el procedimiento de M.R. Pavía y col., referencia 98. Se disolvió el nitrilo (0,03 mol, 5,5 g) en THF y se enfrió a 0°C. Se añadió hidruro de litio y aluminio (0,03 mol, 1,14 g) a la disolución en una porción. Después de finalizada la adición, se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se filtró la reacción y se concentró el filtrado a vacío, proporcionando el producto en bruto que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

Intermedio 4

Éster terc-butílico del ácido (1-bencilpirrolidin-3-ilmetil)carbámico**C-(1-bencilpirrolidin-3-il)metilamina****éster terc-butílico del ácido
(1-bencilpirrolidin-3-ilmetil)carbámico**

ES 2 295 569 T3

Se agitó una mezcla de amina en bruto (0,028 mol, 5,3 g), trietilamina (0,034 mol, 4,7 ml) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,034 mol, 7,4 g) en diclorometano a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluyó la reacción con diclorometano y después se lavó con agua y después NaCl ac. sat. Se secó el extracto orgánico sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice proporcionó 4,2 g del carbamato deseado. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): 7,32-7,30 (m, 5H), 3,59-3,58 (m, 2H), 3,17-3,02 (m, 2H), 2,73-2,28 (m, 5H), 2,04-1,90 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

Intermedio 5

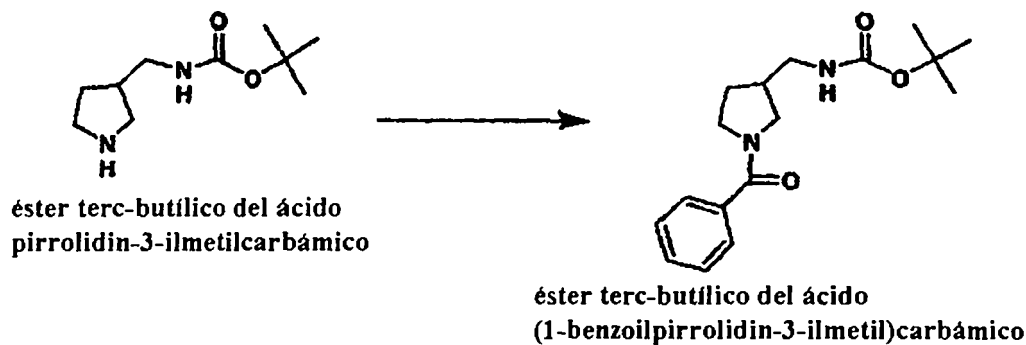
Éster terc-butílico del ácido pirrolidin-3-ilmetilcarbámico



Se agitaron la bencilamina (4,2 g) y 2,1 g de Pd/C al 10% en metanol bajo 344,7 kPa de hidrógeno en un aparato Parr durante 20 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró a vacío, proporcionando un residuo que se utilizó directamente sin purificación adicional. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): 3,15-1,82 (m, 8H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

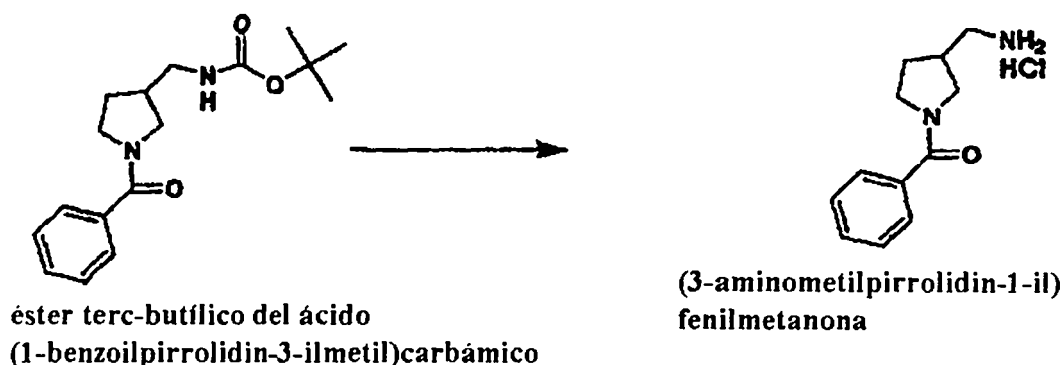
Intermedio 6

Éster terc-butílico del ácido (1-benzoilpirrolidin-3-ilmetil)carbámico



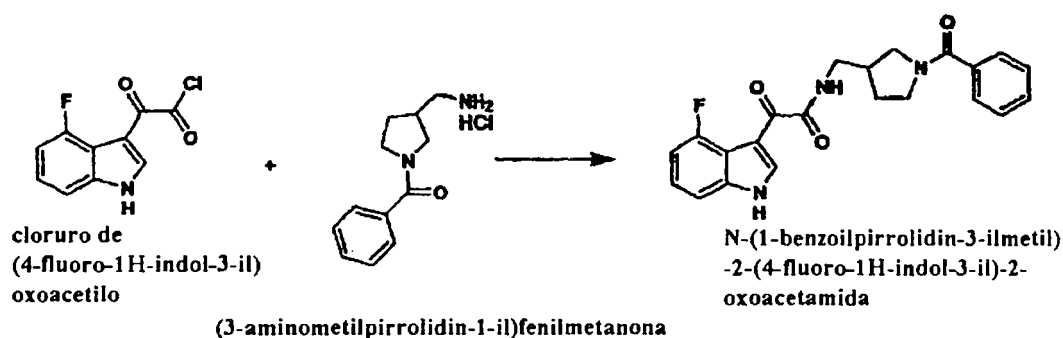
Se disolvió la amina (14,65 mmol, 2,93 g) en diclorometano y se trató con DMAP (14,65 mmol, 1,79 g), EDC (14,65 mmol, 2,80 g) y después ácido benzoico (13,18 mmol, 0,9 eq). Se agitó la reacción durante 16 h a temperatura ambiente y después se diluyó con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con agua y NaCl ac. sat. y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró la disolución y se concentró a vacío, proporcionando un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, proporcionando 3,06 g de la benzamida deseada. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): 7,55-7,34 (m, 5H), 3,80-3,10 (m, 6H), 2,55-1,58 (m, 3H), 1,40 (s, 9H).

Intermedio 7

(3-Aminometilpirrolidin-1-il)fenilmetanona

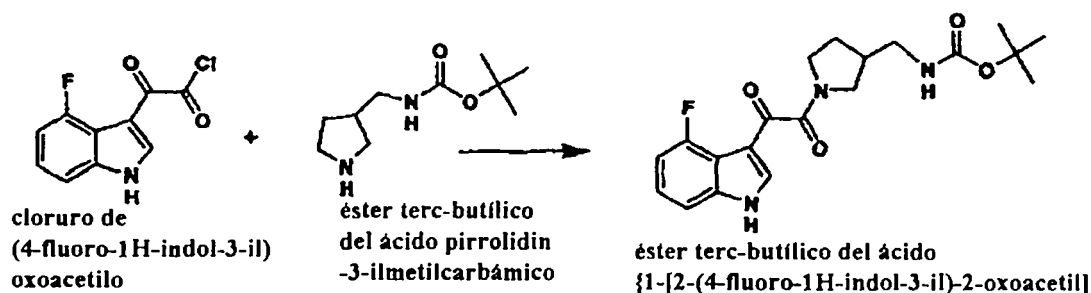
20 Se agitó el carbamato en 20 ml de HCl 4 N en dioxano durante 20 h. Se concentró la mezcla de reacción en un rotavapor y se secó a vacío, proporcionando la sal clorhidrato que se utilizó directamente sin purificación adicional.

Ejemplo 1

N-(1-Benzoilpirrolidin-3-ilmetil)-2-(4-fluoro-1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida

45 Se añadió el cloruro de ácido (1 mmol, 225 mg) a una disolución del clorhidrato de amina (1 mmol, 240 mg) y diisopropiletilamina (10 mmol, 1,74 ml) en 5 ml de THF anhidro en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la reacción durante 16 h a temperatura ambiente y después se vertió en acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y después NaCl ac. sat., y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y concentración a vacío proporcionaron un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, proporcionando 208 mg de la *N*-(1-benzoilpirrolidin-3-ilmetil)-2-(4-fluoro-1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida deseada. RMN-¹H (500 MHz, CD₃OD): 8,69 (s), 8,56 (s, 1H), 7,55-7,40 (m, 5H), 7,31-7,20 (m, 2H), 6,96-6,87 (m, 1H), 3,81-3,29 (m, 6H), 2,70-1,73 (m, 3H). CL/EM (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 394, t_R = 1,06.

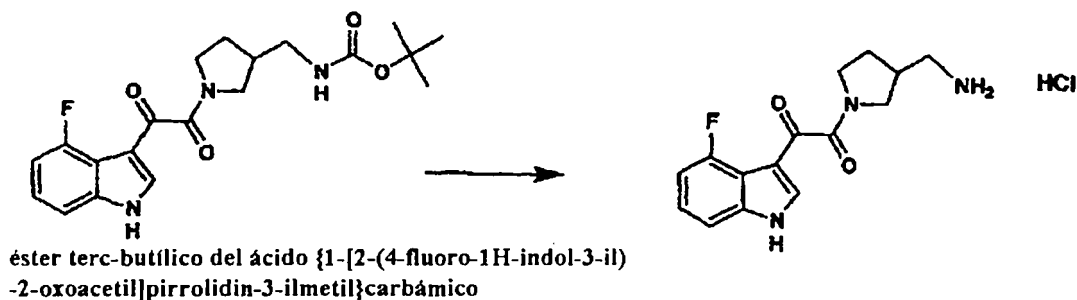
Ejemplo 2

Éster terc-butílico del ácido {1-[2-(4-fluoro-1H-indol-3-il)-2-oxoacetil]pirrolidin-3-ilmetil}carbámico

Se añadió el cloruro de ácido (2 mmol, 453 mg) a una disolución del clorhidrato de amina (2 mmol, 400 mg) y diisopropiletilamina (4 mmol, 0,7 mol) en 12 ml de THF anhidro en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la reacción durante 18 h a temperatura ambiente y después se vertió en acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y después NaCl ac. sat., y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y concentración a vacío proporcionaron un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, proporcionando 475 mg del éster *terc*-butílico del ácido 3-[[2-(4-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-oxoacetilamino]metil]pirrolidin-1-carboxílico deseado.

RMN-¹H (500 MHz, CD₃OD): 8,17 (s, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H), 6,97-6,93 (m, 1H), 3,73-3,04 (m, 6H), 2,46-2,43 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,74-1,73 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

Intermedio 8



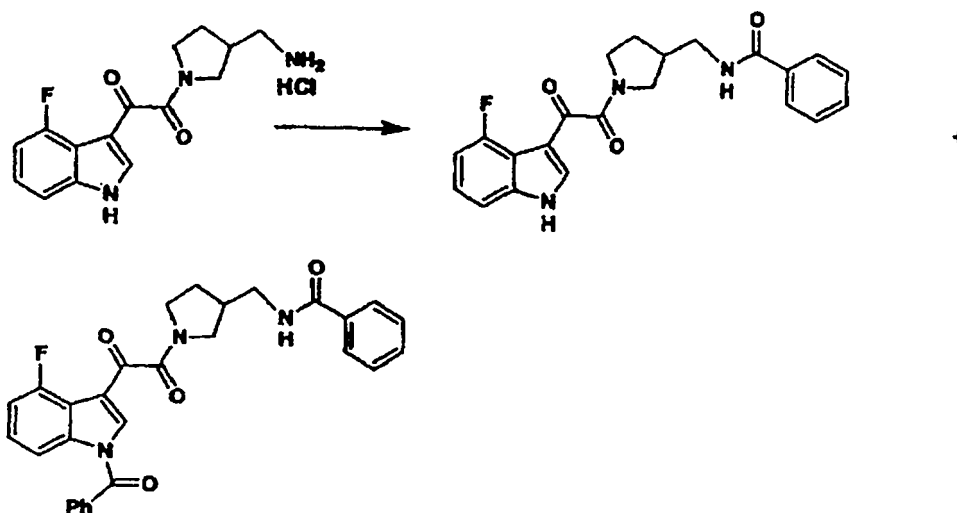
Se agitó el carbamato en 15 ml de HCl 4 N en dioxano durante 20 h. Se concentró la mezcla de reacción en un rotavapor y se secó a vacío, proporcionando la sal clorhidrato que se utilizó directamente sin purificación adicional.

Ejemplo 3

N-{1-[2-(4-Fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-oxoacetil]pirrolidin-3-ilmetil}benzamida y

Ejemplo 4

N-{1-[2-(1-Benzoil-4-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-oxoacetil]-pirrolidin-3-ilmetil}benzamida



Se añadieron cloruro de benzoilo (0,46 mmol, 54 μ l) y después diisopropiletilamina (0,92 mmol, 0,16 ml) a una disolución agitada de clorhidrato de amina (0,46 mmol, 150 mg) en 5 ml de THF en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se agitó la reacción durante 18 h y después se retiró el THF a vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó con agua y después NaCl ac. sat. Se secó el extracto orgánico, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida hasta el producto deseado del ejemplo 3:

RMN-¹H (500 MHz, CD₃OD): 8,18 (s), 8,14 (s, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,54-7,24 (m, 5H), 6,97-6,90 (m, 1H), 3,80-3,29 (m, 6H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 1H), 1,87-1,81 (m, 1H).

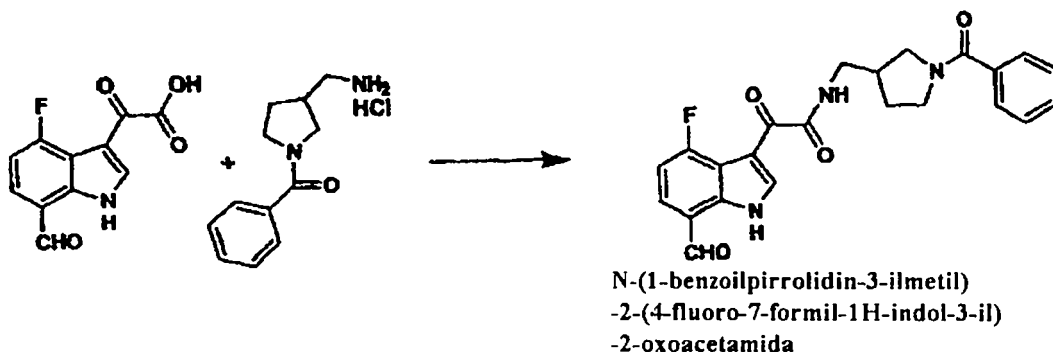
CL/EM: (ES+): m/z (M+H)⁺ = 394, t_R = 1,74,

y el producto bisbencilado del ejemplo 4 que resultó de una segunda bencilación del nitrógeno de indol:

CL/EM: (ES+): m/z (M+H)⁺ = 498, t_R = 1,46.

Ejemplo 5

N-(1-Benzoilpirrolidin-3-ilmetil)-2-(4-fluoro-7-formil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida

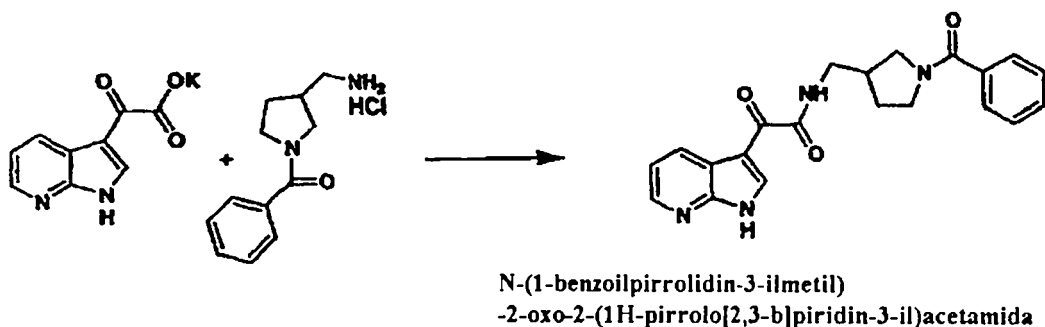


Se añadió DEPBT (2,13 mmol, 514 mg) a una disolución agitada del ácido de aldehído (preparado como se describe en el documento WO 00/76521, 2,13 mmol, 500 mg), clorhidrato de amina (2,13 mmol, 514 mg) y diisopropiletilamina (4,26 mmol, 0,74 ml) en 5 ml de DMF a temperatura ambiente. Se agitó la reacción durante 16 h y después se retiró la DMF a vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se añadió agua. Después de la separación, se reextrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando el producto deseado. RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD): 10,06 (s, 1H), 8,79 (s), 8,72 (s, 1H), 7,89-7,84 (m, 1H), 7,53-7,40 (m, 5H), 7,15-7,06 (m, 1H), 3,81-3,29 (m, 6H), 2,68-2,51 (m, 1H), 2,17-2,00 (m, 1H), 1,87-1,72 (m, 1H).

CL/EM (ES+): m/z = (M+H)⁺ = 422; t_R = 1,29.

Ejemplo 6

N-(1-Benzoilpirrolidin-3-ilmetil)-2-oxo-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)acetamida



Se añadió DEPBT (1,32 mmol, 395 mg) a una disolución agitada de la sal de potasio (preparada como se describe en el documento WO 01/62255, 1,32 mmol, 300 mg), clorhidrato de amina (1,32 mmol, 318 mg) y diisopropiletilamina (2,64 mmol, 0,46 ml) en 3 ml de DMF a temperatura ambiente. Se agitó la reacción durante 16 h y después se retiró la DMF a vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se añadió agua. Después de la separación, se reextrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con NaCl ac. sat., se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice, proporcionando 268 mg del producto deseado.

ES 2 295 569 T3

RMN-¹H (500 MHz, CD₃OD): 8,92-8,89 (m), 8,81-8,79 (m, 1H), 8,68-8,60 (m, 1H), 8,34-8,32 (m, 1H), 7,54-7,43 (m, 5H), 7,33-7,26 (m, 1H), 3,96-3,26 (m, 6H), 2,66-2,52 (m, 1H), 2,16-2,05 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 1H).

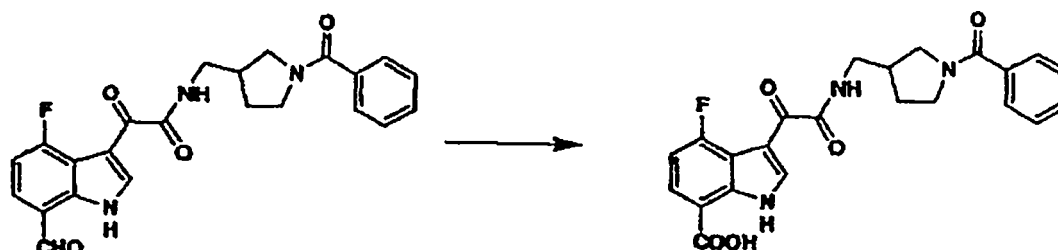
CL/EM: (ES+) m/z (M+H)⁺ = 377, t_R = 1,18.

5

Ejemplo 7

Ácido 3-(1-benzoilpirrolidin-3-ilmetil)aminoxalil)-4-fluoro-1H-indol-7-carboxílico

10



Ácido 3-(1-benzoilpirrolidin-3-ilmetil)aminoxalil)-4-fluoro-1H-indol-7-carboxílico

25

Se disolvió nitrato de plata (AgNO₃, 1,48 mmol, 252 mg) en 2 ml de agua. Se añadió una disolución de NaOH (2,96 mmol, 118 mg) en 2 ml de metanol, se añadieron 2 ml de agua a la disolución de nitrato de plata, y se formó un precipitado marrón. Se añadió el aldehído (0,74 mmol, 313 mg) a la disolución/precipitado en una porción. Se calentó la reacción a 90°C y se agitó durante 15 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró la reacción a través de Celite utilizando lavados de acetato de etilo. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo. Se acidificó la fase acuosa con HCl 2 N aproximadamente a pH 2. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, proporcionando el ácido deseado. RMN-¹H (500 MHz, CD₃OD): 8,79 (s), 8,70 (s, 1H), 8,05-7,92 (m, 1H), 7,53-7,44 (m, 5H), 7,05-6,93 (m, 1H), 3,78-3,26 (m, 6H), 2,66-2,53 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 1H), 1,84-1,75 (m, 1H).

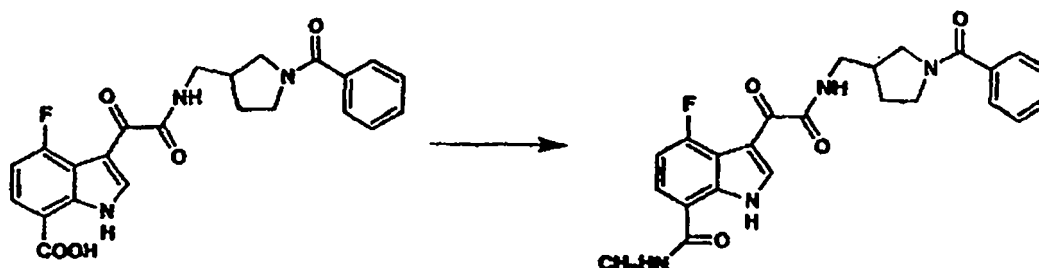
35

CL/EM (ES+): m/z (M+H)⁺ = 438; t_R = 1,33.

Ejemplo 8

40

Metilamida del ácido 3-(1-benzoilpirrolidin-3-ilmetil)aminoxalil)-4-fluoro-1H-indol-7-carboxílico



metilamida del ácido 3-(1-benzoilpirrolidin-3-ilmetil)aminoxalil)-4-fluoro-1H-indol-7-carboxílico

55

Se disolvió el ácido (19 mg, 1 eq) en 1 ml de DMF y se añadieron 1,5 eq de 1,1-carbonildiimidazol. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 15 min y después se añadieron 4 eq (0,1 ml) de metilamina 2 N en THF. Se agitó la reacción durante toda la noche y después se retiró la DMF a vacío. Se purificó por cromatografía el residuo, proporcionando 12 mg de la metilamida deseada.

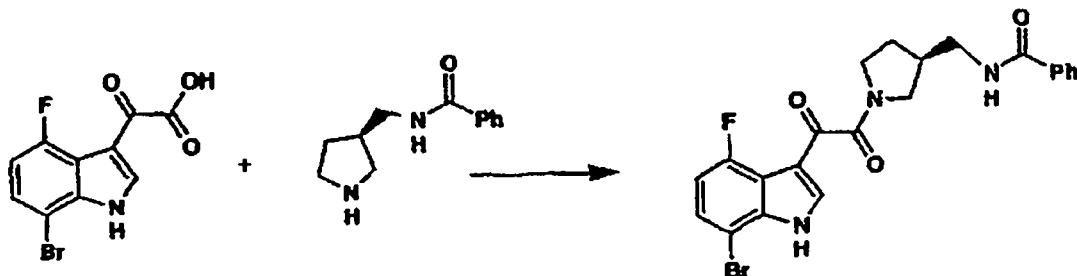
60

CL/EM: (ES+): m/z (M+H)⁺ = 451; t_R = 1,26.

65

Ejemplo 9

N-{1-[2-(7-Bromo-4-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-oxoacetil]pirrolidin-3-ilmetil}benzamida



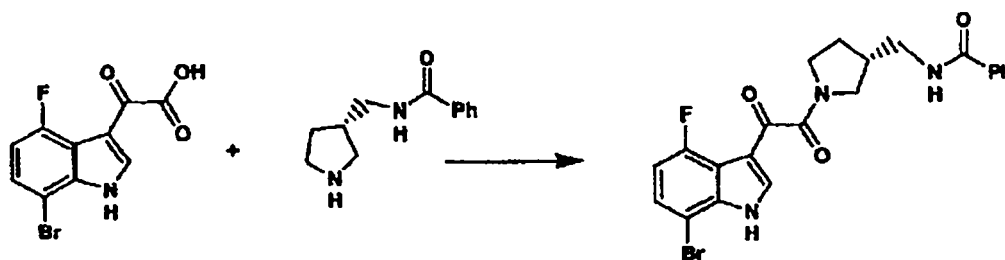
***N*-{1-[2-(7-bromo-4-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-oxoacetil]pirrolidin-3-ilmetil}benzamida**

Se disolvieron el cetoácido (0,97 mmol, 280 mg), la amina (0,97 mmol, 200 mg), diisopropiletilamina (0,34 ml) y DEPBT (0,97 mmol, 292 mg) en 2 ml de DMF seca en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la reacción durante 36 h a temperatura ambiente y después se vertió en 10 ml de acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con dos porciones de 10 ml de agua y después se retroextrajo la fase acuosa con 10 ml de AcOEt. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y concentración a vacío proporcionaron un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, utilizando gradientes de 50 a 100% de AcOEt:hexano, después 2 a 5% de MeOH/AcOEt, proporcionando 29 mg de la amida deseada en forma de un sólido marrón claro. RMN-¹H (500 MHz, CD₃OD): 8,43 (s), 8,38 (s, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,69-7,34 (m, 4H), 4,13-1,20 (m, 9H).

CL/EM: (ES+): m/z (M+H)⁺ = 475; t_R = 1,27.

Ejemplo 10

N-{1-[2-(7-Bromo-4-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-oxoacetil]pirrolidin-3-ilmetil}benzamida



***N*-{1-[2-(7-bromo-4-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-oxoacetil]pirrolidin-3-ilmetil}benzamida**

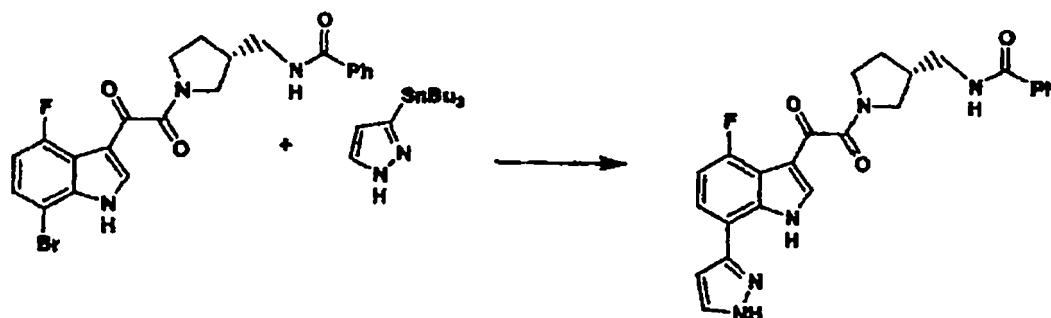
Se disolvieron el cetoácido (0,97 ml, 280 mg), la amina (0,97 mmol, 200 mg), diisopropiletilamina (0,34 ml) y DEPBT (0,97 mmol, 292 mg) en 2 ml de DMF seca en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la reacción durante 36 h a temperatura ambiente y después se vertió en 10 ml de acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con dos porciones de 10 ml de agua y después se retroextrajo la fase acuosa con 10 ml de AcOEt. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y concentración a vacío proporcionaron un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando gradientes de 50 a 100% de AcOEt:hexano, después 2 a 5% de MeOH/AcOEt, proporcionando 108 mg de la amida deseada en forma de un sólido amarillo.

RMN-¹H (500 MHz, CD₃OD): 8,43 (s), 8,39 (s, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,69-7,66 (m, H), 7,54-7,35 (m, 3H), 4,13-1,21 (m, 9H).

CL/EM: (ES+): m/z (M+H)⁺ = 475; t_R = 1,19, 1,27.

Ejemplo 11

N-(1-{2-[4-Fluoro-7-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetil}pirrolidin-3-ilmetil)benzamida



N-(1-{2-[4-fluoro-7-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetil}pirrolidin-3-ilmetil)benzamida

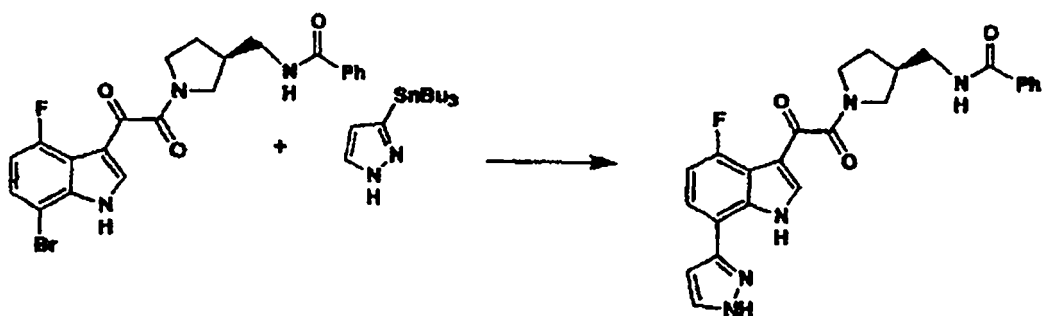
Se disolvieron el bromuro (0,12 mmol, 59 mg), el estannano de pirazol (0,24 mmol, 86 mg) y tetraquitrifenilfosfinopaladio (0,012 mmol, 14 mg) en 0,5 ml de dioxano seco, y se calentó en un tubo sellado a 140 a 145°C durante 17 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró la reacción a través de papel de filtro y se concentró el filtrado mediante rotavapor. Se disolvió el residuo en 2 ml de MeOH y se purificó utilizando cromatografía en capa fina preparativa, proporcionando 12,6 mg del pirazol deseado en forma de un sólido amarillo claro.

RMN-¹H (500 MHz, CD₃OD): 8,62-8,57 (m, 1H), 8,32-8,30 (m, 1H), 7,92-7,15 (m, 10H), 4,05-1,82 (m, 9H).

CL/EM: (ES+): m/z (M+H)⁺ = 475; t_R = 1,01, 1,10.

Ejemplo 12

N-(1-{2-[4-Fluoro-7-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetil}pirrolidin-3-ilmetil)benzamida



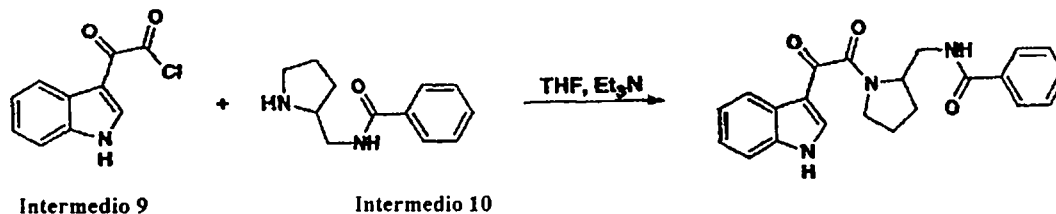
N-(1-{2-[4-fluoro-7-(1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetil}pirrolidin-3-ilmetil)benzamida

Se disolvieron el bromuro (0,046 mmol, 22 mg), el estannano de pirazol (0,092 mmol, 33 mg) y tetraquitrifenilfosfinopaladio (10 mg) en 0,5 ml de dioxano seco, y se calentó en un tubo sellado a 140 a 145°C durante 17 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró la reacción a través de papel de filtro y se concentró el filtrado mediante rotavapor. Se disolvió el residuo en 2 ml de MeOH y se purificó utilizando cromatografía en capa fina preparativa, proporcionando 4,8 mg del pirazol deseado en forma de un sólido amarillo claro.

RMN-¹H (500 MHz, CD₃OD): 8,60-8,54 (m, 1H), 8,29-8,28 (m, 1H), 7,91-7,15 (m, 10H), 4,06-1,80 (m, 9H).

CL/EM: (ES+): m/z (M+H)⁺ = 475; t_R = 1,01, 1,10.

Ejemplo 13

2-(*N*-Benzoilaminoetil)-1-[(indol-3-il)-2-oxoacetil]pirrolidina*Preparación del compuesto C, 2-(N-benzoilaminoetil)-1-[(indol-3-il)-2-oxoacetil]pirrolidina*

Se añadió trietilamina (1 ml) a una disolución de cloruro de indol-3-glioxililo, intermedio 9 (50 mg, adquirido en Lancaster), e intermedio 10, 2-(*N*-benzoilaminoetil)pirrolidina (49 mg, Wang y col., *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 6745-6747) en THF (5 ml). Después de agitar la reacción durante 10 horas, se retiraron los disolventes a vacío, proporcionando un residuo que se purificó utilizando un sistema de HPLC preparativa automatizado Shimadzu, proporcionando 2-(*N*-benzoilaminoetil)-1-[(indol-3-il)-2-oxoacetil]pirrolidina (20 mg)

% de partida= 0.

% final= 100

Tiempo de gradiente= 2 minutos

Caudal= 5 ml/min

Longitud de onda= 220

Columna: XTERRA ms C18, 4,6 x 30 mm

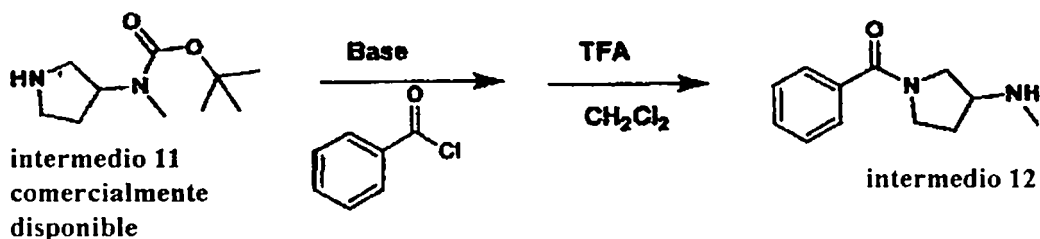
Fr= 1,57 minutos

EM (M+H) para C₂₂H₂₂N₃O₃

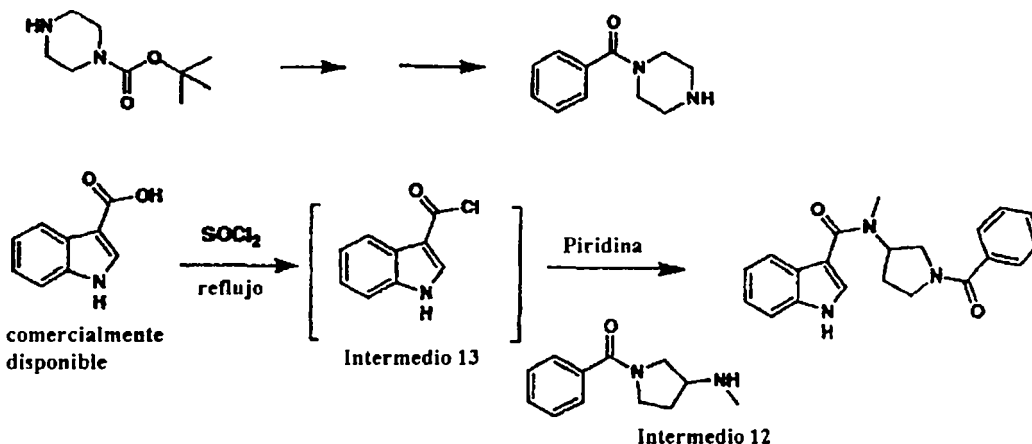
Calc.= 376,17

Obs.= 376,23.

Ejemplo 14

(1-Benzoilpirrolidin-3-il)metilamida del ácido 1*H*-indol-3-carboxílico

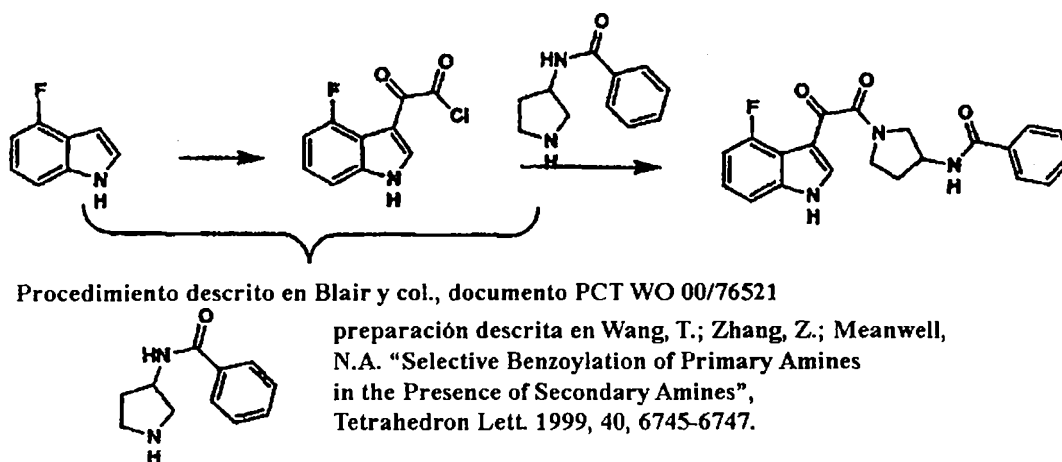
El procedimiento es el mismo que el siguiente, que se describió en Blair y col., documento PCT WO 00/76521.



Se disolvió ácido indol-3-carboxílico (2,0 g) en 5 ml de SOCl₂. Se calentó la mezcla de reflujo durante 30 minutos. La retirada del exceso de SOCl₂ a vacío proporcionó el intermedio 9, cloruro de indol-3-carbonilo, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se agitó una mezcla de cloruro de indol-3-carbonilo, intermedio 9 (50 mg), *N*-benzoil-3-metilaminopirrolidina, intermedio 10 (57 mg), y piridina (44 mg) en THF (5 ml) a temperatura ambiente durante 10 horas. Se retiraron los disolventes a vacío y se purificó el residuo utilizando un sistema de HPLC preparativa automatizado Shimadzu, proporcionando 78 mg del compuesto del ejemplo 14, *N*-benzoil-3-[*N*-(indol-3-ilcarbonil)-*N*-metil]aminopirrolidina:

EM m/z: (M+H)⁺ calc. para C₂₁H₁₉FN₃O₃: 348,17; encontrado: 348,22. Tiempo de retención de HPLC: 1,40 minutos (columna A).



Biología

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

Se describen a continuación los materiales y procedimientos experimentales utilizados para obtener los resultados reseñados en las Tablas 1-2.

Células

- *Producción de virus*: línea celular de riñón embrionario humano, 293, propagada en medio Dulbecco modificado por Eagle (Life Technologies, Gaithersburg, MD) que contiene 10% de suero fetal bovino (SFB, Sigma, St. Louis, MO).

- **Infección vírica:** se propagó la línea celular epitelial humana, HeLa, que expresa los receptores CD4 y CCR5 de VIH-1, en medio Dulbecco modificado por Eagle (Life Technologies, Gaithersburg, MD) que contiene 10% de suero fetal bovino (SFB, Sigma, St. Louis, MO) y suplementado con 0,2 mg/ml de genecina (Life Technologies, Gaithersburg, MD) y 0,4 mg/ml de zeocina (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Se produjo un virus informador infeccioso de un ciclo cotransfectando células de riñón embrionario humano 293 con un vector de expresión de ADN de cubierta de VIH-1 y un ADNc provírico que contiene una mutación de delección de cubierta y el gen informador de luciferasa insertado en lugar de las secuencias nef de VIH-1 (Chen y col., ref. 41). Se realizaron las transfecciones utilizando el reactivo LipofectAMINE PLUS como se describe por el fabricante (Life Technologies, Gaithersburg, MD).

Experimento

1. Se añadió el compuesto a células HeLa CD4 CCR5 sembradas en placas de 96 pocillos a una densidad celular de 1×10^3 células por pocillo en 100 μ l de medio Dulbecco modificado por Eagle que contiene 10% de suero fetal bovino a una concentración $<20 \mu$ M.

2. Se añadieron después 100 μ l de virus informador infeccioso en un ciclo en medio Dulbecco modificado por Eagle a las células sembradas y compuesto a una multiplicidad de infección (MOI) aproximada de 0,01, dando como resultado un volumen final de 200 μ l por pocillo y una concentración de compuesto final $<10 \mu$ M.

3. Se recogieron las muestras 72 h después de la infección.

4. Se controló la infección vírica midiendo la expresión de luciferasa a partir de ADN vírico en las células infectadas utilizando un kit de ensayo de gen informador de luciferasa (Roche Molecular Biochemicals, Indianápolis, IN). Se retiraron los sobrenadantes de células infectadas y se añadieron 50 μ l de medio Dulbecco modificado por Eagle (sin rojo fenol) y 50 μ l de reactivo de ensayo de luciferasa reconstituido como se describe por el fabricante (Roche Molecular Biochemicals, Indianápolis, IN) por pocillo. Se cuantificó después la actividad luciferasa midiendo la luminiscencia utilizando un contador de centelleo microbeta Wallac.

5. Se calculó la inhibición porcentual para cada compuesto cuantificando el nivel de expresión de luciferasa en células infectadas en presencia de cada compuesto como el porcentaje del observado para células infectadas en ausencia de compuesto, y restando dicho valor determinado de 100.

6. La CE_{50} proporciona un procedimiento para comparar la potencia antiviral de los compuestos de esta invención. Se calculó la concentración eficaz para un 50% de inhibición (CE_{50}) con el software de ajuste de curva de Microsoft Excel Xlfit. Para cada compuesto, se generaron curvas a partir de la inhibición porcentual calculada a 10 concentraciones diferentes utilizando un modelo logístico de 4 parámetros (modelo 205). Se muestran los datos de CE_{50} para los compuestos en las Tablas 2-4. La Tabla 1 es la clave para los datos de la Tabla 2.

Resultados

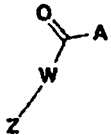
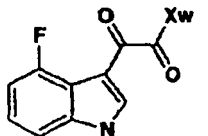
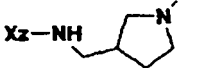
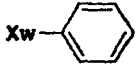
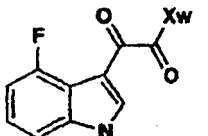
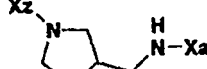
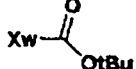
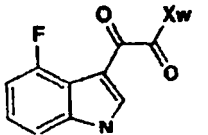
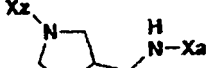
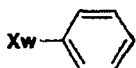
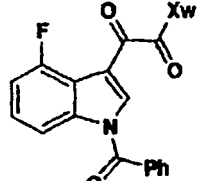
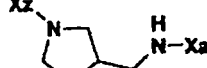
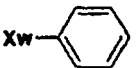
TABLA 1

Clave de datos biológicos para CE_{50}

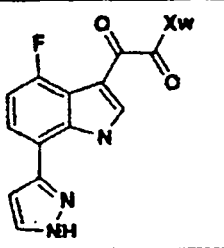
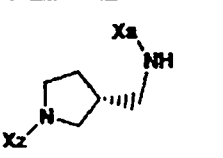
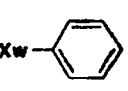
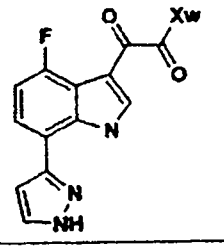
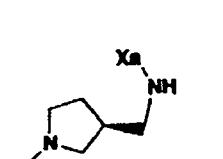
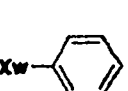
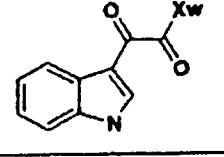
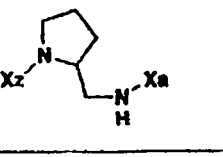
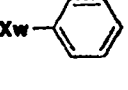
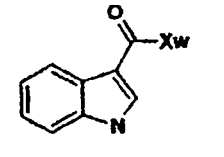
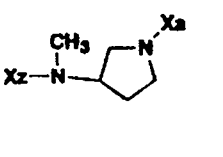
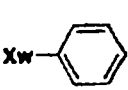
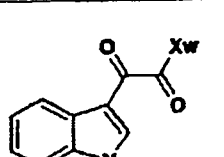
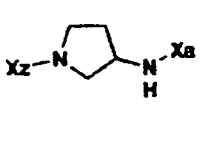
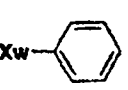
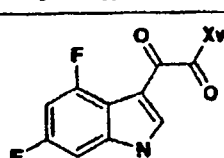
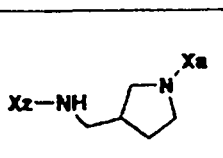
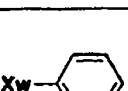
Compuestos* con $CE_{50} > 5 \mu$ M	Compuestos con $CE_{50} > 1 \mu$ M pero $< 5 \mu$ M	Compuestos con $CE_{50} > 50$ nM pero aún no ensayados a concentraciones superiores	Compuestos con $CE_{50} < 1 \mu$ M
Grupo C	Grupo B	Grupo A'	Grupo A
* Algunos de estos compuestos pueden haberse ensayado a una concentración menor de su CE_{50} , pero mostraron cierta capacidad de causar inhibición y por tanto deberían evaluarse a una concentración superior para determinar la CE_{50} exacta.			

En las Tablas 2-5, X₂, X₄, etc. indican el punto de unión.

TABLA 2

				
Ejemplos				
Entrada de tabla (número de ejemplo)	Z	W	A	Grupo de CE50 de la tabla 1
1 (ejemplo 1)				A
2 (ejemplo 2)				C
3 (ejemplo 3)				A
4 (ejemplo 4)				A

Ejemplos				
Entrada de tabla (número de ejemplo)	Z	W	A	Grupo de CE50 de la tabla 1
5 (ejemplo 5)				B
6 (ejemplo 6)				C
7 (ejemplo 7)				B
8 (ejemplo 8)				A
9 (ejemplo 9)				A
10 (ejemplo 10)				A

Ejemplos				
Entrada de tabla (número de ejemplo)	Z	W	A	Grupo de CE50 de la tabla 1
11 (ejemplo 11)				A
12 (ejemplo 12)				A
13 (ejemplo 13)				A
14 (ejemplo 14)				C
15 (ejemplo 15)				C
16 (ejemplo 16)				A'

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral (incluyendo inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intrasternal o técnicas de infusión), mediante pulverizador de inhalación o por vía rectal, en formulaciones de unidad de dosificación que contienen portadores, coadyuvantes y diluyentes convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables.

Por tanto, según la presente invención, se proporciona adicionalmente un procedimiento de tratamiento y una composición farmacéutica para tratar infecciones víricas tales como infección por VIH y SIDA. El tratamiento implica administrar a un paciente necesitado de dicho tratamiento una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéutico y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

La composición farmacéutica puede estar en forma de suspensiones o comprimidos administrables por vía oral; pulverizadores nasales; preparaciones inyectables estériles, por ejemplo, en forma de suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles o supositorios.

ES 2 295 569 T3

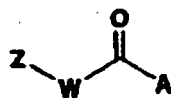
Cuando se administran por vía oral en forma de una suspensión, estas composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica, y pueden contener celulosa microcristalina para conferir volumen, ácido algínico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa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

Las disoluciones o suspensiones inyectables pueden formularse según la técnica conocida, utilizando diluyentes o disolventes adecuados no tóxicos parenteralmente aceptables tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, disolución de Ringer o disolución de cloruro de sodio isotónica, o agentes de dispersión o humectación y suspensión adecuados tales como aceites no volátiles insípidos estériles, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse por vía oral a seres humanos en un intervalo de dosificación de 1 a 100 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. Es un intervalo de dosificación preferido de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por vía oral en dosis divididas. Es otro intervalo de dosificación preferido de 1 a 20 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis y frecuencia de dosificación específicos para cualquier paciente particular puede variar, y dependerá de una serie 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 administración, la velocidad de excreción, la combinación de medicamentos, la gravedad de la afección particular y el hospedador que experimenta terapia.

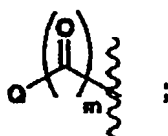
REIVINDICACIONES

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

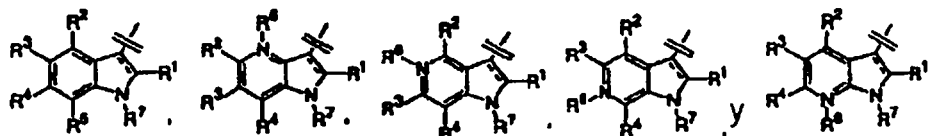


en la que

Z es



Q se selecciona del grupo constituido por:



R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, COOR^8 , XR^{57} y B;

m es 1 ó 2;

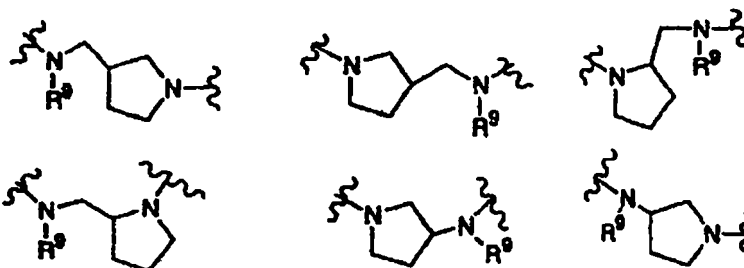
R^7 es $(\text{CH}_2)_n\text{R}^{44}$ en la que n es 0-6;

R^6 es O o no existe;

--- representa un enlace carbono-carbono o no existe;

A se selecciona del grupo constituido por alcoxi C_{1-6} , fenilo y D; en los que D se selecciona del grupo constituido por piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoimidazolilo y benzotiazolilo; en los que independientemente dichos fenilo y D están opcionalmente sustituidos con uno o dos de los mismos o diferentes amino, halógeno o trifluorometilo;

-W- es



B se selecciona del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{40}\text{R}^{41}$, fenilo y heteroarilo; en los que independientemente dichos alquilo C_{1-6} , fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres de los mismos o diferentes halógenos o con uno a tres de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados de F; F se selecciona del grupo constituido por alquilo C_{1-6} , fenilo, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , halógeno, bencilo, $-\text{NR}^{42}\text{C}(\text{O})$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{NR}^{42}\text{R}^{43}$, COOR^{54} y $-\text{CONR}^{42}$; en los que dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno a tres de los mismos o diferentes halógenos;

R^8 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R⁹ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y metilo;

X se selecciona del grupo constituido por NR⁹, O y S;

R⁴⁰ y R⁴¹ se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, fenilo y heteroarilo; en los que independientemente dichos fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres de los mismos o diferentes grupos halógeno, metilo o CF₃;

R⁴² y R⁴³ se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R⁴⁴ se selecciona del grupo constituido por H, alquilo C₁₋₆, CO-alquilo C₁₋₆, C(O)-fenilo y -CONR_aR_b;

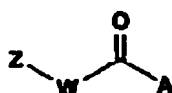
R_a y R_b son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₆ o fenilo;

R⁵⁴ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R⁵⁷ es alquilo C₁₋₆; y

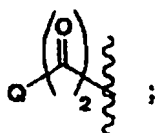
heteroarilo se selecciona del grupo constituido por piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, benzooxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, 1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ilo, 1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tetrazinilo, triazinilo y triazolilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, de fórmula



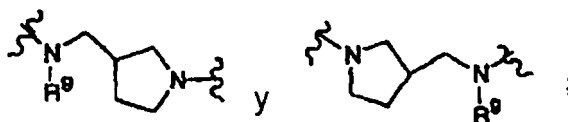
en la que

Z es



A se selecciona del grupo constituido por fenilo y D; en los que D se selecciona del grupo constituido por piridinilo, furanilo y tienilo; en los que independientemente fenilo y D están opcionalmente sustituidos con uno o dos de los mismos o diferentes amino o halógeno;

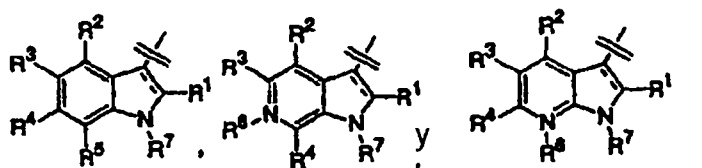
W se selecciona del grupo constituido por



R¹ es hidrógeno; y

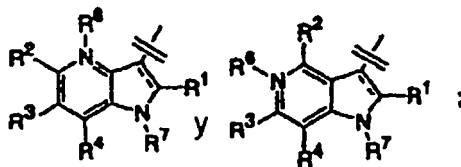
Q es un miembro seleccionado de los grupos (A) y (B) constituido por

(A)



a condición de que R^2 y R^3 sean cada uno independientemente hidrógeno, metoxi o halógeno; y R^4 y R^5 se seleccionan del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, ciano, COOR^8 , C(O)NHCH_3 , $\text{C(O)NH-heteroarilo}$ y heteroarilo; y

(B)



a condición de que R^2 sea hidrógeno, metoxi o halógeno;

R^3 y R^4 se seleccionan del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, metoxi, ciano, COOR^8 , C(O)NHCH_3 , $\text{C(O)NH-heteroarilo}$ y heteroarilo; y R^6 no existe;

y --- representa un enlace carbono-carbono en (A) y (B).

3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad antiviral eficaz de un compuesto de fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

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

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

5. El uso de un compuesto de fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, para preparar una composición farmacéutica para tratar un mamífero infectado con un virus.

6. El uso de la reivindicación 5, en el que el compuesto de fórmula I se utiliza en combinación con una cantidad antiviral eficaz de un agente de tratamiento del SIDA seleccionado del grupo constituido por: un agente antiviral del SIDA; un agente antiinfeccioso; un inmunomodulador y un inhibidor de la entrada de VIH.

7. El uso de la reivindicación 5, en el que dicho virus es VIH.

8. El uso de la reivindicación 6, en el que dicho virus es VIH.