



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 357 391**

(51) Int. Cl.:

C07D 307/33 (2006.01)	C07D 213/89 (2006.01)
C07D 265/30 (2006.01)	C07D 413/12 (2006.01)
C07C 235/24 (2006.01)	C07D 405/06 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)	A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)	A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01)	
A61K 31/365 (2006.01)	

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05792224 .7**

(96) Fecha de presentación : **27.09.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1797062**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **20.06.2007**

(54) Título: **Derivados alquinílicos de benzofenona como inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa.**

(30) Prioridad: **30.09.2004 US 614576 P**

(73) Titular/es: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co. KG.**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.04.2011

(72) Inventor/es: **Bonneau, Pierre;
Deroy, Patrick;
Gagnon, Alexandre;
O'Meara, Jeffrey;
Simoneau, Bruno y
Yoakim, Christiane**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.04.2011

(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

DESCRIPCIÓN**DERIVADOS ALQUINÍLICOS DE BENZOFENONA COMO INHIBIDORES
NO NUCLEÓSIDOS DE TRANSCRIPTASA INVERSA**

5

ÁMBITO TÉCNICO DE LA PRESENTE INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos y a sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos y a composiciones farmacéuticas que llevan compuestos activos contra el VIH.

10

ANTECEDENTES DE LA PRESENTE INVENCION

La enfermedad conocida como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en concreto por la cepa conocida como VIH-1. La replicación del VIH por una célula huésped requiere la integración del genoma vírico en el ADN de la célula huésped. Sin embargo el VIH es un retrovirus, lo cual significa que su información genética está en forma de ARN. Por tanto el ciclo de replicación del VIH requiere una etapa de transcripción del genoma vírico (ARN) a ADN, que es inversa a la cadena normal de sucesos. Un enzima denominado acertadamente transcriptasa inversa (retrotranscriptasa RT) lleva a cabo la transcripción de ARN viral a ADN. El virión del VIH incluye copias de RT junto con el ARN viral.

La transcriptasa inversa tiene tres funciones enzimáticas conocidas; actúa como una ADN-polimerasa dependiente de ARN, como una ribonucleasa y como una ADN-polimerasa dependiente de ADN. Cuando actúa como ADN-polimerasa dependiente de ARN, la RT transcribe una copia de ADN monocatenario del ARN viral. Cuando actúa como ribonucleasa, la RT destruye el ARN vírico original y libera el ADN recién producido a partir del ARN original. Por último cuando actúa como ADN-polimerasa dependiente de ADN, la RT hace una segunda copia de ADN complementario empleando como molde la primera hebra de ADN. Las dos hebras forman un ADN bícatenario que es integrado en el genoma de la célula huésped por otro enzima denominado inte-

grasa.

Los compuestos que inhiban las funciones enzimáticas de la transcriptasa inversa del VIH-1 inhibirán la replicación del VIH-1 en las células infectadas. Estos compuestos sirven para prevenir o tratar la infección por VIH en sujetos humanos, como se ha demostrado mediante conocidos inhibidores de la RT tales como zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, emtricitabina, abacavir, tenofovir, nevirapina, delavirdina y efavirenz, que son los principales fármacos aprobados hasta la fecha para el tratamiento del SIDA.

Como en cualquier terapia antiviral, el uso de inhibidores de RT para tratar el SIDA puede producir un virus que sea menos sensible al fármaco en cuestión. La resistencia (sensibilidad reducida) a estos fármacos es el resultado de mutaciones que ocurren en el segmento de transcriptasa inversa del gen pol. Se han identificado varias cepas mutantes de VIH y se cree que la resistencia a agentes terapéuticos conocidos es debida a mutaciones en el gen RT. Uno de los mutantes clínicamente observados con mayor frecuencia para los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa es el mutante K103N, en el cual una lisina (K) en el codón 103 está mutada a un resto de asparagina (N). Otros mutantes que aparecen con frecuencia variable durante el tratamiento con antivirales conocidos comprenden los mutantes simples Y181C, G190A, Y188C y P236L, y los mutantes dobles K103N/Y181C, K103N/P225H, K103N/V108I y K103N/L100I.

Como en la terapia y prevención de la infección por VIH se siguen usando agentes antivirales cabe esperar un aumento de nuevas cepas resistentes. Por tanto hay actualmente necesidad de nuevos inhibidores de RT que tengan distintas pautas de efectividad contra los diversos mutantes resistentes.

En Wyatt y otros, Journal of Medicinal Chemistry (1995) 38: 1657-1665, y en las solicitudes de patente internacional WO 01/17982 (Glaxo) y WO 02/070470 (SmithKline Beecham) se han descrito inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, que contienen un fragmento de benzofenona.

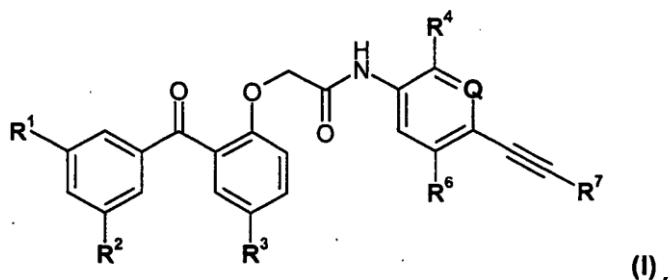
También se han descrito inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa del VIH en la patente WO 2004/050643 (Boehringer Ingelheim).

RESUMEN DE LA PRESENTE INVENCIÓN

5 La presente invención proporciona nuevos compuestos que muestran una acción potente contra la transcriptasa inversa VIH de tipo natural y también contra cepas de mutantes simples y dobles.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula
10 (I) que sirven para elaborar un medicamento destinado al tratamiento de la infección por VIH en un humano infectado por VIH. Los compuestos son potentes inhibidores de cepas de tipo natural (WT) y mutantes dobles de la VIH-1 RT, en particular del mutante doble K103N/Y181C.

15 En un primer aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



donde

R¹ y **R²** están escogidos independientemente entre H, halógeno,

20 ciano, alquilo (C₁₋₄), alquenilo (C₂₋₄), alquinilo (C₂₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), -O-alquilo (C₁₋₄), -COO-alquilo (C₁₋₄), -CONH₂, -CONH-alquilo (C₁₋₄) y -CON(alquilo (C₁₋₄))₂; y dicho alquilo (C₁₋₄) va opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes halógeno; y dicho -O-alquilo (C₁₋₄) va opcionalmente sustituido con -COO-alquilo (C₁₋₄) o con uno, dos o tres sustituyentes halógeno; con la condición de que si **R¹** es H, **R²** no puede ser H;

R³ se escoge entre H y halógeno;

R⁴ se escoge entre alquilo (C₁₋₄), halógeno y nitro;

30 **Q** se escoge entre N y CR⁵, donde **R⁵** se escoge entre H y halógeno;

R⁶ se escoge entre H y halógeno;

R⁷ se escoge entre -alquilo (C₁₋₆) -**R⁸** y un heterociclo saturado de 5 miembros que lleva un heteroátomo elegido entre N, O y S;

5 donde dicho heterociclo va opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes escogidos independientemente entre alquilo (C₁₋₆) y oxo; y donde la porción alquilo (C₁₋₆) de dicho -alquilo (C₁₋₆) -**R⁸** va opcionalmente monosustituida con -OH y opcionalmente sustituida con uno hasta seis sustituyentes halógeno; y donde **R⁸** está escogido entre:

- a) -OH, -COOH, -CONHSO₂**R⁹**, -C(=O)NHOH, -OC(=O)NH₂ o -NH₂, donde **R⁹** es alquilo (C₁₋₆) o cicloalquilo (C₃₋₇);
 - 15 b) -O-alquilo (C₂₋₆) -OH, -NH-alquilo (C₂₋₆) -OH, -O-alquilo (C₁₋₆) -**R⁸¹** o -NH-alquilo (C₁₋₆) -**R⁸¹**, donde **R⁸¹** se escoge entre **Het**, -CONHSO₂**R⁹** y -COOH; donde **R⁹** es tal como se ha definido arriba;
 - c) -NHC(=O) -**R⁸²**, donde **R⁸²** se escoge entre alquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), fenilo, -NH₂, -NH-alquilo (C₁₋₆), -N(alquilo (C₁₋₆))₂ y **Het**; y cada uno de dichos alquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), fenilo y **Het** está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes escogidos independientemente entre -OH, -COOH, -CONHSO₂**R⁹**, -SO₂NH₂, -NH₂, -NH-alquilo (C₁₋₆), -N(alquilo (C₁₋₆))₂, **Het** y -NH-**Het**; donde **R⁹** es tal como se ha definido arriba;
- 25 donde las porciones alquilo (C₁₋₆) de dichos -NH-alquilo (C₁₋₆) y -N(alquilo (C₁₋₆))₂ están independiente y opcionalmente sustituidas con -O-alquilo (C₁₋₆), -CONHSO₂**R⁹** o -COOH; donde **R⁹** es tal como se ha definido arriba; y donde dicho **Het** y el fragmento **Het** de dicho -NH-**Het** van opcionalmente sustituidos con -COOH o con -CONHSO₂**R⁹**; donde **R⁹** es como se ha definido

arriba; y

- d) $-C(=O)N(\mathbf{R}^{83})\mathbf{R}^{84}$, donde \mathbf{R}^{83} se escoge entre H y alquilo (C_{1-6}); y \mathbf{R}^{84} se escoge entre alquilo (C_{1-6}) y **Het**; y cada uno de dichos alquilo (C_{1-6}) y **Het** va opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes escogidos independientemente entre $-OH$, $-COOH$, $-CONHSO_2\mathbf{R}^9$ y $-SO_3H$; donde \mathbf{R}^9 es tal como se ha definido arriba;
- o \mathbf{R}^{83} y \mathbf{R}^{84} están conectados junto con el átomo de nitrógeno al que van unidos, formando un heterociclo de un solo anillo de 5 o 6 miembros, que puede ser saturado, insaturado o aromático y contener opcionalmente uno hasta tres heteroátomos adicionales escogidos independientemente entre N, O y S; y dicho heterociclo va opcionalmente sustituido con $-COOH$ o $-CONHSO_2\mathbf{R}^9$; donde \mathbf{R}^9 es tal como se ha definido arriba;
- donde **Het** es un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros o un heterobiciclo de 9 o 10 miembros, cada uno de los cuales puede ser saturado, insaturado o aromático y contener uno hasta cuatro heteroátomos escogidos independientemente entre N, O y S, donde cada uno de dichos heteroátomos N puede hallarse, independientemente y donde sea posible, en un estado de oxidación que permita además su unión a un átomo de oxígeno para formar un grupo N-óxido, y donde cada uno de dichos heteroátomos S puede hallarse, independientemente y donde sea posible, en un estado de oxidación que permita además su unión a uno o dos átomos de oxígeno para formar los grupos SO o SO_2 ; o una sal o éster del mismo.

Según otro aspecto de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que lleva un compuesto de fórmula (I) como el anterior o posteriormente definido, o una sal o éster del mismo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más soportes farmacéuticamente aceptables.

Según otro aspecto más de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que lleva un compuesto

de la fórmula (I) como el anterior o posteriormente definido, o una sal o éster del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más agentes antirretrovirales.

Según otro aspecto de la presente invención se ofrece el 5 uso de un compuesto de fórmula (I) como el anterior o posteriormente definido, o de una sal o éster del mismo farmacéuticamente aceptable, para elaborar un medicamento destinado al tratamiento de la infección por VIH.

Según otro aspecto más de la presente invención se ofrece 10 el uso de un compuesto de fórmula (I) como el anterior o posteriormente definido, o de una sal o éster del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más agentes antirretrovirales, para elaborar un medicamento destinado al tratamiento de la infección por VIH.

15 Otro aspecto de la presente invención ofrece un artículo manufacturado que comprende una composición eficaz para tratar la infección por VIH y un embalaje con una etiqueta donde se indica que la composición puede utilizarse para tratar la infección por VIH; y dicha composición lleva un compuesto de 20 fórmula (I) como el anterior o posteriormente definido, o una sal o éster del mismo farmacéuticamente aceptable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA PRESENTE INVENCIÓN

Definiciones

Se aplican las siguientes definiciones, a no ser que se 25 indique otra cosa.

Tal como se usa aquí, el término "alquilo (C_{1-n})" - donde n es un número entero - bien solo o en combinación con otro radical, indica radicales alquilo acíclicos de cadena recta o ramificada que llevan uno hasta n átomos de carbono. Como 30 ejemplos de tales radicales cabe mencionar, sin limitarse a ellos, metilo (Me), etilo (Et), propilo (Pr), 1-metiletilo (iPr), butilo (Bu), 1-metilpropilo, 2-metilpropilo (iBu) y 1,1-dimetiletilo (tBu), cuyas abreviaturas comúnmente usadas figuran entre paréntesis.

35 Tal como se utilizan aquí indistintamente, los términos "-O-alquilo (C_{1-n})" o "alcoxi (C_{1-n})" - donde n es un número

entero - bien solos o en combinación con otro radical, se refieren a radicales alcoxi que llevan uno hasta n átomos de carbono, incluyendo, sin limitarse a ellos, metoxi (-OMe), etoxi (-OEt), propoxi (-OPr), 1-metil-etoxi (-OiPr), butoxi (-OBu) y 1,1-dimetiletoxi (-OtBu), cuyas abreviaturas comúnmente usadas figuran entre paréntesis. Cuando un grupo -O-alquilo (C_{1-n}) está sustituido, se entiende que lo está en su porción alquilo (C_{1-n}).

Tal como se utilizan aquí indistintamente, los términos
 10 “-S-alquilo (C_{1-n})” o “alquiltio (C_{1-n})” - donde n es un número entero - bien solos o en combinación con otro radical, se refieren a radicales alquiltio que llevan uno hasta n átomos de carbono, incluyendo metiltio (-SMe), etiltio (-SET), propiltio (-SPr), (1-metiletil)tio (-SiPr), butiltio (-SBu) y (1,1-dimetiletil)tio (-StBu), cuyas abreviaturas comúnmente usadas figuran entre paréntesis. Cuando un grupo -S-alquilo (C_{1-n}) va sustituido, se entiende que lo está en su fragmento alquilo (C_{1-n}).

Tal como se utiliza aquí, el término “oxo” significa un
 20 átomo de oxígeno unido como sustituyente mediante un doble enlace (=O) a un átomo de carbono.

Tal como se utiliza aquí, el término “tioxo” significa un átomo de azufre unido como sustituyente mediante un doble enlace (=S) a un átomo de carbono.

25 Tal como se utiliza aquí, el término “halo” significa un radical halógeno escogido entre bromo, cloro, flúor y yodo.

Tal como se usa aquí, el término “COOH” se refiere a un grupo ácido carboxílico. Es bien sabido de los expertos en la materia que los grupos carboxílicos pueden estar sustituidos
 30 por grupos funcionales equivalentes. Los ejemplos de tales grupos contemplados en la presente invención incluyen, sin limitarse a ellos, ésteres, amidas, imidas, ácidos borónicos, tetrazoles, triazoles, N-acilsulfamidas ($RCONHSO_2NR_2$) y N-acilsulfonamidas ($RCONHSO_2R$).

35 Tal como se usa aquí, el término “grupo funcional equivalente” significa un átomo o grupo reemplazable por otro

átomo o grupo que tenga similares propiedades electrónicas, de hibridación o de unión.

Tal como se usa aquí, el término "alquenilo (C_{2-n})" - donde n es un número entero - bien solo o en combinación con 5 otro radical, indica un radical acíclico insaturado de cadena recta o ramificada que lleva dos hasta n átomos de carbono, de los cuales al menos dos están unidos entre sí por un doble enlace, incluyendo sin limitarse a ellos $-CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2CH=CHCH_3$ y $-CH(Me)CH=CH_2$. De no especificarse otra cosa se 10 entiende que el término alquenilo (C_{2-n}) engloba los posibles estereoisómeros individuales, incluyendo sin limitación los isómeros (E) y (Z) y sus mezclas. Un radical alquenilo (C_{2-n}) puede ir sustituido en cualquiera de sus átomos de carbono, que, si no, llevaría un átomo de hidrógeno.

15 Tal como se usa aquí, el término "alquinilo (C_{2-n})" - donde n es un número entero - bien solo o en combinación con otro radical, indica un radical acíclico insaturado de cadena recta o ramificada que lleva dos hasta n átomos de carbono, de los cuales al menos dos están unidos entre sí por un tri- 20 ple enlace. Como ejemplos de estos radicales cabe mencionar, sin limitarse a ellos, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo y 1-butinilo. Un radical alquinilo (C_{2-n}) puede estar sustituido en cualquiera de sus átomos de carbono, que, si no, llevaría un átomo de hidrógeno.

25 Tal como se usa aquí, el término "cicloalquilo (C_{3-m})" - donde m es un número entero - bien solo o en combinación con otro sustituyente, significa un sustituyente cicloalquilo que lleva tres hasta m átomos de carbono, incluyendo, sin limitarse a ellos, ciclopropilo (cPr), ciclobutilo (cBu), ciclo- 30 pentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, cuyas abreviaturas comúnmente usadas figuran entre paréntesis.

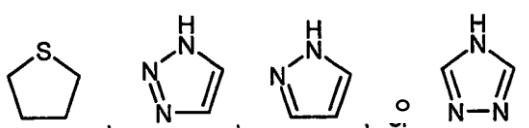
Tal como se usa aquí, el término "cicloalquil-(C_{3-m})-alquilo (C_{1-n})" - donde n y m son números enteros - significa 35 un radical alquilo que lleva 1 hasta n átomos de carbono y va directamente unido a un radical cicloalquilo que lleva tres hasta m átomos de carbono; incluyendo, sin limitarse a ellos,

ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, 1-ciclopentiletilo, 2-ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, 1-ciclohexiletilo y 2-ciclohexiletilo. Cuando un grupo cicloalquil-(C_{3-n})-alquilo (C_{1-n})- está sustituido se entiende que el 5 sustituyente puede ir unido tanto a su fragmento cicloalquilo como a su fragmento alquilo, a no ser que se indique de otra manera.

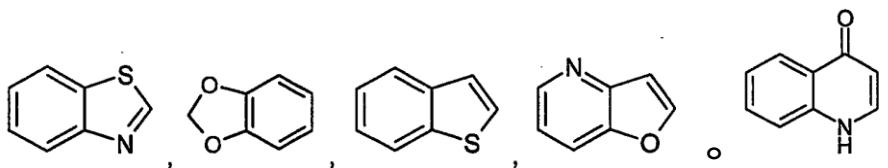
Tal como se usa aquí, el término "fenil-alquilo (C_{1-n})-" - donde n es un número entero - indica un radical alquilo que 10 lleva 1 hasta n átomos de carbono y va directamente unido a un radical fenilo; incluyendo, sin limitarse a ellos, fenilmetilo (asimismo conocido como bencilo), 1-feniletilo, 2-feniletilo, 2-fenil-1-metiletilo, 1-fenil-1-metiletilo, 1-fenilpropilo, 2-fenilpropilo y 3-fenilpropilo. Cuando un grupo 15 fenil-alquilo (C_{1-n})- está sustituido se entiende que el sustituyente puede ir unido tanto al fenilo como al fragmento alquilo, a no ser que se indique de otra manera.

Tal como se usa aquí, el término "**Het**" se define como un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros o un heterobiciclo de 9 o 10 20 miembros, cada uno de los cuales puede ser saturado, insaturado o aromático y contener uno hasta cuatro heteroátomos escogidos independientemente entre N, O y S, donde cada uno de dichos heteroátomos N puede hallarse, independientemente y donde sea posible, en un estado de oxidación que permita 25 además su unión a un átomo de oxígeno para formar un grupo N-óxido, y donde cada uno de dichos heteroátomos S se puede hallar, independientemente y donde sea posible, en un estado de oxidación que permita además su unión a uno o dos átomos de oxígeno para formar los grupos SO o SO₂, a no ser que se 30 especifique otra cosa. Cuando un grupo **Het** está sustituido el sustituyente puede estar unido a cualquiera de sus átomos de carbono o heteroátomos, que, si no, llevarían un átomo de hidrógeno, a no ser que se especifique otra cosa. Los sustituyentes que pueden estar unidos a átomos de carbono o heteroátomos son aquellos que dan lugar a compuestos químicamente 35 estables, como apreciarán los expertos en la materia.

Tal como se usa aquí, el término "heterociclo", solo o en combinación con otro radical, significa un radical monovalente resultante de eliminar un hidrógeno de un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, saturado o insaturado (incluyendo 5 aromático), que lleva 1 hasta 4 heteroátomos escogidos independientemente entre N, O y S. Como ejemplos de tales heterociclos cabe citar, sin limitarse a ellos, pirrolidina, tetrahidrofurano, tiazolidina, pirrol, furano, tiofeno, 1H-imidazol, isoxazol, tiazol, tetrazol, piperidina, piperazina, 10 1,4-dioxano, 4-morfolina, 4-tiomorfolina, piridina, piridina-N-óxido o pirimidina, o los siguientes heterociclos:



Tal como se usa aquí, el término "heterobiciclo", solo o combinado con otro radical, significa un heterociclo como el 15 arriba definido, condensado con otro heterociclo, ya sea un heterociclo, un fenilo o cualquier otro anillo. Como ejemplos de tales heterobiciclos cabe citar, sin limitarse a ellos, indol, benzimidazol, tiazolo[4,5-b]-piridina, quinolina, isoquinolina o cumarina, o los siguientes:



Tal como se usa aquí, el término "inhibidor de la replicación del VIH" se refiere a un agente capaz de reducir o 20 eliminar el potencial de la transcriptasa inversa del VIH-1 para replicar una copia de ADN a partir de un molde de ARN.

Tal como se usa aquí, el término "cepas mutantes simples y dobles" significa que uno o dos restos de aminoácidos presentes en la cepa WT VIH-1 han sido reemplazados por restos no existentes en la cepa WT. Por ejemplo, en el mutante simple Y181C la tirosina del resto 181 del enzima transcriptasa 25 inversa del VIH de tipo natural está reemplazada por un resto de cisteína. De modo similar, en el mutante doble K103N/Y181C

un resto de asparagina ha reemplazado la lisina del resto 103 del enzima transcriptasa inversa del VIH de tipo natural y un resto de cisteína ha reemplazado la tirosina del resto 181.

El término "éster del mismo" significa cualquier éster de un compuesto en el cual cualquiera de los grupos funcionales -COOH de la molécula está reemplazado por un grupo funcional -COOR y el fragmento **R** del éster es cualquier grupo carbonado que forme un grupo éster estable, incluyendo, sin limitarse a ellos, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclico, heterocicliclalquilo y derivados sustituidos de los mismos. El término "éster del mismo" incluye, sin limitarse a ellos, los ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo.

Tal como se usa aquí, el término "éster farmacéuticamente aceptable", solo o en combinación con otro sustituyente, significa ésteres del compuesto de la fórmula I en que cualquiera de los grupos funcionales COOH de la molécula está reemplazado por un grupo funcional -COOR, donde el fragmento **R** del éster se escoge entre alquilo (incluyendo, sin limitarse a ellos, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, 1,1-dimetiletilo, butilo); alcoxialquilo (incluyendo metoximetilo, sin limitarse a éste); aciloxialquilo (incluyendo acetoximetilo, sin limitarse a éste); arilalquilo (incluyendo bencilo, sin limitarse a éste); ariloxialquilo (incluyendo fenoximetilo, sin limitarse a éste); arilo (incluyendo fenilo, sin limitarse a éste), opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C_{1-4}) o alcoxi (C_{1-4}). Otros ésteres adecuados pueden encontrarse en Design of Prodrugs [*Diseño de profármacos*], Bundgaard, H. Ed. Elsevier (1985). Dichos ésteres farmacéuticamente aceptables suelen hidrolizarse *in vivo* cuando se inyectan en un mamífero, transformándose en la forma ácida del compuesto de fórmula I. En cuanto a los ésteres arriba descritos, de no especificarse otra cosa, cualquier fragmento alquilo presente contiene ventajosamente 1 hasta 16 átomos de carbono, en particular 1 hasta 6 átomos de carbono. Cualquier fragmento arilo presente en dichos ésteres lleva ventajosamente

mente un grupo fenilo. En concreto los ésteres pueden ser un éster de alquilo (C_{1-16}), un éster bencílico no sustituido o un éster bencílico sustituido con al menos un halógeno, alquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6}), nitro o trifluorometilo.

5 El término "sal del mismo" significa cualquier sal de adición de ácido y/o base de un compuesto según la presente invención, preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Tal como se usa aquí, el término "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal de un compuesto que en el ámbito del buen criterio médico es apto para usar en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores, sin causar indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, según una razonable relación beneficio/riesgo, generalmente 10 soluble o dispersable en agua o en aceite y efectiva para el uso planeado. Siempre que sea aplicable y compatible con las propiedades químicas del compuesto de fórmula (I) el término incluye sales de adición de ácido y de adición de base farmacéuticamente aceptables. En S.M. Birge y otros, J. Pharm. 15 Sci., 1977, 66, p. 1-19, por ejemplo, se encuentran listas de sales adecuadas.

El término "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" significa aquellas sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres y que 20 no son peligrosas biológicamente o por otras razones, formadas con ácidos inorgánicos tales como el clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfámico, nítrico, fosfórico y análogos, y con ácidos orgánicos tales como el acético, tricloroacético, trifluoroacético, adípico, algínico, ascórbico, 25 aspártico, bencenosulfónico, benzoico, 2-acetoxibenzoico, butírico, canfórico, canforsulfónico, cinámico, cítrico, di-glucónico, etanosulfónico, glutámico, glicólico, glicero-fosfórico, hemisúlfico, heptanoico, hexanoico, fórmico, fumárico, 2-hidroxietanosulfónico (ácido isetónico), láctico, 30 maleico, hidroximaleico, málico, malónico, mandélico, mesiti-lensulfónico, metanosulfónico, naftalensulfónico, nicotínico,

2-naftalensulfónico, oxálico, pamoico, pectínico, fenilacético, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, p-toluensulfónico, undecanoico y análogos.

5 El término "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" significa aquellas sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los ácidos libres y que no son peligrosas biológicamente o por otras razones, formadas con bases inorgánicas tales como amoniaco o hidróxido, 10 carbonato o bicarbonato amónico o de un catión metálico como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y análogos. Se prefieren especialmente las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Entre las sales derivadas de bases orgánicas atóxicas farmacéuticamente aceptables cabe citar las de aminas primarias, secundarias y terciarias, compuestos amínicos cuaternarios, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, isopropilamina, tripropilamina, tributilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, hidrabamina, colina, betaina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, 25 piperidina, N-etilpiperidina, compuestos de tetrametilamonio, compuestos de tetraetilamonio, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, diciclohexilamina, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenciletilendiamina, resinas poliamínicas y similares. Las 30 bases orgánicas atóxicas especialmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina, colina y cafeína.

Tal como se usa aquí, el término "tratamiento" significa la administración de un compuesto o de una composición según 35 la presente invención, para aliviar o eliminar síntomas de la enfermedad por VIH y/o reducir la carga viral en un paciente.

El término "tratamiento" también engloba la administración de un compuesto o de una composición según la presente invención tras la exposición del individuo al virus, pero antes de que aparezcan los síntomas de la enfermedad y/o antes de detectar 5 el virus en la sangre, a fin de prevenir los síntomas de la enfermedad y/o evitar que el virus alcance niveles detectables en la sangre, y la administración de un compuesto o de una composición según la presente invención, para evitar la transmisión perinatal del VIH-1 de la madre al bebé, tratando 10 a la madre antes de dar a luz y al hijo durante los primeros días de vida.

El siguiente signo  se usa en subfórmulas para indicar el enlace que está conectado al resto de la molécula, tal como se ha definido.

15 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE FORMAS DE EJECUCIÓN PREFERIDAS**

En las siguientes formas de ejecución preferidas se describen en detalle grupos y sustituyentes de los compuestos de la fórmula (I) según la presente invención.

R¹ y R²:

20 Preferiblemente, R¹ y R² se escogen independientemente entre H, halógeno, ciano, alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), -O-alquilo (C₁₋₄), -COO-alquilo (C₁₋₄) y -CONH₂; donde dicho alquilo (C₁₋₄) está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes halógeno, y donde dicho -O-alquilo (C₁₋₄) está 25 opcionalmente sustituido con -COO-alquilo (C₁₋₄) o con uno, dos o tres sustituyentes halógeno;

con la condición de que cuando R¹ es H, R² no puede ser H. Con mayor preferencia, R¹ y R² se seleccionan independiente- 30 mente entre H, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilo, eti- lo, propilo, 1-metiletilo, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, ciclopropilo, ciclobutilo, -CONH₂, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, -OCH₂COOCH₃ y -O-CH₂COOCH₂CH₃;

con la condición de que cuando R¹ es H, R² no puede ser H. Aún con mayor preferencia, R¹ y R² se escogen independiente- 35 mente entre H, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, -CF₃, -OCH₃,

$-\text{OCF}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ y ciclopropilo;

con la condición de que cuando \mathbf{R}^1 es H, \mathbf{R}^2 no puede ser H.

Sobre todo, \mathbf{R}^1 y \mathbf{R}^2 se escogen independientemente entre H, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, $-\text{CF}_3$ y ciclopropilo;

5 con la condición de que cuando \mathbf{R}^1 es H, \mathbf{R}^2 no puede ser H.

Cualquier definición individual de \mathbf{R}^1 y \mathbf{R}^2 , como la establecida aquí, se puede combinar con cualquier definición individual de \mathbf{R}^3 , \mathbf{R}^4 , \mathbf{Q} , \mathbf{R}^6 y \mathbf{R}^7 , tal como se ha establecido aquí.

\mathbf{R}^3 :

10 Preferiblemente \mathbf{R}^3 es cloro o flúor.

Con mayor preferencia \mathbf{R}^3 es cloro.

Cualquier definición individual de \mathbf{R}^3 , como la establecida aquí, se puede combinar con cualquier definición individual de \mathbf{R}^1 , \mathbf{R}^2 , \mathbf{R}^4 , \mathbf{Q} , \mathbf{R}^6 y \mathbf{R}^7 , tal como se ha establecido aquí.

15 \mathbf{R}^4 :

Preferiblemente \mathbf{R}^4 se escoge entre cloro, nitro y metilo.

Con mayor preferencia \mathbf{R}^4 es cloro o metilo.

Cualquier definición individual de \mathbf{R}^4 , como la establecida aquí, se puede combinar con cualquier definición individual de \mathbf{R}^1 , \mathbf{R}^2 , \mathbf{R}^3 , \mathbf{Q} , \mathbf{R}^6 y \mathbf{R}^7 , tal como se ha establecido aquí.

\mathbf{Q} :

En una forma de ejecución \mathbf{Q} es N.

En otra forma de ejecución \mathbf{Q} es CR⁵, donde es \mathbf{R}^5 es H o halógeno.

25 Preferiblemente, cuando \mathbf{Q} es CR⁵, \mathbf{R}^5 es H o flúor.

Cualquier definición individual de \mathbf{Q} , como la establecida aquí, se puede combinar con cualquier definición individual de \mathbf{R}^1 , \mathbf{R}^2 , \mathbf{R}^3 , \mathbf{R}^4 , \mathbf{R}^6 y \mathbf{R}^7 , tal como se ha establecido aquí.

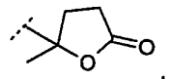
\mathbf{R}^6 :

30 Preferiblemente \mathbf{R}^6 es H o flúor. Sobre todo \mathbf{R}^6 es H.

Cualquier definición individual de \mathbf{R}^6 , como la establecida aquí, se puede combinar con cualquier definición individual de \mathbf{R}^1 , \mathbf{R}^2 , \mathbf{R}^3 , \mathbf{R}^4 , \mathbf{Q} y \mathbf{R}^7 , tal como se ha establecido aquí.

\mathbf{R}^7 :

35 En una forma de ejecución \mathbf{R}^7 es un grupo de fórmula



En otra forma de ejecución **R⁷** es -alquilo (C₁₋₆)**-R⁸**;
 donde la porción alquilo (C₁₋₆) de dicho -alquilo (C₁₋₆)**-R⁸**
 está opcionalmente monosustituida con -OH y opcionalmente
 sustituida con uno hasta seis sustituyentes halógeno; y
 5 donde **R⁸** es tal como se define aquí.

Con mayor preferencia **R⁷** se selecciona entre -C(CH₃)₂**-R⁸**,
 -C(CH₃)₂CH₂**-R⁸**, -CH₂CH₂**-R⁸**, -C(CH₃) (OH)-COOH y -C(CF₃)₂-OH, en
 que **R⁸** es tal como se define aquí.

Con mayor preferencia **R⁷** es -C(CH₃)₂**-R⁸**, donde **R⁸** es tal como
 10 se define aquí.

Preferiblemente **R⁸** se escoge entre

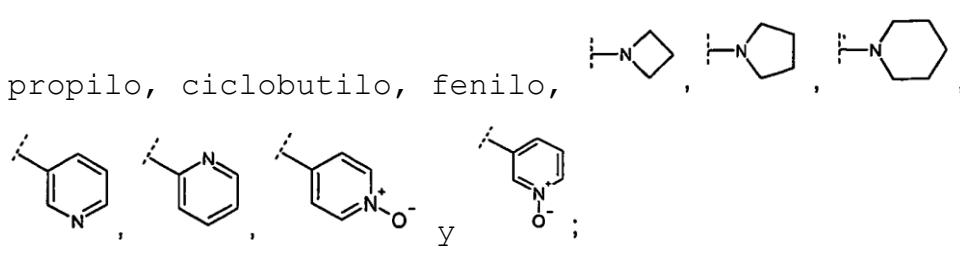
- a) -OH, -COOH, -C(=O)NHOH, -OC(=O)NH₂ o -NH₂;
- b) -O-alquilo (C₂₋₃)-OH, -NH-alquilo (C₂₋₃)-OH, -O-alquilo
 15 (C₁₋₃)**-R⁸¹** o -NH-alquilo (C₁₋₃)**-R⁸¹**, donde **R⁸¹** es -COOH o
 un heterociclo saturado de 6 miembros que contiene un
 heteroátomo N y opcionalmente otro heteroátomo esco-
 gido entre N, O y S;
- c) -NHC(=O)**-R⁸²**, donde **R⁸²** se escoge entre alquilo (C₁₋₄),
 alquenilo (C₂₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), fenilo y un
 20 heterociclo de 4, 5 o 6 miembros saturado, insaturado
 o aromático que contiene un heteroátomo N y opcional-
 mente otro heteroátomo escogido entre N, O y S, donde
 cada uno de dichos heteroátomos N puede encontrarse,
 independientemente y donde sea posible, en un estado
 25 de oxidación que permita además su unión a un átomo
 de oxígeno para formar un grupo N-óxido;
 cada uno de dichos alquilo (C₁₋₄), alquenilo (C₂₋₄),
 cicloalquilo (C₃₋₆), fenilo y heterociclo de 4, 5 o 6
 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más
 30 sustituyentes escogidos independientemente entre -OH,
 -COOH, -SO₂NH₂, -NH₂, -NH-alquilo (C₁₋₃), -N(alquilo
 (C₁₋₃))₂, -NH-alquilo (C₁₋₃)-O-alquilo (C₁₋₃), -NH-
 alquilo (C₁₋₃)-COOH, -NH-**Het** y **Het**;
 donde dicho **Het** es un heterociclo saturado de 6
 35 miembros que lleva un heteroátomo N y opcional-
 mente otro heteroátomo escogido entre N, O y S,

el cual está opcionalmente sustituido con -COOH; y donde el fragmento **Het** de dicho -NH-**Het** es un heterociclo aromático de 6 miembros que lleva un heteroátomo N y dicho heteroátomo N se encuentra opcionalmente en un estado de oxidación que permite además su unión a un átomo de oxígeno para formar un grupo N-óxido; y

- 5 d) $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\textbf{R}^{83})\textbf{R}^{84}$, donde \textbf{R}^{83} se escoge entre H y CH_3 ; y \textbf{R}^{84} se escoge entre alquilo (C_{1-4}) y un heterociclo saturado de 6 miembros que contiene un heteroátomo N y opcionalmente otro heteroátomo escogido entre N, O y S,
- 10 donde dicho alquilo (C_{1-4}) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes escogidos independientemente entre -OH, -COOH y $-\text{SO}_3\text{H}$;
- 15 15 e) \textbf{R}^{83} y \textbf{R}^{84} están conectados junto con el átomo de nitrógeno al que van unidos formando un heterociclo saturado monocíclico de 6 miembros que opcionalmente lleva uno o dos heteroátomos adicionales escogidos independientemente entre N, O y S; y dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con -COOH.
- 20 Con mayor preferencia \textbf{R}^8 se escoge entre

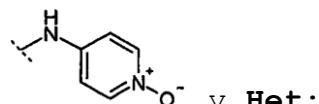
- a) -OH, -COOH, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHOH}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$ o $-\text{NH}_2$;
- b) $-\text{O}-\text{CH}_2-\textbf{R}^{81}$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\textbf{R}^{81}$ o $-\text{NH}-\text{CH}_2-\textbf{R}^{81}$,

- 25 donde \textbf{R}^{81} es -COOH o ;
- c) $-\text{NHC}(=\text{O})-\textbf{R}^{82}$, donde \textbf{R}^{82} se escoge entre metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, etenilo, ciclo-

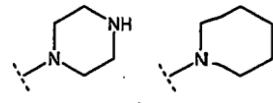


cada uno de dichos grupos está opcionalmente susti-

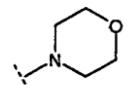
tuido con uno o dos sustituyentes escogidos independientemente entre $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$,



$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$, $-\text{NHCH}_2\text{COOH}$, y **Het**;

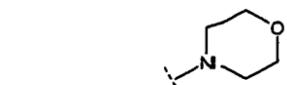


donde cada **Het** se escoge entre , y



5 , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con $-\text{COOH}$; y

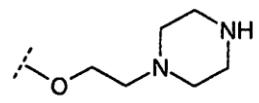
- d) $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\mathbf{R}^{83})\mathbf{R}^{84}$, donde \mathbf{R}^{83} se escoge entre H y CH_3 ; y \mathbf{R}^{84} se escoge entre metilo, etilo, propilo, 1-metil-



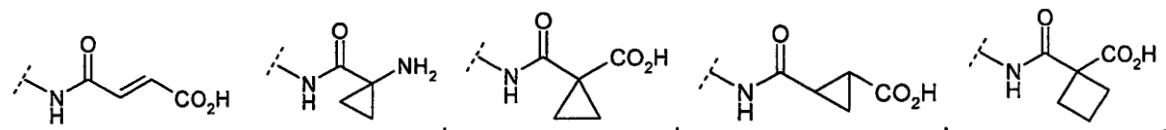
10 etilo y ; cada uno de dichos metilo, etilo, propilo y 1-metiletilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes escogidos independiente- mente entre $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$ y $-\text{SO}_3\text{H}$;

o \mathbf{R}^{83} y \mathbf{R}^{84} están conectados junto con el átomo de nitrógeno al que van unidos formando un heterociclo saturado monocíclico de 6 miembros; dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con $-\text{COOH}$.

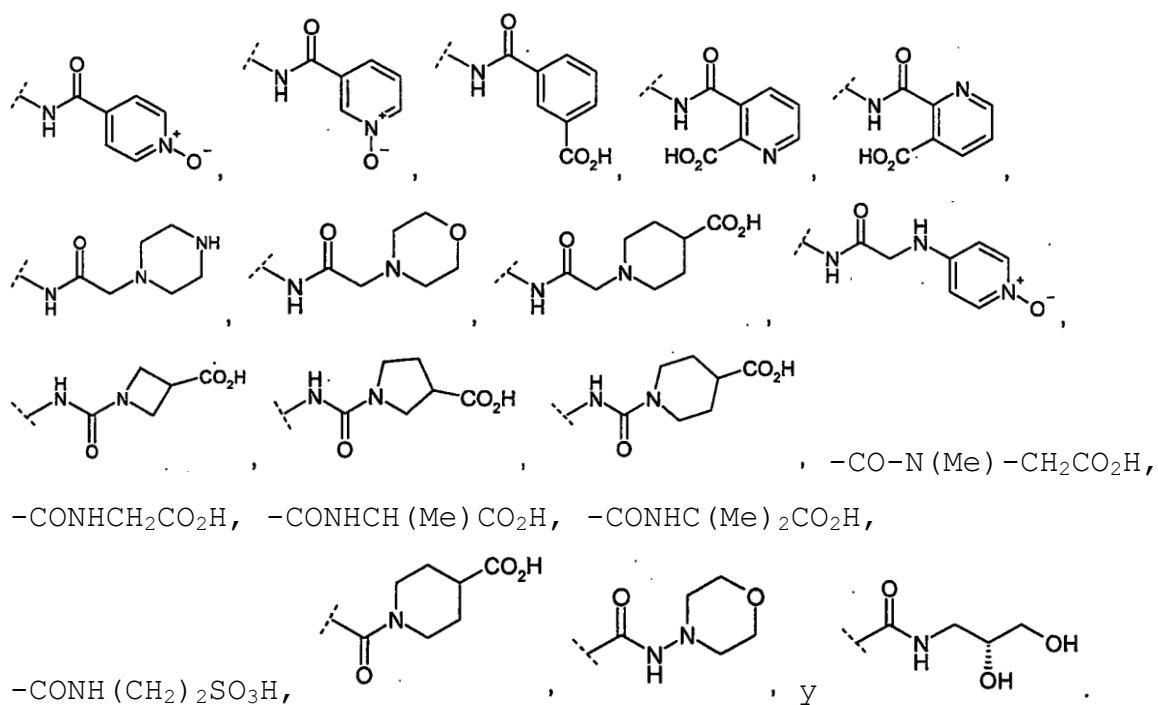
Aún con mayor preferencia \mathbf{R}^8 se escoge entre $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$,



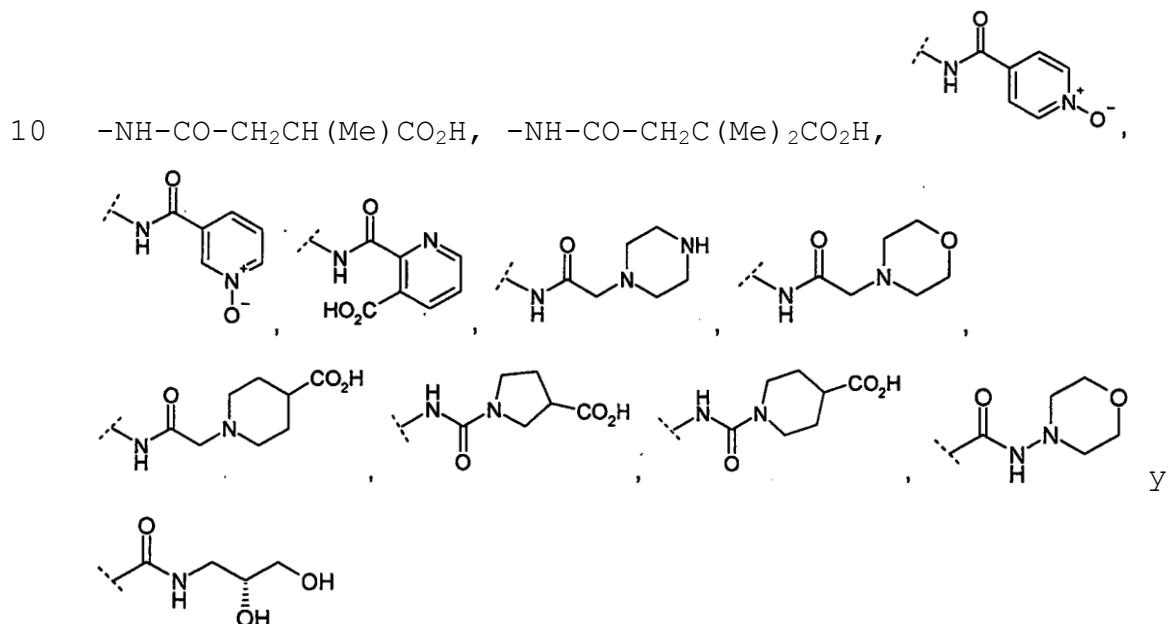
15 $-\text{CO-NHOH}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2-\text{COOH}$, $-\text{NHCH}_2-\text{COOH}$, $-\text{NH-CO-Me}$, $-\text{NH-CO-CH}_2\text{OH}$, $-\text{NH-CO-CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{NH-CO-CH}_2-\text{NHMe}$, $-\text{NH-COCH}_2-\text{N}(\text{Me})_2$, $-\text{NHCOCH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$, $-\text{NHCOCH}_2\text{NHCH}_2\text{COOH}$, $-\text{NH-COCH}(\text{Me})-\text{NH}_2$, $-\text{NH-COC}(\text{Me})_2-\text{NH}_2$, $-\text{NHCO-CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{NH-CO-CHMeCO}_2\text{H}$, $-\text{NH-COCH(Et)CO}_2\text{H}$, $-\text{NH-CO-C(Me)}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{NH-CO-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{NH-COCH(Me)CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{NH-CO-CH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{NH-CO-C(Me)}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{NH-CO-CH}_2\text{C}(\text{Me})_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{NHCO-(CH}_2)_3-\text{SO}_2\text{NH}_2$,



25



Incluso con mayor preferencia \mathbf{R}^8 se escoge entre $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{-COOH}$, $-\text{NHCH}_2\text{-COOH}$, $-\text{NH-CO-Me}$, $-\text{NH-CO-CH}_2\text{OH}$, $-\text{NH-CO-CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{NH-CO-CH}_2\text{-NHMe}$, $-\text{NH-CO-CH}_2\text{-N(Me)}_2$, $-\text{NH-COCH}_2\text{NH(CH}_2)_2\text{-OMe}$, $-\text{NH-COC(Me)}_2\text{-NH}_2$, $-\text{NH-CO-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{NH-CO-CH(Me)CH}_2\text{CO}_2\text{H}$,



Cualquier definición individual de \mathbf{R}^7 , como la establecida aquí, se puede combinar con cualquier definición individual de \mathbf{R}^1 , \mathbf{R}^2 , \mathbf{R}^3 , \mathbf{R}^4 , \mathbf{Q} y \mathbf{R}^6 , tal como se ha establecido aquí.

Por tanto, una forma de ejecución preferida de un primer aspecto de la presente invención ofrece un compuesto de fórmula (I) en que

R¹ y **R²** están escogidos independientemente entre H, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, ciclopropilo, ciclobutilo, -CONH₂, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, -O-CH₂COOCH₃ y -O-CH₂COOCH₂CH₃;

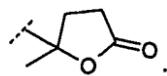
5 con la condición de que si **R¹** es H, **R²** no puede ser H;

R³ es cloro o flúor;

R⁴ está escogido entre cloro, nitro y metilo;

Q es N o CR⁵, donde **R⁵** es H o halógeno;

R⁶ es H o flúor; y



10 **R⁷** es un grupo de fórmula

o **R⁷** es -alquil (C₁₋₆) -R⁸,

donde la porción alquilo (C₁₋₆) de dicho -alquil (C₁₋₆) -R⁸ está opcionalmente monosustituida con -OH y opcionalmente sustituida con uno hasta seis sustituyentes halógeno; y

15 **R⁸** está escogido entre:

a) -OH, -COOH, -C(=O)NHOH, -OC(=O)NH₂ o -NH₂;

b) -O-alquil (C₂₋₃) -OH, -NH-alquil (C₂₋₃) -OH, -O-alquil (C₁₋₃) -R⁸¹ o -NH-alquil (C₁₋₃) -R⁸¹, donde R⁸¹ es -COOH o un heterociclo saturado de 6 miembros que contiene un heteroátomo N y opcionalmente otro heteroátomo escogido entre N, O y S;

c) -NHC(=O) -R⁸², donde R⁸² está escogido entre alquilo (C₁₋₄), alquenilo (C₂₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), fenilo y un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros, saturado, insaturado o aromático, que contiene un heteroátomo N y

25 opcionalmente otro heteroátomo escogido entre N, O y S, donde cada uno de dichos heteroátomos N puede hallarse, independientemente y donde sea posible, en un estado de oxidación que permita además su unión a un átomo de oxígeno para formar un grupo N-óxido,

30 cada uno de dichos alquilo (C₁₋₄), alquenilo (C₂₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), fenilo y heterociclo de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes escogidos independientemente entre -OH, -COOH, -SO₂NH₂, -NH₂, -NH-alquil (C₁₋₃), -N(alquil)

35

(C₁₋₃)₂, -NH-alquil (C₁₋₃)-O-alquilo, -NH-alquil (C₁₋₃)-COOH, -NH-**Het** y **Het**;

5 donde dicho **Het** es un heterociclo saturado de 6 miembros que contiene un heteroátomo N y opcionalmente otro heteroátomo escogido entre N, O y S y está opcionalmente sustituido con -COOH; donde la porción **Het** de dicho -NH-**Het** es un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene un heteroátomo N y dicho heteroátomo N puede encontrarse en un estado de oxidación que permita además su unión a un átomo de oxígeno para formar un grupo N-óxido; y

10

d) -C(=O)N(**R**⁸³)**R**⁸⁴, donde **R**⁸³ está escogido entre H y CH₃; y **R**⁸⁴ está escogido entre alquilo (C₁₋₄) y un heterociclo saturado de 6 miembros que lleva un heteroátomo N y opcionalmente otro heteroátomo escogido entre N, O y S;

15

20 donde dicho alquilo (C₁₋₄) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes escogidos independientemente entre -OH, -COOH y -SO₃H;

25 ○ **R**⁸³ y **R**⁸⁴ están conectados, junto con el átomo de nitrógeno al que van unidos, formando un heterociclo saturado monocíclico de 6 miembros que lleva opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales escogidos independientemente entre N, O y S; y dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con -COOH.

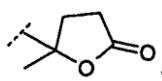
Con mayor preferencia se ofrece un compuesto de fórmula

(I) en que

30 **R**¹ y **R**² están escogidos independientemente entre H, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -CONH₂, -O-CH₂COOCH₃ y ciclopropilo;

con la condición de que si **R**¹ es H, **R**² no puede ser H; **R**³ es cloro; **R**⁴ es cloro o metilo; **Q** es C**R**⁵, donde **R**⁵ es H o halógeno; **R**⁶ es H; y

35

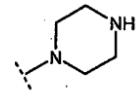


R⁷ es un grupo de fórmula

o **R⁷** está elegido entre $-C(CH_3)_2-\text{R}^8$, $-C(CH_3)_2CH_2-\text{R}^8$, $-CH_2CH_2-\text{R}^8$, $-C(CH_3)(OH)-COOH$ y $-C(CF_3)_2-OH$, donde **R⁸** está escogido entre

a) $-OH$, $-COOH$, $-C(=O)NHOH$, $-OC(=O)NH_2$ o $-NH_2$;

5 b) $-O-CH_2-\text{R}^{81}$, $-O-CH_2CH_2-OH$, $-O-CH_2CH_2-\text{R}^{81}$ o $-NH-CH_2-\text{R}^{81}$,

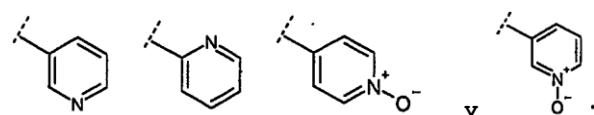
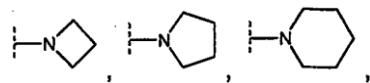


donde **R⁸¹** es $-COOH$ o

c) $-NHC(=O)-\text{R}^{82}$, donde **R⁸²** está escogido entre metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, etenilo, ciclopro-

10

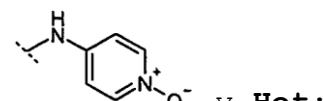
pilo, ciclobutilo, fenilo,



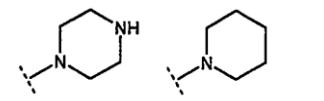
cada uno de dichos grupos está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes escogidos independientemente entre $-OH$, $-COOH$, $-SO_2NH_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$,

15

$-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2)_2OMe$, $-NHCH_2COOH$,



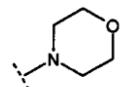
donde dicho **Het** está escogido entre



cada uno de ellos opcionalmente sustituido con $-COOH$; y

20

d) $-C(=O)N(\text{R}^{83})\text{R}^{84}$, donde **R⁸³** está escogido entre H y CH_3 ; y **R⁸⁴** entre metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo y



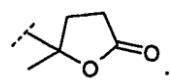
y cada uno de dichos metilo, etilo, propilo y 1-metiletilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes escogidos independientemente entre $-OH$, $-COOH$ y $-SO_3H$;

25

o **R⁸³** y **R⁸⁴** están conectados, junto con el átomo de

nitrógeno al que van unidos, formando un heterociclo saturado monocíclico de 6 miembros que está opcionalmente sustituido con -COOH.

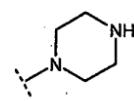
- Sobre todo se ofrece un compuesto de fórmula (I) en que
 5 **R¹** y **R²** están escogidos independientemente entre H, flúor,
 cloro, bromo, yodo, ciano, -CF₃ y ciclopropilo;
 con la condición de que si **R¹** es H, **R²** no puede ser H;
R³ es cloro;
R⁴ es cloro o metilo;
 10 **Q** es C**R⁵**, donde **R⁵** es H o flúor;
R⁶ es H; y



R⁷ es un grupo de fórmula

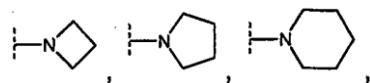
o **R⁷** es -C(CH₃)₂-**R⁸**, donde **R⁸** está escogido entre

- a) -OH, -COOH, -C(=O)NHOH, -OC(=O)NH₂ o -NH₂;
 15 b) -O-CH₂-**R⁸¹**, -O-CH₂CH₂-OH, -O-CH₂CH₂-**R⁸¹** o -NH-CH₂-**R⁸¹**,

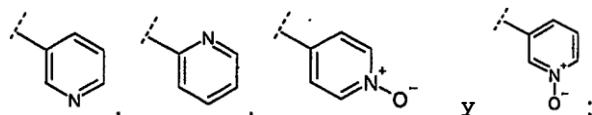


donde **R⁸¹** es -COOH o

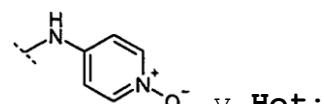
- c) -NHC(=O)-**R⁸²**, donde **R⁸²** está escogido entre metilo,
 etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo,
 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, etenilo, ciclopro-



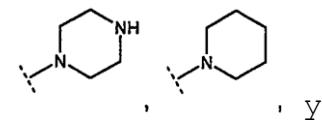
20 pilo, ciclobutilo, fenilo,



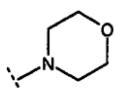
cada uno de dichos grupos está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes escogidos independientemente entre -OH, -COOH, -SO₂NH₂, -NH₂, -NHCH₃,



25 -N(CH₃)₂, -NH(CH₂)₂OMe, -NHCH₂COOH,



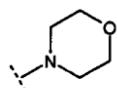
donde dicho **Het** está escogido entre



, cada uno de ellos opcionalmente sustituido

con -COOH; y

- d) $-C(=O)N(\mathbf{R}^{83})\mathbf{R}^{84}$, donde \mathbf{R}^{83} está escogido entre H y CH_3 ; y \mathbf{R}^{84} entre metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo y



5 ; y cada uno de dichos metilo, etilo, propilo y 1-metiletilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes escogidos independientemente entre -OH, -COOH y $-SO_3H$;

10 ○ \mathbf{R}^{83} y \mathbf{R}^{84} están conectados, junto con el átomo de nitrógeno al que van unidos, formando un heterociclo saturado monocíclico de 6 miembros que está opcionalmente sustituido con -COOH.

Formas de ejecución específicas

El ámbito de la presente invención abarca todos los compuestos de fórmula (I) incluidos en las tablas 1 y 2.

En general se refiere a todas las formas tautómeras e isómeras de los mismos, por ejemplo isómeros geométricos individuales, estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, racematos, mezclas racémicas o no racémicas de estereoisómeros, mezclas de diastereoisómeros o mezclas de cualquiera de las formas anteriores de una estructura química o compuesto, a no ser que en el nombre del compuesto o en la estructura se indique la estereoquímica o forma isomérica específica.

Es bien conocido en el estado técnico que la actividad biológica y farmacológica de un compuesto depende de su estereoquímica. Así, por ejemplo, los enantiómeros presentan a menudo una actividad biológica sorprendentemente distinta, incluyendo diferencias en las propiedades farmacocinéticas, en el metabolismo, en la fijación de proteínas y similares, y en las propiedades farmacológicas, incluyendo el tipo y grado de actividad desplegada, la toxicidad y similares. Por tanto un experto en la materia reconocerá que un enantiómero puede ser más activo o mostrar efectos beneficiosos al enriquecerlo

respecto al otro enantiómero o separarlo de él. Asimismo un experto en la materia sabrá cómo separar, enriquecer o preparar selectivamente los enantiómeros de los compuestos de la presente invención a partir de esta descripción y del conocimiento 5 del estado técnico.

La preparación de estereoisómeros, p.ej. enantiómeros y diastereoisómeros, o mezclas del deseado exceso enantiomérico (ee) o de pureza enantiomérica, se lleva a cabo mediante uno o más de los muchos métodos de (a) separación o resolución de 10 enantiómeros o (b) síntesis enantioselectiva conocida de los especialistas, o una combinación de ambas. Estos métodos de resolución se basan generalmente en el reconocimiento quiral e incluyen, por ejemplo, la cromatografía con fases estacionales quirales, la formación de complejos anfitrión-huésped 15 enantioselectivos, la resolución o la síntesis con productos auxiliares quirales, la síntesis enantioselectiva, la resolución cinética enzimática o no enzimática o la cristalización enantioselectiva espontánea. Tales métodos están descritos de manera general en Chiral Separation Techniques: A Practical 20 Approach (2^a ed.), G. Subramanian (ed.), Wiley-VCH, 2000; T.E. Beesley y R.P.W. Scott, Chiral Chromatography, John Wiley & Sons, 1999; y Satinder Ahuja, Chiral Separations by Chromatography, Am. Chem. Soc., 2000. Asimismo existen métodos igualmente bien conocidos para cuantificar el exceso o la 25 pureza enantiomérica, por ejemplo CG, HPLC, CE o RMN, y asignar la configuración absoluta y la conformación, por ejemplo CD ORD, cristalografía por rayos X o RMN.

Los compuestos de fórmula (I) son inhibidores efectivos del VIH de tipo natural y asimismo del enzima doble mutante 30 K103N/Y181C. Los compuestos de la presente invención también pueden inhibir los enzimas mutantes simples V106A, Y188L, K103N, Y181C, P236L y G190A (entre otros). Los compuestos también pueden inhibir otros enzimas mutantes dobles, incluyendo K103N/P225H, K103N/V108I y K103N/L100I.

35 Los compuestos de fórmula (I) tienen actividad inhibitoria contra la replicación del VIH-1. Cuando se administran en

formas de dosificación adecuadas, sirven para el tratamiento del SIDA, del ARC y de trastornos similares relacionados con la infección por VIH-1. Los compuestos también pueden administrarse como tratamiento o medida profiláctica, después de 5 que un individuo haya estado expuesto al VIH-1, pero antes de que surjan síntomas de la enfermedad y/o antes de detectarse el virus en la sangre, con el fin de evitar la aparición de síntomas de la enfermedad y/o que el virus alcance niveles detectables en la sangre. Los compuestos también pueden utilizarse para prevenir la transmisión perinatal del HIV-1 de 10 la madre al bebé, administrándolos a la madre antes de dar a luz y al hijo durante los primeros días de vida.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar por vía oral, parenteral o tópica en dosis unitarias o divididas. 15 Una dosis oral adecuada de un compuesto de fórmula (I) estaría comprendida en el intervalo de 0,5 mg hasta 3 g diarios, aproximadamente. Una forma preferida de dosificación oral de un compuesto de fórmula (I) estaría comprendida en el intervalo de 100 mg hasta 800 mg diarios, aproximadamente, para un 20 paciente de 70 kg de peso. En formulaciones parenterales una dosis unitaria adecuada puede contener 0,1 hasta 250 mg de dichos compuestos, preferiblemente 1 mg hasta 200 mg, mientras que para la administración tópica se prefieren formulaciones que contienen 0,01 hasta 1% de ingrediente activo. No 25 obstante debe comprenderse que la dosis administrada varíe de paciente a paciente. La dosis apropiada para un paciente concreto depende del juicio clínico y los criterios para fijarla son el peso y el estado del paciente, así como su respuesta al fármaco.

30 Para su administración por vía oral los compuestos de la presente invención pueden tomarse como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos con un material soporte farmacéuticamente compatible, que puede ser una sustancia orgánica o inorgánica inerte e idónea para la administración oral. Como 35 ejemplos de tales materiales soporte cabe citar, sin limitarse a ellos, agua, gelatina, talco, almidón, estearato magné-

sico, goma arábiga, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vaselina y similares.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar combinados con uno o más agentes antirretrovirales adicionales conocidos 5 del especialista, en forma de un preparado útil, administrado simultánea, separada o secuencialmente para el tratamiento o la prevención de la infección por VIH en un individuo. Como ejemplos de agentes antirretrovirales - incluyendo fármacos aprobados o en fase de investigación - utilizables en terapia 10 combinada con los compuestos de fórmula (I) cabe mencionar, sin limitarse a ellos:

- NRTI (inhibidores nucleósidos o nucleótidos de transcriptasa inversa; incluyendo, sin limitarse a ellos, zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, emtricitabina, abacavir y tenofovir);
- NNRTI (inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa; incluyendo, sin limitarse a ellos, nevirapina, delavirdina, efavirenz, capravirina, etravirina, rilpivirina, GW695634 y BILR 355);
- inhibidores de proteasa (incluyendo, sin limitarse a ellos, ritonavir, tipranavir, saquinavir, nelfinavir, indinavir, amprenavir, fosamprenavir, atazanavir, lopinavir, VX-385 y TMC-114);
- inhibidores de entrada, incluyendo, sin limitarse a ellos, antagonistas de CCR5 (incluyendo, sin limitarse a ellos, maraviroc (UK-427,857), SCH-417690, GW873140 y TAK-652), antagonistas de CXCR4 (incluyendo, sin limitarse a él, AMD-11070), inhibidores de fusión (incluyendo, sin limitarse a ella, enfuvirtida (T-20)) y otros 25 (incluyendo, sin limitarse a ellos, PRO-542 y BMS-488043);
- inhibidores de integrasa (incluyendo, sin limitarse a ellos, c-1605, BMS-538158 y JTK-303);
- inhibidores de TAT;
- inhibidores de maduración (incluyendo, sin limitarse a 30 35

- é1, PA-457);
- inmunomoduladores (incluyendo, sin limitarse a él, levamisol); y
 - agentes fungicidas o antibacterianos (incluyendo, sin limitarse a él, fluconazol).
- 5 Además, un compuesto de fórmula (I) se puede emplear con al menos otro compuesto de fórmula (I).

Los preparados farmacéuticos pueden elaborarse de manera convencional y las formas de dosificación acabadas pueden ser 10 sólidas, incluyendo, sin limitarse a ellas, tabletas, grageas, cápsulas y similares, o líquidas, incluyendo, sin limitarse a ellas, soluciones, suspensiones, emulsiones y similares. Los preparados farmacéuticos pueden estar sujetos a operaciones farmacéuticas convencionales, incluyendo, de manera 15 no excluyente, la esterilización. Además los preparados farmacéuticos pueden contener adyuvantes corrientes, incluyendo, sin limitarse a ellos, conservantes, estabilizantes, emulsionantes, saborizantes, humectantes, tampones, sales para modificar la presión osmótica y similares. Como material soporte 20 sólido puede usarse, sin limitarse a ellos, almidón, lactosa, manitol, metilcelulosa, celulosa microcristalina, talco, sílice, fosfato dicálcico y polímeros de elevado peso molecular (como el polietilenglicol).

Para uso parenteral, un compuesto de fórmula (I) puede 25 administrarse en una solución, suspensión o emulsión acuosa o no acuosa, en un aceite farmacéuticamente aceptable o en una mezcla de líquidos que lleve agentes bacteriostáticos, anti-oxidantes, conservantes, tampones u otros solutos para que la disolución sea isotónica con la sangre, agentes espesantes, 30 agentes suspensores u otros aditivos farmacéuticamente aceptables, incluyendo, sin limitarse a ellos, por ejemplo, tampones de tartrato, citrato y acetato, etanol, propilenglicol, polietilenglicol, complejantes (como el EDTA), antioxidantes (tales como bisulfito sódico, metabisulfito sódico y ácido 35 ascórbico), polímeros de alto peso molecular (como los óxidos

de polietileno líquidos) para regular la viscosidad y derivados de polietileno de anhidridos de sorbitol. Si es preciso también se pueden agregar conservantes tales como ácido benzoico, metil o propilparabén, cloruro de benzalconio y otros 5 compuestos de amonio cuaternario.

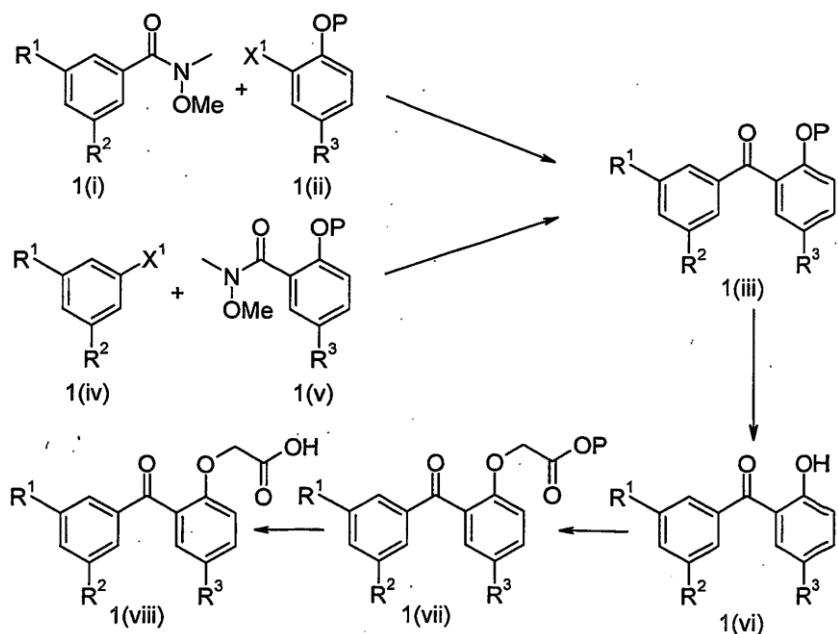
Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de una solución para aplicación nasal que, además de ellos, puede llevar tampones adecuados, ajustadores de tonicidad, conservantes antimicrobianos, antioxidantes 10 y agentes para incrementar la viscosidad en un vehículo acuoso. Como ejemplos de estos últimos cabe citar, sin limitarse a ellos, polivinilalcohol, derivados de celulosa, polivinilpirrolidona, polisorbatos o glicerina. Los conservantes antimicrobianos añadidos pueden incluir de modo no excluyente 15 cloruro de benzalconio, timerosal, clorobutanol o feniletil alcohol.

Asimismo, los compuestos de la presente invención pueden administrarse mediante supositorios.

Metodología y síntesis

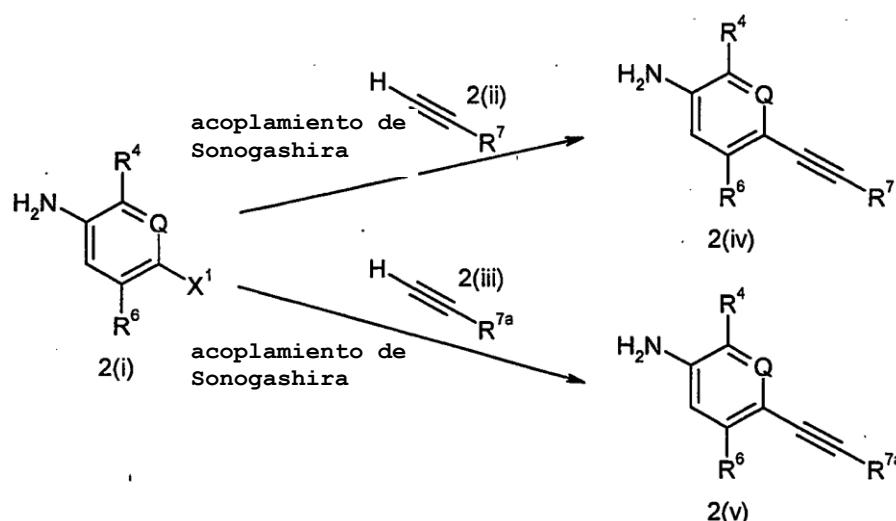
En general los compuestos de la fórmula (I) se preparan por métodos conocidos, a partir de materias primas fácilmente asequibles, en condiciones de reacción admitidas como adecuadas. Los esquemas 1 a 4 ilustran los métodos generales usados para preparar los compuestos de la fórmula (I) en que **x¹** es 20 bromo o yodo, **x²** es cloro o bromo, **P** es un grupo protector, **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **Q**, **R⁶** y **R⁷** son tal como se han definido aquí y **R^{7a}** es una forma protegida de **R⁷**.

Esquema 1: método general para sintetizar intermedios de benzofenona



En general los intermedios de benzofenona **1(viii)** se prepararon por el método de J. H. Chan y otros (J. Med. Chem. 2004, 47, 1175-1182) o modificaciones del mismo. En resumen, 5 el aril-litio obtenido por intercambio halógeno-litio a partir de **1(ii)** se puede acilar con amida **1(i)** para dar la benzofenona **1(iii)**. Para acilar la amida **1(i)** también se pueden emplear otros derivados organometálicos. Como alternativa, la benzofenona **1(iii)** también se puede obtener acilando el aril-litio u otro derivado organometálico de **1(iv)** con amida **1(v)**. 10 La separación del grupo protector de la benzofenona **1(iii)** da la hidroxibenzofenona **1(vi)**, la cual puede O-alquilizarse con éster de ácido α -haloacético en presencia de base para dar el correspondiente éter **1(vii)**. Los sustituyentes **R¹** y **R²** (p.ej. 15 Br) del intermedio **1(iii)** o **1(vi)** también pueden convertirse en otros sustituyentes **R¹** y **R²** (p.ej. CN, cPr para **1(iii)**; OMe para **1(vi)**), usando métodos conocidos del especialista. La separación del grupo protector éster de **1(vii)** da el ácido **1(viii)**. Como alternativa, la benzofenona **1(vi)** puede transformarse directamente en el ácido **1(viii)** por alquilación con 20 un ácido α -haloacético.

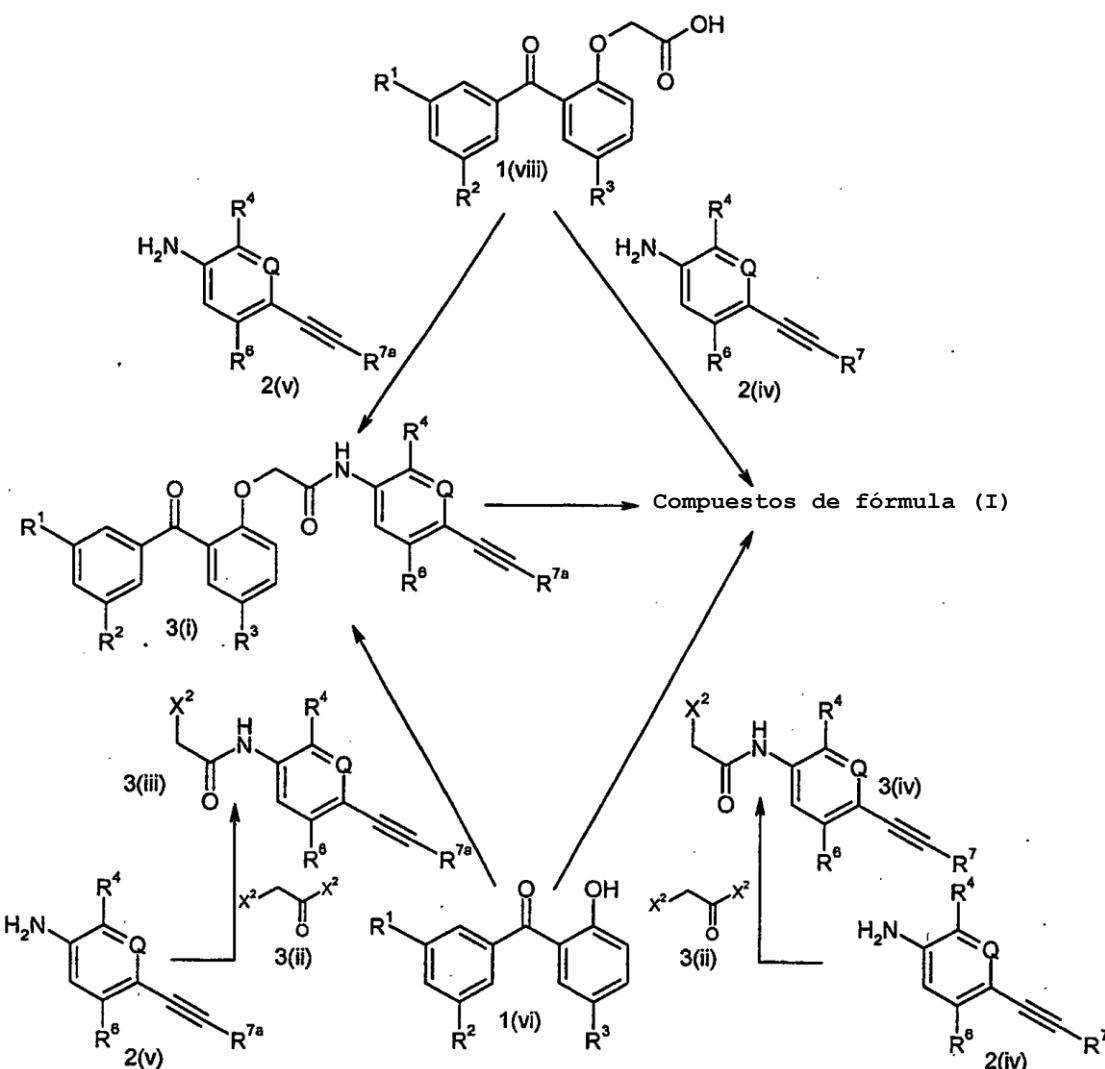
Esquema 2: síntesis de anilinas sustituidas



En resumen, el acoplamiento de la 4-bromo- o 4-yodo-anilina **2(i)** con los alquinos **2(ii)** y **2(iii)** en condiciones básicas y en presencia de un catalizador de paladio y una sal de cobre(I), usando las condiciones típicas de la reacción de Sonogashira, bien conocida del especialista, da las anilinas **2(iv)** y **2(v)**, en las cuales el grupo R^7 puede estar libre o en forma protegida (R^{7a}), respectivamente.

10

Esquema 3: métodos generales para sintetizar compuestos de fórmula (I)

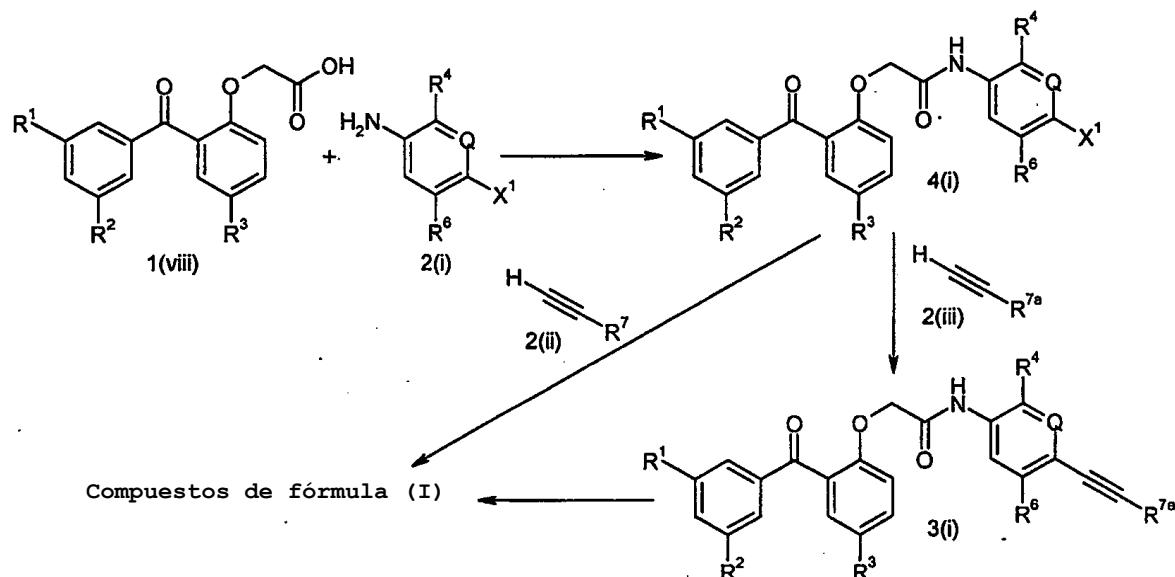


Resumiendo, el acoplamiento del ácido **1(viii)** con la anilina **2(v)** mediante activación apropiada del ácido (p.ej. cloruro de acilo) da la amida **3(i)**, que se puede convertir 5 fácilmente en compuestos de la fórmula (I) desprotegiendo **R^{7a}** para dar **R⁷**. El acoplamiento del ácido **1(viii)** con la anilina **2(iv)** da directamente los compuestos de la fórmula (I). Como alternativa, la O-alquilación del fenol **1(vi)** con la α-halo-acetamida **3(iii)**, obtenible fácilmente por acoplamiento de la anilina **2(v)** y el haluro de α-haloacetilo **3(ii)** en presencia 10 de una base, también puede producir la amida **3(i)**. Análogamente la O-alquilación del fenol **1(vi)** con la α-haloacetamida **3(iv)** preparada a partir de **2(iv)** y **3(ii)** da directamente los compuestos de la fórmula (I).

15 Los sustituyentes **R⁷** de los compuestos de la fórmula (I) también se pueden transformar para proporcionar compuestos de fórmula (I) que lleven otros sustituyentes **R⁷**, mediante méto-

dos conocidos del especialista (p.ej. alquilación, acilación, sustitución, oxidación y otras modificaciones de grupos funcionales). Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) en que \mathbf{R}^7 es -alquil (C_{1-6}) $-\mathbf{R}^8$ y \mathbf{R}^8 es $-NH_2$ se pueden transformar en 5 compuestos de la fórmula (I) en que \mathbf{R}^7 es -alquil (C_{1-6}) $-\mathbf{R}^8$ y \mathbf{R}^8 es $-NHC(=O)-\mathbf{R}^{82}$, mediante reacciones de acoplamiento bien conocidas, usando reactivos de acilación adecuados capaces de transferir el grupo $-C(=O)-\mathbf{R}^{82}$. Según otro ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) en que \mathbf{R}^7 es -alquil (C_{1-6}) $-\mathbf{R}^8$ y \mathbf{R}^8 10 es $-COOH$ se pueden transformar en compuestos de fórmula (I) en que \mathbf{R}^7 es -alquil (C_{1-6}) $-\mathbf{R}^8$ y \mathbf{R}^8 es $-C(=O)N(\mathbf{R}^{83})\mathbf{R}^{84}$, mediante reacciones de acoplamiento bien conocidas entre el grupo carboxilo \mathbf{R}^8 y una amina de fórmula $HN(\mathbf{R}^{83})\mathbf{R}^{84}$. Asimismo, los compuestos de fórmula (I) en que \mathbf{R}^7 es -alquil (C_{1-6}) $-\mathbf{R}^8$ y \mathbf{R}^8 15 es $-NH_2$ o $-OH$ se pueden transformar en compuestos de fórmula (I) en que \mathbf{R}^7 es -alquil (C_{1-6}) $-\mathbf{R}^8$ y \mathbf{R}^8 es $-NH$ -alquil (C_{1-6}) $-\mathbf{R}^{81}$ o $-O$ -alquil (C_{1-6}) $-\mathbf{R}^{81}$, mediante el empleo de reacciones bien conocidas.

Esquema 4: método alternativo para sintetizar compuestos 20 de fórmula (I)



La modificación de la secuencia de reacciones descrita en los esquemas 2 y 3, tal como está representada arriba en 25 el esquema 4, ilustra un método alternativo para sintetizar los compuestos de la fórmula (I). En resumen, el acoplamiento

del ácido **1(viii)** con la 4-bromo- o 4-yodoanilina **2(i)** da la amida **4(i)**. El acoplamiento de **4(i)** con los alquinos **2(iii)**, empleando las condiciones de la reacción de Sonogashira produce **3(i)**, que se puede transformar fácilmente en compuestos 5 de fórmula (I) eliminando el grupo protector presente en el sustituyente **R^{7a}**. El acoplamiento de **4(i)** con los alquinos **2(ii)** da directamente los compuestos de fórmula (I).

EJEMPLOS

La presente invención se ilustra con mayor detalle por medio de los siguientes ejemplos no limitativos. Todas las reacciones se efectuaron en atmósfera de nitrógeno o argón, a no ser que se diga lo contrario. La temperatura ambiente es de 18° a 22°C (grados Celsius). Los porcentajes o proporciones de solución expresan una relación volumen a volumen, a no ser que se indique de otro modo. La purificación por HPLC de fase inversa (RP-HPLC) se realizó utilizando un gradiente de MeCN/H₂O con TFA (0,06%) (CombiPrep ODS-AQ 50 x 20mm, 5 µ, 120 Å). La HPLC analítica se realizó en condiciones estándar, empleando una columna de fase inversa Combiscreen ODSAQ C18, 20 YMC, 50 x 4,6 mm d.i., 5 µM, 120 Å a 220 nM, y eluyendo con un gradiente lineal, tal como se describe en la siguiente tabla (el disolvente A es 0,06% de TFA en H₂O; el disolvente B es 0,06% de TFA en CH₃CN):

Tiempo (min)	Flujo (ml/min)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)
0	3,0	95	5
0,5	3,0	95	5
6,0	3,0	50	50
10,5	3,5	0	100

25 Las abreviaturas o símbolos usados aquí incluyen:

Ac: acetilo;

Boc: *terc*-butoxicarbonilo;

Bu: butilo;

tBu: 1,1-dimetiletilo (*terc*-butilo);

30 tBuOH: *terc*-butanol;

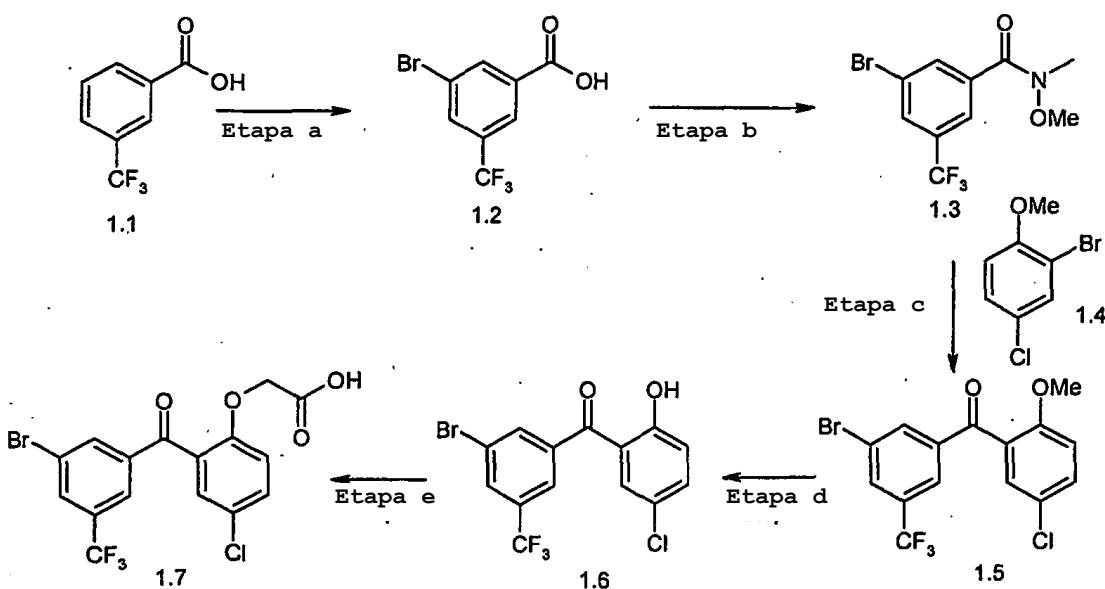
cPr: ciclopropilo;
 CHAPS: 3-{(3-colamidopropil)dimetilamonio}-1-propansulfonato;
 DCC: 1,3-diciclohexilcarbodiimida;
 DEAD: azodicarboxilato de dietilo;
 5 DMF: *N,N*-dimetilformamida;
 DMAP: 4-dimetilaminopiridina;
 DMSO: dimetilsulfóxido;
 dppf: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno;
 DTT: DL-ditiotreitol;
 10 Et: etilo;
 Et₂O: dietiléter;
 EtOH: etanol;
 EtOAc: acetato de etilo;
 GSH: glutatión;
 15 HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento;
 iPr: 1-metiletilo (isopropilo);
 LiHMDS: hexametildisilazida de litio;
 Me: metilo;
 MeOH: metanol;
 20 MeCN: acetonitrilo;
 NaHMDS: hexametildisilazida de sodio;
 NBS: *n*-bromosuccinimida;
n-BuLi: *n*-butil-litio;
 Ph: fenilo;
 25 Pr: propilo;
 RMN: resonancia magnética nuclear;
 RP-HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento de fase
 inversa;
 TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio;
 30 TBTU: O-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio tetra-
 fluoroborato;
 TFA: ácido trifluoroacético;
 THF: tetrahidrofurano;
 TLC: cromatografía de capa fina.

35 SÍNTESIS

Los siguientes ejemplos ilustran métodos para preparar

compuestos de la presente invención.

EJEMPLO 1: INTERMEDIO DE BENZOFENONA 1.7



a) Compuesto 1.2

5 Se añadió H_2SO_4 36 N (1,5 ml) y NBS (2,75 g, 15,0 mmoles) a una disolución del ácido **1.1** (1,90 g, 10,0 mmoles) en TFA (5 ml) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 30 minutos la mezcla reactiva se vertió en agua (200 ml), agitando fuertemente. Se filtró la suspensión y el sólido resultante se lavó con agua y se secó, para dar el compuesto **1.2** (2,45 g, 90% de rendimiento).

10

b) Compuesto 1.3

A una disolución del ácido **1.2** (2,45 g, 9,11 mmoles) en CH_2Cl_2 (35 ml) se añadió $(COCl)_2$ (0,87 ml, 10,0 mmoles) y DMF (2 gotas). Al cabo de 2 h la mezcla reactiva se concentró a presión reducida. Se añadió piridina (1,78 ml, 22,0 mmoles) y $MeNH(OMe) \cdot HCl$ (1,02 g, 10,5 mmoles) a una solución del cloruro de acilo en THF (20 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla reactiva se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con solución acuosa de HCl 1 N; solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida, para dar el compuesto **1.3** (2,23 g, 78% de rendimiento) en forma de una goma incolora.

20

c) Compuesto 1.5

A lo largo de 15 min. se añadió una solución de *n*-BuLi

2,5 M en hexano (3,36 ml, 8,40 mmoles) a una disolución del compuesto **1.4** (1,90 g, 8,50 mmoles) en Et₂O (25 ml) a -78°C. La mezcla reactiva se agitó a -78°C durante 30 minutos más, luego se agregó una disolución del compuesto **1.3** (2,50 g, 5 8,01 mmoles) en Et₂O (10 ml) durante 20 min. La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se siguió agitando durante 1 h. Se añadió lentamente agua y la mezcla reactiva se repartió entre agua y Et₂O. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. La 10 goma resultante se purificó por cromatografía flash (hexano/EtOAc, 95/5), para dar el compuesto **1.5** (2,45 g, 73% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

d) Compuesto 1.6

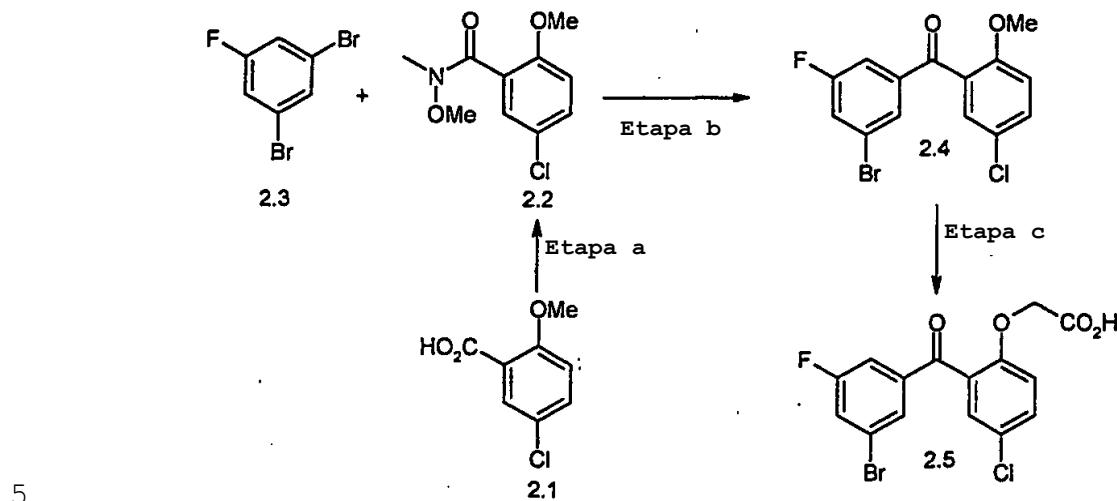
A una solución del compuesto **1.5** (442 mg, 1,12 mmoles) en CH₂Cl₂ (6 ml) enfriada a 0°C se le añadió una solución de BBr₃ 1,0 M en CH₂Cl₂ (6,0 ml, 6,0 mmoles). Al cabo de 1 h se agregó hielo y la mezcla resultante se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida, para 20 dar el compuesto **1.6** (430 mg, 100% de rendimiento) en forma de goma.

e) Compuesto 1.7

A una solución del fenol **1.6** (425 mg, 1,12 mmoles) en acetona (10 ml) se le añadió K₂CO₃ (500 mg, 3,62 mmoles) y 25 bromoacetato de metilo (200 µl, 2,11 mmoles), y la mezcla se calentó a 50°C durante 2 h. Después de enfriarla, la mezcla reactiva se concentró y se diluyó con EtOAc, y la disolución resultante se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El 30 éster crudo se purificó por cromatografía flash (hexano/EtOAc, 90/10), para dar el éster puro (447 mg, 88% de rendimiento). El éster se disolvió en THF (2 ml) y MeOH (2 ml) y se agregó solución acuosa de NaOH 1 N (2,0 ml, 2,0 mmoles). La solución se agitó durante 30 minutos, después se acidificó 35 lentamente con solución acuosa de HCl 1 N (3 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó

($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida, para dar el compuesto **1.7** (421 mg, 97% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino.

EJEMPLO 2: INTERMEDIO DE BENZOFENONA **2.5**



5

a) Compuesto **2.2**

A una disolución del ácido **2.1** (20,3 g, 109 mmoles) en CH_2Cl_2 (500 ml) se le añadió $(COCl)_2$ (14,0 ml, 157 mmoles) y DMF (0,2 ml). Al cabo de 2 h la mezcla reactiva se concentró a presión reducida. Se agregó gota a gota una disolución del cloruro de acilo resultante (22,3 g, 109 mmoles) en CH_2Cl_2 (80 ml) a una disolución de Et_3N (45,0 ml, 323 mmoles) y $MeNH(OMe) \cdot HCl$ (13,9 g, 142 mmoles) en CH_2Cl_2 (300 ml). La solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. 10 La mezcla reactiva diluida con EtOAc se lavó sucesivamente con solución acuosa de HCl 1 N, solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida, para dar el compuesto **2.2** (24,3 g, 97% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. 15

La mezcla reactiva diluida con EtOAc se lavó sucesivamente con solución acuosa de HCl 1 N, solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida, para dar el compuesto **2.2** (24,3 g, 97% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

20

b) Compuesto **2.4**

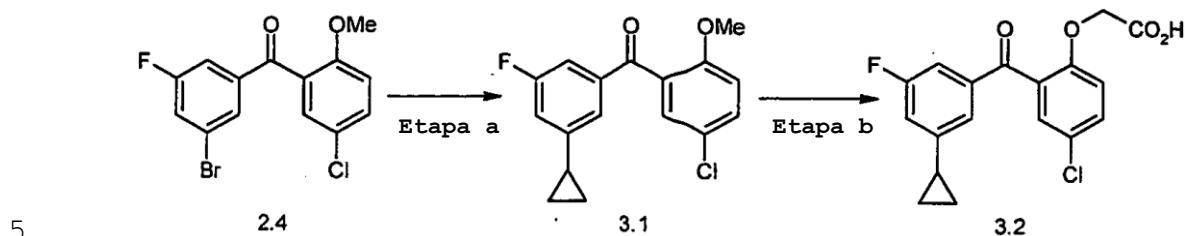
Empleando un método análogo al descrito en la etapa c del ejemplo 1, pero partiendo del compuesto **2.3** (4,40 g, 17,3 mmoles) y del compuesto **2.2** (3,98 g, 17,3 mmoles) se obtuvo el compuesto **2.4** (3,60 g, 60% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. 25

c) Compuesto **2.5**

Empleando un método análogo al descrito en las etapas d

y e del ejemplo 1, pero partiendo del compuesto **2.4** se obtuvo el compuesto **2.5** (1,16 g, 51% de rendimiento) en forma de un sólido beige.

EJEMPLO 3: INTERMEDIO DE BENZOFENONA 3.2

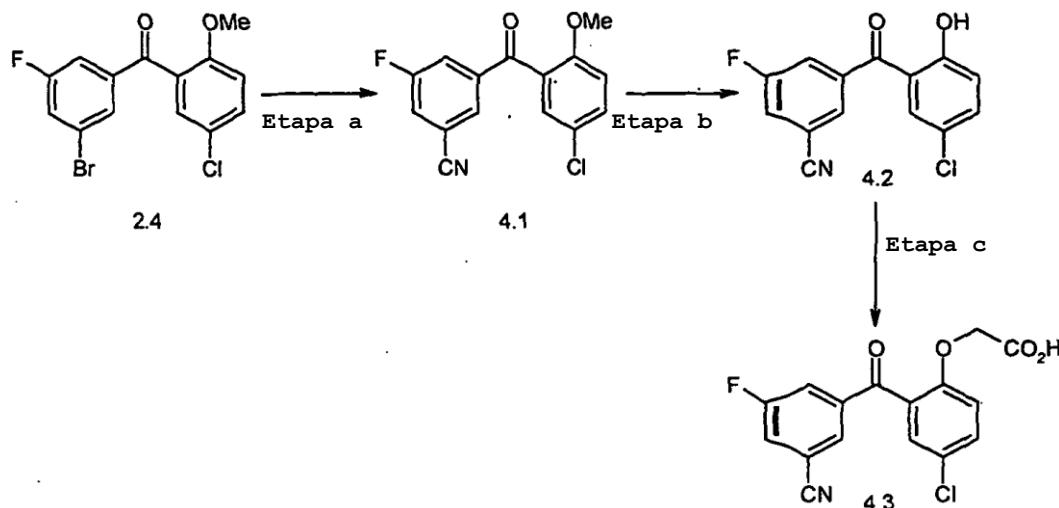


a) Compuesto 3.1

Se añadió durante 45 minutos una disolución de *n*-BuLi 1,6 M en hexano (7,28 ml, 11,5 mmoles) a una disolución fría (-78°C) de bromuro de ciclopropilo (1,17 ml, 14,5 mmoles) en THF (40 ml). Al cabo de 1 h se agregó una solución de ZnBr₂ (secado a la llama con vacío elevado, 2,88 g, 12,8 mmoles) en THF (10 ml) a través de una cánula y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. 1 h más tarde se agregó una solución del compuesto **2.4** (del ejemplo 2) (2,00 g, 5,82 mmoles) en THF (30 ml) y Pd(PPh₃)₄ (672 mg, 0,58 mmoles, en corriente de nitrógeno). La mezcla reactiva se calentó 16 h a refugio, luego se enfrió en un baño de hielo y se paró con disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla resultante se extrajo varias veces con EtOAc y las capas orgánicas reunidas se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (hexano/EtOAc 90/10) para dar el compuesto **3.2** (1,25 g, 70% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido.

b) Compuesto 3.2

Empleando un método análogo al descrito en las etapas d y e del ejemplo 1, pero partiendo del compuesto **3.1** (1,20 g, 3,94 mmoles), se obtuvo el ácido **3.2** (1,30 g, 95% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

EJEMPLO 4: INTERMEDIO DE BENZOFENONA 4.3**a) Compuesto 4.1**

Una mezcla de compuesto **2.4** (8,63 g, 25,1 mmoles) y CuCN (6,75 g, 75,4 mmoles, secado a 100°C y a presión reducida) en DMF (50 ml) se calentó a 185°C durante 3,5 h. La mezcla reactiva enfriada se diluyó con EtOAc y la solución resultante se lavó con disolución concentrada de NH₄OH, agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta un volumen de unos 50 ml. Luego se añadió hexano (150 ml) y el precipitado resultante se recuperó por filtración y se secó, para obtener el compuesto **4.1** (5,70 g, 78% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino.

El compuesto **4.1** ($\text{R}^2 = \text{CN}$) se puede transformar en el correspondiente intermedio en que R^2 es $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, mediante condiciones reactivas de hidrogenación bien conocidas del especialista. Este intermedio puede transformarse luego en compuestos de fórmula (I) en que R^2 es $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, usando la metodología aquí descrita.

b) Compuesto 4.2

Se añadió una solución de BBr₃ 1,0 M en CH₂Cl₂ (50,0 ml, 50,0 mmoles) durante 15 min. a una solución enfriada (-78°C) de compuesto **4.1** (5,70 g, 19,7 mmoles) en CH₂Cl₂ (120 ml). La mezcla reactiva se agitó a -78°C durante 1 h y luego se dejó calentar hasta la temperatura ambiente (30 min.). La mezcla

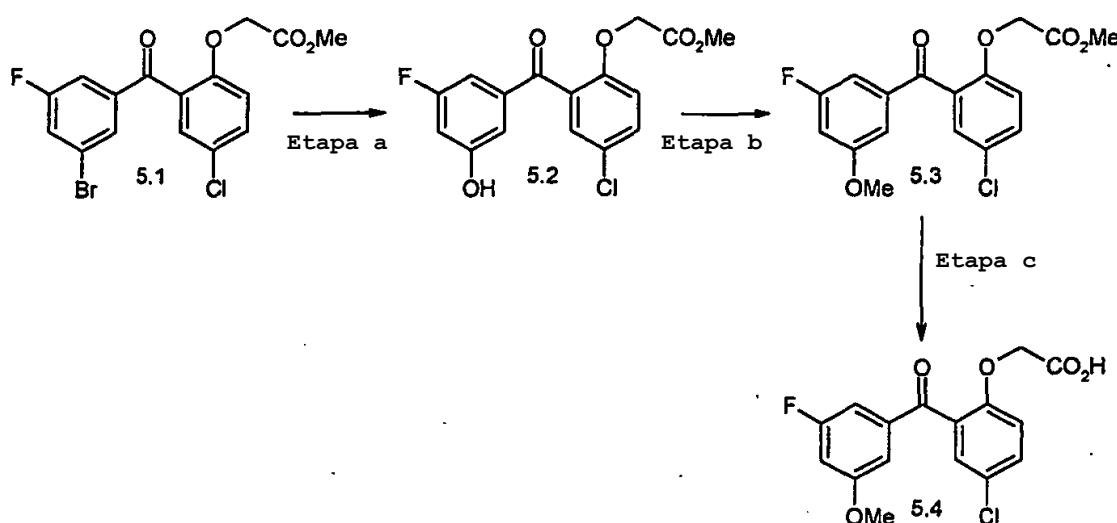
se vertió en agua helada y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en 5 EtOAc (30 ml) y se agregó hexano (100 ml). El sólido de color verde obtenido por filtración se lavó con hexano (10 ml) y se secó a presión reducida, para dar el compuesto **4.2** (4,72 g, 87% de rendimiento).

c) Compuesto 4.3

Una disolución de fenol **4.2** (4,72 g, 17,1 mmoles), K_2CO_3 (7,09 g, 51,4 mmoles) y bromoacetato de *t*-butilo (2,82 ml, 17,5 mmoles) en acetona (75 ml) se calentó 1,5 h a 50°C. La mezcla reactiva enfriada y diluida con EtOAc se lavó con agua (2x) y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a 15 presión reducida. Una disolución del residuo en TFA (25 ml) y CH_2Cl_2 (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla reactiva se concentró a presión reducida hasta un volumen de 40 ml, se agregó hexano (100 ml) y se filtró la suspensión resultante. El sólido se lavó con hexano y se secó 20 a presión reducida, para dar el compuesto **4.3** (5,14 g, 90% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

25

EJEMPLO 5: INTERMEDIO DE BENZOFENONA 5.4



a) Compuesto 5.2

Una solución del compuesto **5.1** (intermedio en la síntesis del compuesto **2.5**; 300 mg, 0,747 mmoles), dppf (41,6 mg, 75,0 µmoles), bis(pinacolato)diboro (228 mg, 900 µmoles) y AcOK (478 mg, 2,25 mmoles) en tolueno (10 ml) se desgasificó 5 durante 20 minutos a presión reducida. Se añadió PdCl₂(dppf) (complejo 1:1 con CH₂Cl₂; 54,9 mg, 75,0 µmoles) y la mezcla reactiva se calentó 18 h a 80°C. Se agregó otra porción de catalizador (54,9 mg, 75,0 µmoles) y la mezcla se calentó durante 20 min. La mezcla reactiva enfriada se diluyó con EtOAc 10 y la solución resultante se lavó con agua, se secó, se filtró a través de un bloque de tierra de diatomeas y se concentró a presión reducida. A una disolución del residuo en acetona (9 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 ml) enfriada con hielo se añadió 2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄ (700 mg, 1,14 mmoles). Al 15 cabo de 5 minutos se añadió NaHSO₃ (500 mg, 4,78 mmoles) y la mezcla reactiva se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromato- 20 grafía flash (hexano:EtOAc, 90/10 hasta 50/50), para dar el compuesto **5.2** (170 mg, 67% de rendimiento) en forma de una goma incolora.

b) Compuesto **5.3**

Se añadió NaH (al 60% en aceite mineral; 12,8 mg, 320 µmoles) a una solución de compuesto **5.2** (100 mg, 295 µmoles) 25 en DMF (3,0 ml). Al cabo de 15 min. se agregó MeI (21,8 µl, 350 µmoles) y la mezcla reactiva se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con Et₂O y la solución resultante se lavó con agua (3x), se secó (MgSO₄), se filtró 30 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (hexano/EtOAc, 80/20 hasta 50/50), para dar el compuesto **5.3** (67 mg, 64% de rendimiento) en forma de una goma incolora.

El compuesto **5.2** o análogos del mismo en que el grupo -COOMe 35 ha sido reemplazado por otro éster adecuado se pueden convertir en otros intermedios, en los cuales el grupo metoxi sobre

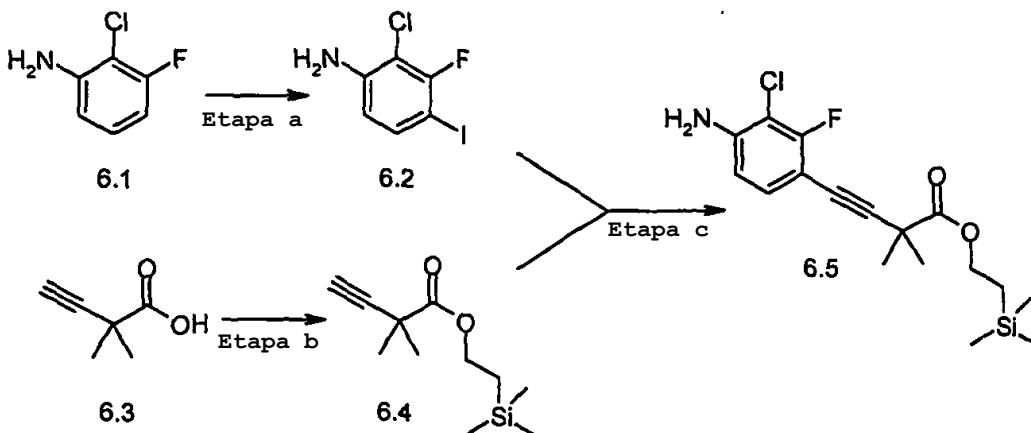
el anillo fenílico es reemplazado por otro grupo alcoxi o por un grupo alcoxi sustituido, usando la metodología de la anterior etapa b, pero cambiando el MeI por un agente de alquilación apropiado.

5 **c) Compuesto 5.4**

Se agitó a temperatura ambiente durante 1 h una disolución de compuesto **5.3** (66 mg, 0,19 mmoles) y solución acuosa de LiOH 1 N (0,5 ml, 0,5 mmoles) en THF (2,25 ml) y MeOH (0,75 ml). La mezcla reactiva se concentró a presión reducida 10 y el residuo se diluyó con agua y se acidificó con solución acuosa de HCl 1,0 N. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto **5.4** (64 mg, 100% de rendimiento).

15 Usando los métodos de las etapas b hasta e, o del ejemplo 2, pero partiendo de ácido benzoico adecuadamente sustituido disponible en el comercio y de intermedios de bromobenceno se pueden preparar otros intermedios de benzofenona utilizados en la obtención de compuestos de fórmula (I).

20 **EJEMPLO 6: INTERMEDIOS DE ANILINA 6.5 Y 6.7**



a) Compuesto 6.2

A una solución de la anilina **6.1** (500 mg, 3,43 mmoles) en ácido acético (4 ml) se le añadió KI (820 mg, 4,94 mmoles), $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (710 mg, 4,61 mmoles) y $(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$ (710 mg, 3,62 mmoles). Después de 30 min. la mezcla reactiva se vertió en una mezcla de disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (5 ml) y disolución acuosa al 10% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1 ml). La capa acuosa

se extrajo con Et₂O y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida, para dar el compuesto **6.2** (860 mg, 92% de rendimiento) en forma de un sólido beige.

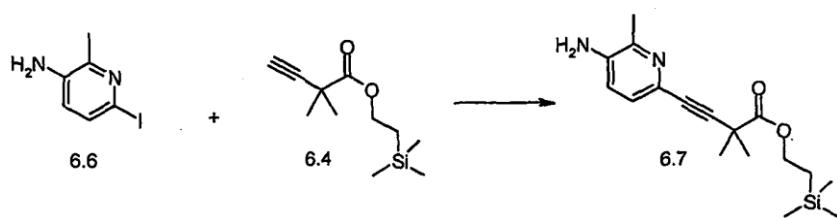
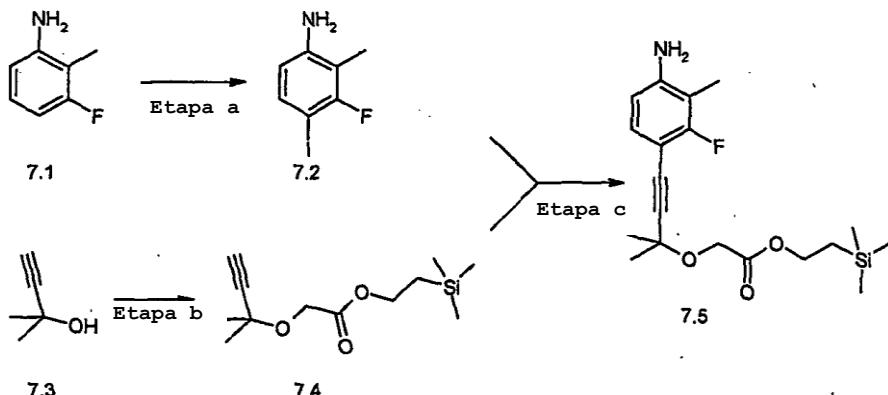
5 **b) Compuesto 6.4**

Se agitó a temperatura ambiente durante 16 h una solución del ácido **6.3** (8,00 g, 71,3 mmoles), 2-(trimetilsilil)-etanol (10,2 ml, 71,3 mmoles), Et₃N (20,9 ml, 150 mmoles) y TBTU (29,8 g, 92,8 mmoles) en DMF (120 ml). La mezcla reactiva se diluyó con Et₂O y la disolución resultante se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía flash (hexano/EtOAc, 95/5), para dar el compuesto **6.4** (10,8 g, 71% de rendimiento) en forma de un aceite transparente.

10 **c) Compuesto 6.5**

A una solución de la anilina **6.2** (1,09 g, 4,00 mmoles) en THF (10 ml) se le añadió CuI (76 mg, 0,40 mmoles), Et₂NH (1,04 ml, 10,0 mmoles) y compuesto **6.4** (850 mg, 4,00 mmoles). La mezcla se desgasificó durante 15 min. burbujeando argón a través de la solución, se agregó Pd(PPh₃)₄ (462 mg, 400 µmoles) y la mezcla reactiva se calentó a refugio hasta comprobar por TLC la total desaparición del material de partida. La disolución negra se enfrió a temperatura ambiente, se añadió gel de sílice y se eliminaron todos los volátiles a presión reducida para dar un polvo seco que se introdujo en la cabeza de una columna. El compuesto crudo se purificó por cromatografía flash (hexano/EtOAc, 80/20 hasta 50/50), para dar el compuesto **6.5** (1,13 g, 79% de rendimiento) en forma de un aceite marrón.

Usando un procedimiento análogo al descrito en la anterior etapa c, pero con el compuesto **6.6** comercialmente disponible en vez del compuesto **6.2**, se preparó el intermedio de anilina **6.7**.

**EJEMPLO 7: INTERMEDIO DE ANILINA 7.5****a) Compuesto 7.2**

5 Mediante un método análogo al descrito en la etapa a del ejemplo 6, pero partiendo de la anilina **7.1** (5,20 g, 41,5 mmoles), se obtuvo el compuesto **7.2** (9,96 g, 95% de rendimiento) en forma de un sólido marrón.

b) Compuesto 7.4

10 Al compuesto **7.3** (225 ml, 2,32 moles) se le añadió $[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$ (682 mg, 1,54 mmoles) y luego, lentamente, diazoacetato de etilo (30,0 ml, 285 mmoles). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente se eliminó el exceso de compuesto **7.3** por destilación. El residuo se purificó por cromatografía flash (hexano hasta hexano/EtOAc 90/10), para dar el correspondiente éster etílico (8,20 g, 17% de rendimiento). A una solución del éster etílico (3,00 g, 17,6 mmoles) en THF (45 ml) se le añadió una solución acuosa de LiOH 1,0 N (21,1 ml, 21,1 mmoles). La mezcla reactiva se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla se acidificó con solución acuosa de HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El ácido resultante se disolvió en CH_2Cl_2 (100 ml) y la disolución se enfrió a 0°C. Se agregó 2-(trimetilsilil)etanol (3,02 ml, 21,1 mmoles), disolución de DCC 1,0 M en CH_2Cl_2 (21,1 ml, 21,1 mmoles) y DMAP (516 mg, 4,22

15

20

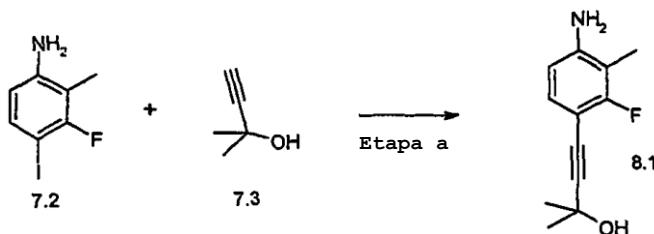
25

mmoles) y la mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La suspensión reactiva se filtró a través de un bloque de tierra de diatomeas y la disolución resultante se lavó con solución acuosa de HCl 1,0 N, solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (hexano hasta hexano/EtOAc 80/20), para dar el compuesto **7.4** (3,40 g, 80% de rendimiento) en forma de un aceite ligeramente amarillo.

10 c) Compuesto 7.5

Mediante un método análogo al descrito en la etapa c del ejemplo 6, pero partiendo de la anilina **7.2** (1,00 g, 3,98 mmoles) y del compuesto **7.4**, se obtuvo el compuesto **7.5** (946 mg, 65% de rendimiento) en forma de una goma espesa marrón.

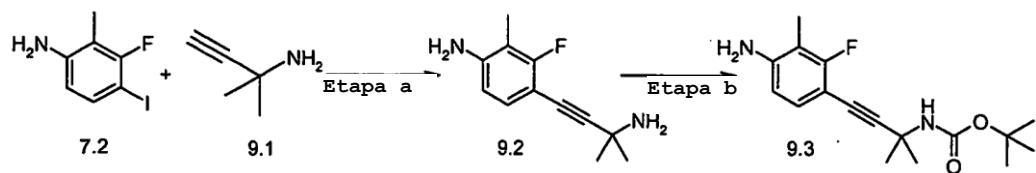
15 EJEMPLO 8: INTERMEDIO DE ANILINA 8.1



a) Compuesto 8.1

Se desgasificó una mezcla de anilina **7.2** (del ejemplo 7) (2,08 g, 8,29 mmoles), CuI (237 mg, 1,24 mmoles), Et₂NH (8,61 ml, 82,9 mmoles) y compuesto **7.3** (2,01 g, 20,7 mmoles) en THF (150 ml), burbujeando argón a través de la solución durante 15 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (1,44 g, 1,24 mmoles) y la mezcla reactiva se calentó a reflujo durante 2 h. La solución negra se enfrió a temperatura ambiente, se agregó gel de sílice y se eliminaron todos los volátiles a presión reducida para dar un polvo seco que se introdujo en la cabeza de una columna. El compuesto crudo se purificó por cromatografía flash (hexano/EtOAc, 90/10 hasta 20/80), para obtener el compuesto **8.1** (1,25 g, 73% de rendimiento) en forma de un aceite marrón.

30 EJEMPLO 9: INTERMEDIO DE ANILINA 9.3



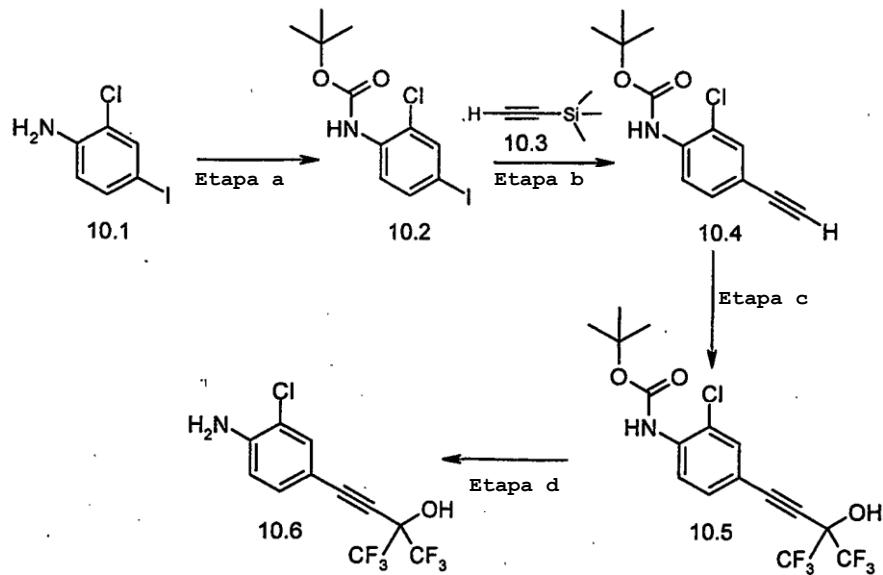
a) Compuesto 9.2

Mediante un método análogo al descrito en la etapa c del ejemplo 6, pero partiendo de la anilina **7.2** (del ejemplo 7) (5,00 g, 19,9 mmoles) y del compuesto **9.1** (1,99 g, 23,9 mmoles), se obtuvo el compuesto **9.2** (1,10 g, 27% de rendimiento) en forma de una goma marrón.

b) Compuesto 9.3

A una solución del compuesto **9.2** (200 mg, 970 µmoles) en THF (10 ml) se añadió Et₃N (194 µl, 1,10 mmoles) y di-terc-butil-dicarbonato (194 mg, 1,10 mmoles). Después de agitarla por la noche a temperatura ambiente, la mezcla reactiva se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por chromatografía flash (hexano/EtOAc 70/30 hasta 50/50), para dar el compuesto **9.3** (280 mg, 94% de rendimiento) en forma de una goma amarilla.

EJEMPLO 10: INTERMEDIO DE ANILINA 10.6



a) Compuesto 10.2

20 Una solución de NaHMDS (22,8 g, 124 mmoles) en THF (100 ml) se añadió a una solución de la anilina **10.1** (15,0 g, 59,2 mmoles) en THF (250 ml) a temperatura ambiente. Al cabo de 15 min. se agregó di-terc-butil-dicarbonato (12,3 g, 56,2 mmo-

les) en porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió lentamente solución acuosa de HCl al 10% y la mezcla se extrajo con Et₂O. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó (MgSO₄), se 5 filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (hexano/EtOAc, gradiente de 95/5 hasta 50/50), para dar el compuesto **10,2** (16,0 g, 77% de rendimiento) en forma de un sólido de color naranja pálido.

10 **b) Compuesto 10.4**

Se desgasificó una mezcla de anilina **10.2** (2,00 g, 5,66 mmoles), CuI (467 mg, 2,46 mmoles), Et₃N (3,15 ml, 22,6 mmoles) y compuesto **10.3** (939 µl, 6,79 mmoles) en THF (60 ml), burbujeando argón a través de la solución durante 15 minutos. 15 Se añadió Pd(PPh₃)₄ (647 mg, 0,56 mmoles); la mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente hasta ver por TLC la desaparición total del material inicial. La mezcla reactiva se diluyó con Et₂O; la solución se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se 20 purificó por cromatografía flash (hexano/EtOAc, 95/5), para dar el silil-alquino (1,80 g, 98% de rendimiento) en forma de un aceite marrón. Se agitó a temperatura ambiente una mezcla del silil-alquino resultante (1,80 g, 5,56 mmoles) y K₂CO₃ (3,84 g, 27,8 mmoles) en MeOH (55 ml) durante 10 minutos. La 25 mezcla reactiva diluida con Et₂O se lavó con agua. Las capas acuosas se trajeron con Et₂O. Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto **10.4** (1,17 g, 84% de rendimiento) en forma de un aceite marrón.

30 **c) Compuesto 10.5**

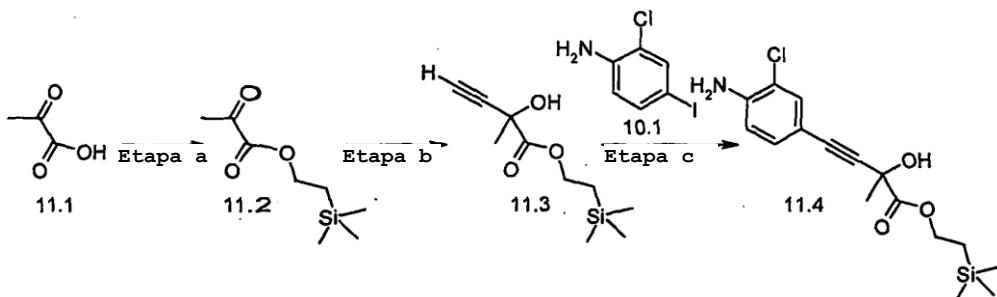
Una solución de n-BuLi 2,5 M en hexano (2,31 ml, 5,77 mmoles) se añadió gota a gota a una solución enfriada (-78°C) de **10.4** (415 mg, 1,65 mmoles) en THF (10 ml). Al cabo de 30 min. se agregó una solución hexafluoroacetona (821 mg, 4,95 mmoles) en THF (20 ml) y la mezcla reactiva se agitó durante 30 min. a -78°C. Se añadió solución acuosa saturada de NH₄Cl

y la mezcla resultante se extrajo con Et_2O . La capa orgánica se lavó con disolución acuosa de NH_4Cl , se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (hexano/ EtOAc , 98/2 hasta 95/5), 5 para dar el compuesto **10.5** (400 mg, 58% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

d) Compuesto 10.6

Se calentó a 100°C durante 3 días una solución del compuesto **10.5** (130 mg, 311 μmoles) y $t\text{-BuONa}$ (298 mg, 3,1 mmoles) 10 y agua (14,7 μl , 0,82 mmoles) en THF (2,0 ml). Se añadieron porciones adicionales de $t\text{-BuONa}$ (50 mg, 1,67 mmoles) y agua (7,7 μl , 0,42 mmoles) y la mezcla se calentó a 100°C durante 24 h más. Se agregó una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% y la mezcla reactiva se diluyó con EtOAc . Se 15 separaron las fases y la capa acuosa se extrajo con EtOAc . Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se separaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (hexano/ EtOAc , 8/2), para dar el compuesto **10.6** (26 mg, contaminado 20 con la correspondiente urea simétrica) en forma de un sólido marrón.

EJEMPLO 11: INTERMEDIO DE ANILINA 11.4



a) Compuesto 11.2

Una solución de DCC 1,0 M en CH_2Cl_2 (59,0 ml, 59,0 mmoles) se añadió a una solución enfriada con hielo de compuesto 11.1 (5,20 g, 59,0 mmoles), 2-trimetilsililetol (8,46 ml, 59,0 mmoles) y DMAP 1,44 g, 11,8 mmoles) en CH_2Cl_2 (200 ml). La mezcla reactiva se agitó a la temperatura ambiente durante 30 3 h. La solución se lavó sucesivamente con solución acuosa de HCl al 10%, solución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera, se

secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. (3,60 g, 32% de rendimiento).

b) Compuesto 11.3

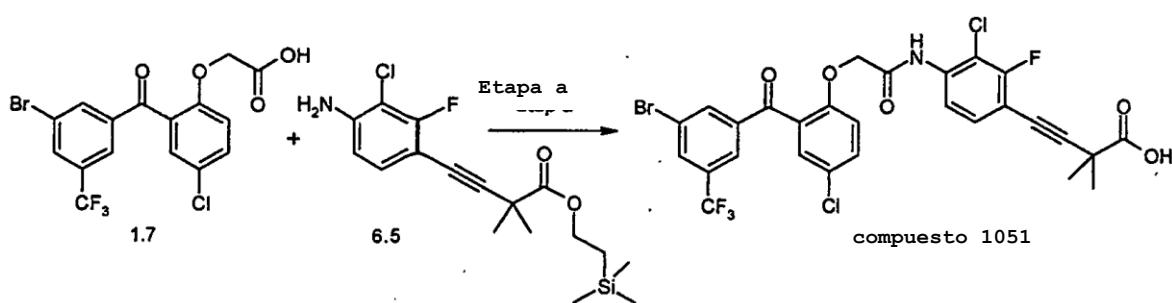
Se añadió una disolución de bromuro de etenil-magnesio 5 0,5 M en THF (38,2 ml, 19,1 mmoles) a una solución enfriada (-78°C) del compuesto **11.2** (3,60 g, 19,1 mmoles) en Et_2O (100 ml). La mezcla reactiva se agitó a -78°C durante 30 minutos y luego se dejó calentar hasta 0°C. Se agregó solución acuosa saturada de NH_4Cl y se separaron las fases. La capa acuosa se 10 extrajo con Et_2O (3x). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash 15 (hexano/EtOAc, 95/5 hasta 90/10), para dar el compuesto **11.3** (1,30 g, 32% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo.

c) Compuesto 11.4

Se desgasificó una mezcla de anilina **10.1** (1,00 g, 3,94 mmoles), CuI (75,2 mg, 395 μ moles), Et_2NH (4,10 ml, 39,4 mmoles) y compuesto **11.3** (930 mg, 4,34 mmoles) en THF (50 ml), 20 burbujeando argón a través de la solución durante 15 minutos. Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (456 mg, 0,39 mmoles) y la mezcla reactiva se calentó a reflujo durante 16 h. La solución negra se enfrió a temperatura ambiente, se agregó gel de sílice y se eliminaron todos los volátiles a presión reducida, para dar 25 un polvo seco que se introdujo en la cabeza de una columna. El compuesto crudo se purificó por cromatografía flash (hexano/EtOAc, 80/20 hasta 60/40), para obtener el compuesto **11.4** (729 mg, 54% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo.

Los métodos de los ejemplos 6 a 11 se pueden usar para 30 preparar otros intermedios de anilina empleados en la obtención de compuestos de la fórmula (I) a partir de yodoanilina adecuadamente sustituida y precursores alquino comercialmente disponibles.

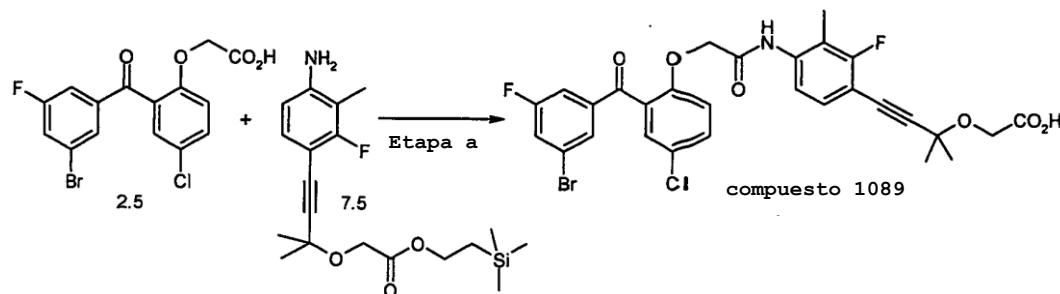
EJEMPLO 12: (ENTRADA 1051)



a) Compuesto 1051

A una solución del ácido **1.7** (del ejemplo 1) (110 mg, 0,251 mmoles) en CH_2Cl_2 (3 ml) se le añadió $(\text{COCl})_2$ (41 μl , 0,47 mmoles) y DMF (1 gota). Pasadas 2 h la mezcla reactiva se concentró a presión reducida para dar el cloruro de acilo correspondiente. El cloruro de acilo crudo (55 mg, 0,12 mmoles) se disolvió en THF (3 ml), se agregó piridina (30 μl , 0,37 mmoles) y compuesto **6.5** (del ejemplo 6) (41 mg, 0,12 mmoles), y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió una solución de Bu_4NF 1,0 M en THF (1,0 ml, 1,0 mmol) y la mezcla reactiva se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h; después se concentró a presión reducida. El ácido crudo se purificó por RP-HPLC. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para dar el compuesto **1051** (19 mg, 23% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN- H^1 (DMSO-d_6): δ 12,78-13,15 (bs, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,70 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (d, 9,0 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 1,47 (s, 6H).

EJEMPLO 13: (ENTRADA 1089)

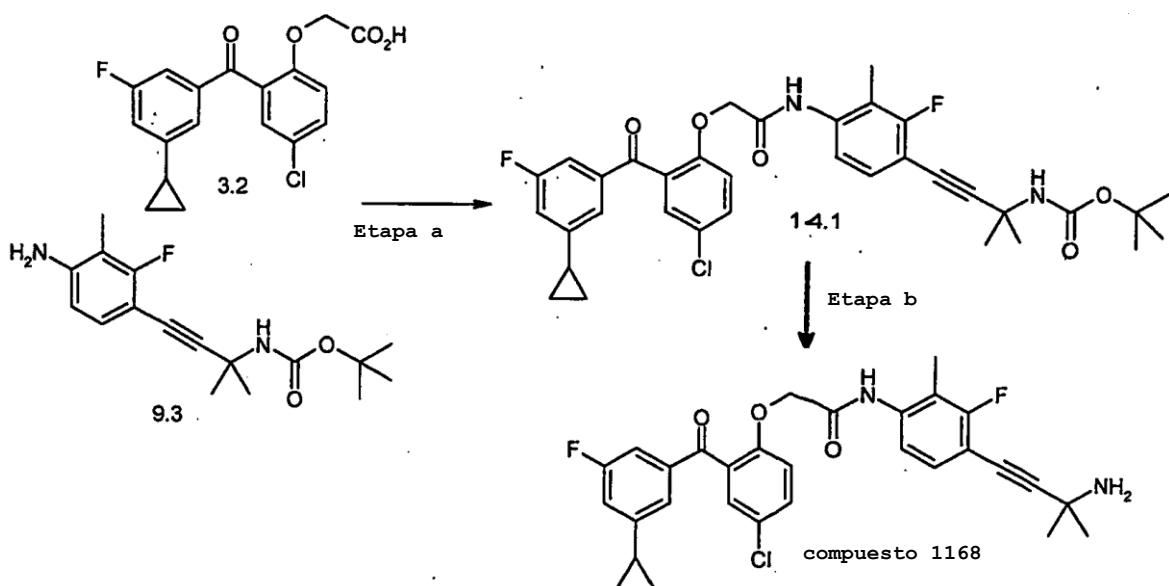


a) Compuesto 1089

Usando un método análogo al descrito en la etapa a del ejemplo 12, pero partiendo del compuesto **2.5** (del ejemplo 2)

(85,1 mg, 0,23 mmoles) y de la anilina **7.5** (del ejemplo 7) (83,7 mg, 0,23 mmoles), se obtuvo el compuesto **1089** (80 mg, 55% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN-H¹ (DMSO-d₆): δ 12,89 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,35-7,25 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 2,01 (s, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,50 (s, 6H).

10

EJEMPLO 14: (ENTRADA 1168)**a) Compuesto 14.1**

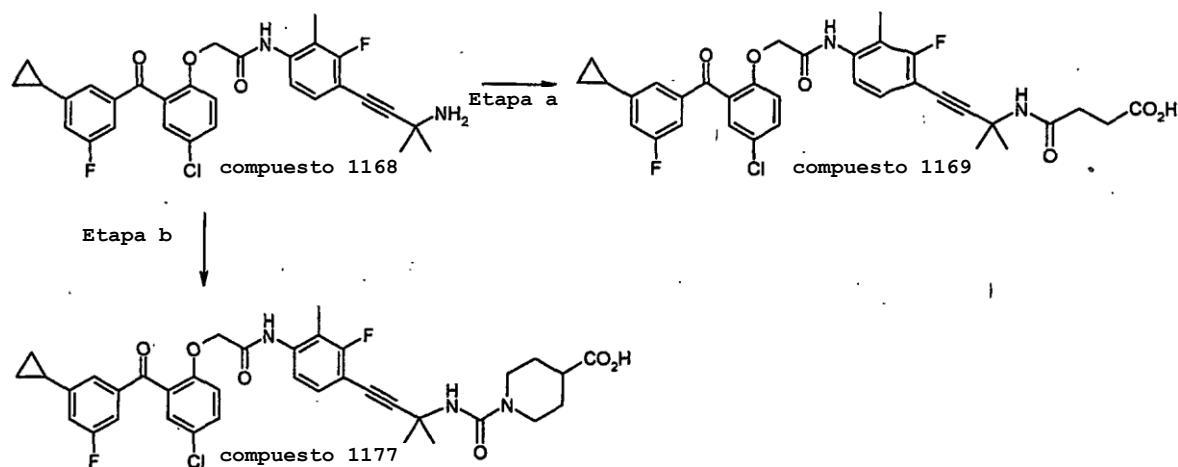
A una solución del ácido **3.2** (del ejemplo 3) (100 mg, 0,29 mmoles) en CH₂Cl₂ (3 ml) se le añadió (COCl)₂ (28 μl, 0,32 mmoles) y DMF (1 gota). Pasadas 2 h la mezcla reactiva se concentró a presión reducida para dar el cloruro de acilo correspondiente. El cloruro de acilo crudo se disolvió en THF (3 ml), se agregó piridina (70 μl, 0,86 mmoles) y compuesto **9.3** (del ejemplo 9) (97 mg, 0,32 mmoles) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla reactiva se repartió entre solución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc. La fase orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (hexano/EtOAc, 95/5 hasta 50/50), para dar

el compuesto **14.1** (120 mg, 66% de rendimiento) en forma de un aceite transparente.

b) Compuesto 1168

A una solución del compuesto **14.1** (120 mg, 0,19 mmoles) 5 en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió una solución de HCl 4,0 N en 1,4-dioxano (0,47 ml, 1,88 mmoles). Tras 1 h a temperatura ambiente se concentró la mezcla reactiva y la amina cruda se purificó por RP-HPLC. Las fracciones pures se combinaron y se concentraron para dar la sal de TFA del compuesto **1168** (39 10 mg, 32% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN-H¹ (DMSO-d₆) : δ 9,41 (s, 1H), 8,55 (bs, 2H), 7,63 (dd, *J* = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,43-7,16 (m, 5H), 4,82 (s, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,63 (s, 6H), 0,97 (m, 2H), 0,71 (m, 2H).

15 **EJEMPLO 15: (ENTRADAS 1169 Y 1177)**



a) Compuesto 1169

A una solución de la sal de TFA del compuesto **1168** (50,5 mg, 77,5 μmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadió anhídrido succínico (12,2 mg, 0,12 mmoles) y Et₃N (65 μl, 0,47 mmoles). La mezcla reactiva se calentó a refugio durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC. Las fracciones pures se combinaron y se concentraron para obtener el compuesto **1169** (30 mg, 61% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN-H¹ (DMSO-d₆) : δ 12,20-11,90 (ancho s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H) 7,38 (s, 1H), 7,32-7,12 (m, 5H), 4,80 (s, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,33 (m,

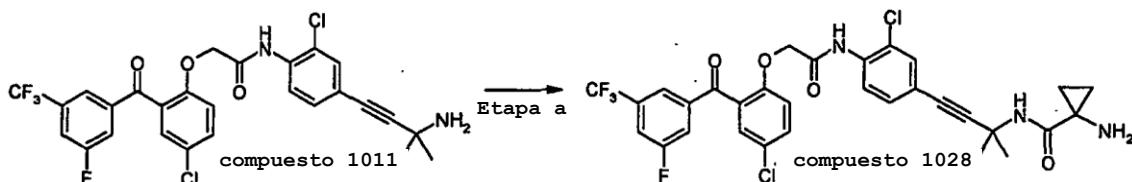
4H), 2,00 (s, 3H), 1,57 (s, 6H), 0,97 (m, 2H), 0,71 (m, 2H).

b) Compuesto 1177

A una solución de la sal de TFA del compuesto **1168** (30 mg, 46 µmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadió cloroformiato de fenilo (8,8 mg, 56 µmoles) y piridina (9,0 µl, 0,11 mmoles). La mezcla reactiva se agitó a la temperatura ambiente durante 1 h y los volátiles se eliminaron a presión reducida. Se añadió ácido isonipecótico (36 mg, 0,28 mmoles) y Et₃N (55 µl, 0,39 mmoles) a una disolución del residuo en DMSO (2 ml). La mezcla reactiva se calentó a 65°C durante 3 h y después de enfriarla se purificó por RP-HPLC. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para obtener el compuesto **1177** (13 mg, 41% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

RMN-H¹ (DMSO-d₆): δ 12,50-11,80 (bs, 1H), 9,26 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,18-7,06 (m, 3H), 6,32 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,80 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 2,66 (t, *J* = 11,0 Hz, 2H), 2,37-2,22 (m, 1H), 2,03-1,85 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,77-1,62 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H) 1,50 (s, 6H), 1,42-1,23 (m, 2H), 0,97-0,76 (m, 2H), 0,69-0,58 (m, 2H).

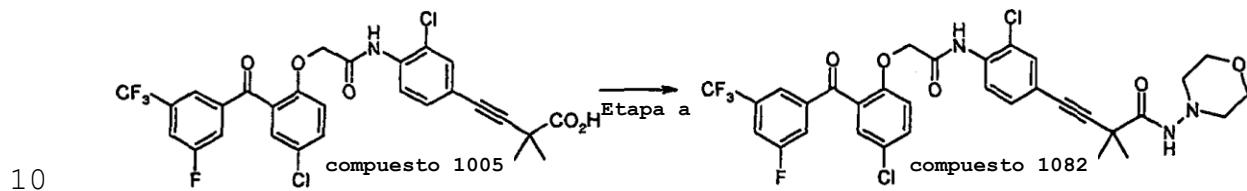
EJEMPLO 16: (ENTRADA 1028)



Una solución de la sal hidrocloruro del compuesto **1011** (28,0 mg, 46,3 µmoles; preparada mediante un método análogo al descrito para el compuesto **1168**), ácido Boc-1-aminociclopropilcarboxílico (11,0 mg, 54,6 µmoles), TBTU (18,0 mg, 56,1 µmoles) y Et₃N (30,0 µl, 215 µmoles) en MeCN (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Luego se añadió una solución de HCl 4,0 N en 1,4-dioxano (1,0 ml) y la mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla reactiva se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por RP-HPLC. Las fracciones puras se combinaron y

se liofilizaron, para dar la sal de TFA del compuesto **1028** (2,2 mg, 7,4% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN-H¹ (DMSO-d₆): δ 9,31 (s, 1H), 8,42 (ancho s, 3H), 8,00 (ancho d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81-7,89 (m, 3H), 7,67 (dd, J = 9,0, 2,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,47 (ancho s, 1H), 7,44 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 1,59 (s, 6H), 1,48-1,52 (m, 2H), 1,18-1,21 (m, 2H).

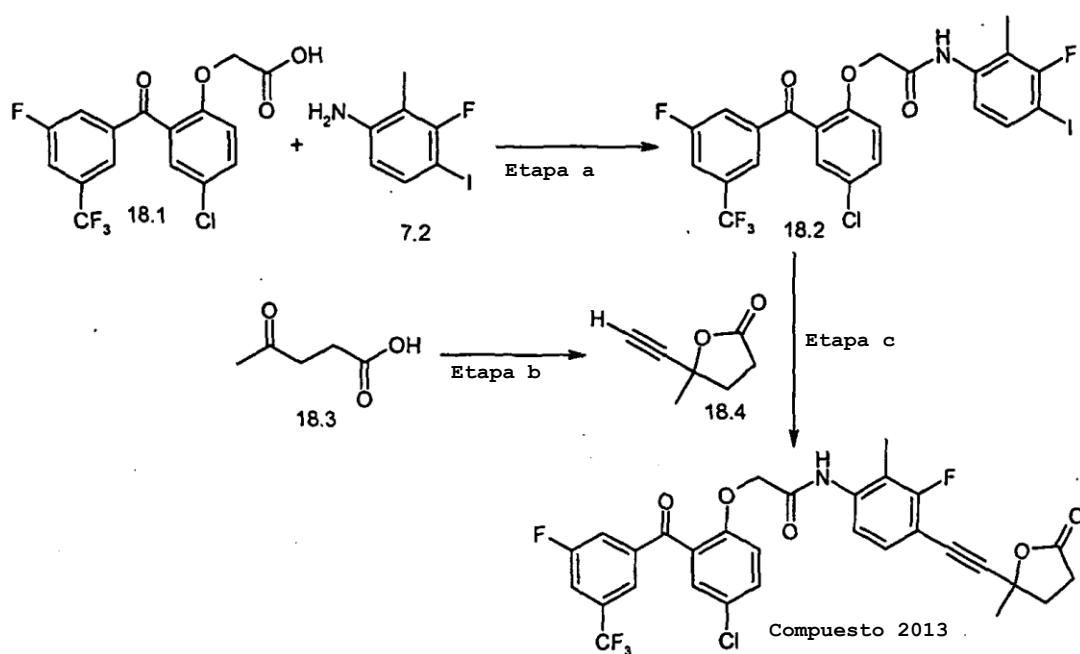
EJEMPLO 17: (ENTRADA 1082)



a) Compuesto 1082

A una disolución enfriada con hielo del compuesto **1005** (50,0 mg, 83,8 µmoles) y DMF (5 µl) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) se le añadió (COCl)₂ (36,5 µl, 419 µmoles). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró a presión reducida. Se agregó 4-aminomorfolina (9,7 µl, 101 µmoles) y 2,6-lutidina (50,0 µl, 429 µl) a una disolución del residuo en MeCN (0,5 ml). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se purificó por RP-HPLC. Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron, para dar el compuesto **1082** (31 mg, 57% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN-H¹ (DMSO-d₆): δ 9,33 (s, 1H), 8,88 (s, 3H), 8,00 (ancho d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86-7,89 (m, 2H), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 9,0, 2,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,38 (ancho d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,61 (m, 4H), 2,83 (m, 4H), 1,40 (s, 6H).

EJEMPLO 18: (ENTRADA 2013)



a) Compuesto 18.2

Se añadió PCl_3 (46,8 μl , 527 μmoles) a una solución de compuesto **18.1** (120 mg, 318 μmoles ; preparado por un procedimiento análogo al descrito en las etapas b hasta e del ejemplo 1, pero utilizando cloruro de 3-fluoro-5-trifluorometilbenzoílo en vez del cloruro de ácido del compuesto **1.2**), compuesto **7.2** (del ejemplo 7) (88,1 mg, 351 μmoles) y piridina (100 μl , 1,24 mmoles) en CH_2Cl_2 (2,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (hexano/EtOAc, 80/20 hasta 50/50), para dar el compuesto **18.2** (150 mg, 77% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

b) Compuesto 18.4

Una solución de bromuro de etinilmagnesio 0,5 M en THF (43,1 ml, 21,5 mmoles) se añadió durante 10 min. a una solución fría (-20°C) del compuesto **18.3** (1,00 g, 8,61 mmoles) en THF (40 ml). La mezcla reactiva se agitó a -20°C durante 1 h y después se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Se agregó solución acuosa de HCl 1,0 N y la mezcla se extrajo con Et_2O (3x). Las capas orgánicas juntas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se añadió una solución de CH_2N_2 en éter (aprox. 0,6 M; 25 ml). La mez-

cla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se agregó gel de sílice y la mezcla se filtró a través de un bloque de tierra de diatomeas y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (hexano/EtOAc, 90/10 hasta 60/40) para dar el compuesto **18.4** (400 mg, 37% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

c) Compuesto 2013

Una mezcla de compuesto **18.2** (75,0 mg, 123 µmoles), CuI (10,0 mg, 52,6 µmoles), Et₃N (55,9 µl, 400 µmoles) y compuesto **18.4** (20,0 mg, 161 µmoles) en THF (3,0 ml) se desgasificó burbujeando argón a través de la solución durante 15 minutos. Se agregó Pd(PPh₃)₄ (23,5 mg, 20,0 µmoles) y la mezcla reactiva se calentó a reflujo durante 18 h. La solución negra se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía flash (hexano/EtOAc, 80/20 hasta 50/50), para dar el compuesto **2013** (35 mg, 47% de rendimiento) en forma de un sólido beige. RMN-H¹ (DMSO-d₆): δ 9,48 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,34-7,33 (m, 2H), 7,23 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 2,80-2,59 (m, 3H), 2,40-2,29 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,72 (s, 3H).

EJEMPLO 19: ENSAYOS DE TRANSCRIPTASA INVERSA (RT)

Ensayo (IC₅₀)

El ensayo enzimático empleado se describe del siguiente modo: el ensayo del enzima transcriptasa inversa (RT) ha sido adaptado a un formato de placa de microtitulación de 96 pocios con PicoGreen® como intercalador fluorescente. Más concretamente, el enzima RT de VIH-1 se descongeló y se diluyó convenientemente en Tris/HCl 50 mM, pH 7,8, que contenía NaCl 60 mM, MgCl₂·6H₂O 2 mM, DTT 6 mM, GSH 2 mM y 0,02% p/v de CHAPS, para dar ≈ enzima 10 nM. A 10 µl de esta solución enzimática se añadieron 10 µl de disolución inhibidora (40 µM a 2,032 nM de inhibidor en el mismo tampón de ensayo anterior con 4% v/v de DMSO). La placa se preincubó durante 15 minutos a temperatura ambiente antes de pasar a la siguiente etapa.

En esta fase de preincubación la concentración mayor y menor de inhibidor fue de 20 μ M y 1,016 nM, respectivamente, y la concentración de DMSO fue del 2% v/v. Después se inició la reacción enzimática añadiendo 20 μ l de solución de substrato.

5 La mezcla reactiva final contenía Tris/HCl 50 mM, pH 7,8, NaCl 60 mM, MgCl₂·6H₂O 2 mM, DTT 6 mM, GSH 2 mM, 0,02% p/v de CHAPS, 1% v/v de DMSO, poly rC 45 nM, dG₁₅ 4,5 nM, dGTP 3,6 μ M y enzima \approx 2,5 nM. En esta fase de incubación la concentración mayor y menor de inhibidor fue de 10 μ M y 0,508 nM, 10 respectivamente. Después de añadir el cóctel de substratos la placa se cubrió con un cierre de plástico y se incubó durante 50 minutos a 37°C en un incubador seco. La reacción se paró luego añadiendo 5 μ l de EDTA 0,5 M. La placa se agitó durante 30 segundos a velocidad media y se incubó durante 5 minutos a 15 temperatura ambiente. Luego se agregaron 160 μ l de PicoGreen® dilución 1:400, de origen comercial (diluido en Tris 20 mM, pH 7,5 con EDTA 1 mM) y la placa se agitó durante 30 segundos y se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Luego se analizó la placa mediante un fluorómetro POLARstar Galaxy 20 (BMG Labtechnologies) con λ_{ex} y λ_{em} de 485 nm y 520 nm respectivamente. Cada pocillo se leyó durante 1,25 segundos. Cada fila tenía en sus extremos un blanco y un pocillo de control.

Ensayo celular de p24 (EC₅₀)

El ensayo de p24 se describe en la patente WO 01/96338, 25 páginas 59-60.

Ensayo de luciferasa con C8166/VIH-1 (EC₅₀)

El ensayo de luciferasa es como el descrito en la patente WO 2004/050643, páginas 73-75.

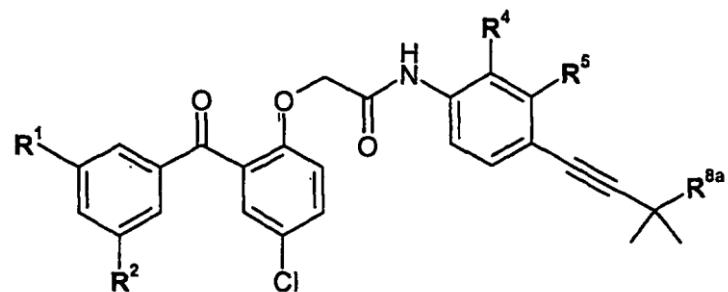
TABLAS

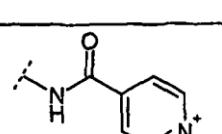
30 Las tablas 1 y 2 revelan otros compuestos de la presente invención que pueden sintetizarse por métodos análogos a los descritos anteriormente, modificados opcionalmente por procedimientos conocidos del especialista. Todos los compuestos que figuran en la tabla son activos en al menos uno de los 35 ensayos descritos en el ejemplo 19.

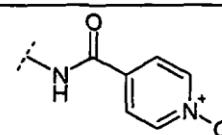
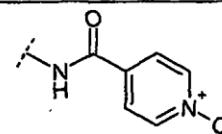
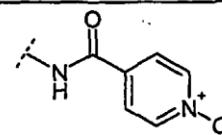
Los tiempos de retención (t_R) de cada compuesto se mi-

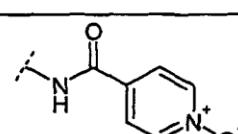
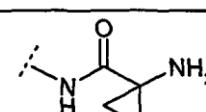
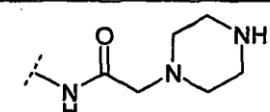
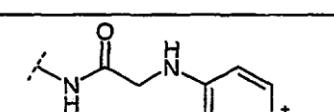
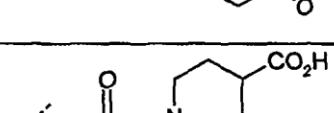
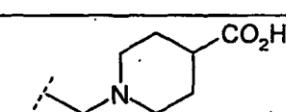
dieron empleando las condiciones estándar de HPLC analítica descritas en los ejemplos. Como bien sabe el especialista los valores del tiempo de retención son sensibles a las condiciones específicas de medición. Por tanto, aunque se usen idénticas condiciones de disolvente, caudal, gradiente lineal y análogas, los tiempos de retención pueden variar al medirse, por ejemplo, en distintos aparatos de HPLC. Los valores también pueden variar, por ejemplo, entre mediciones tomadas en el mismo aparato con columnas individuales de HPLC diferentes o, por ejemplo, entre mediciones hechas en el mismo aparato y con la misma columna individual, pero en distintos momentos.

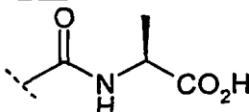
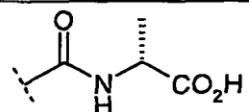
TABLA 1

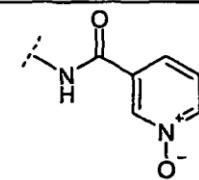
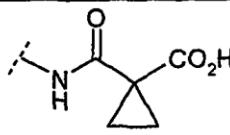
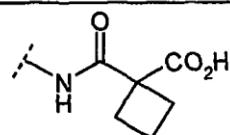


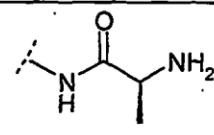
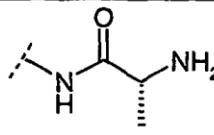
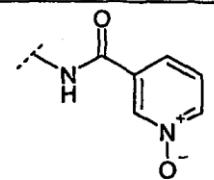
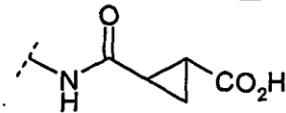
Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	R ^{8a}	t _R (min)	MS (MH ⁺)
1001	F	CF ₃	Me	H	-OH	8.2	548.2 550.2
1002	F	CF ₃	Cl	H	-OH	8.6	568.1 570.1 572.1
1003	F	CF ₃	Me	H	-O-CH ₂ CO ₂ H	8.0	604.0 606.0 (M-H) ⁻
1004	Cl	CN	Cl	H	-OH	8.0	539.0 541.0 543.0 (M-H) ⁻
1005	F	CF ₃	Cl	H	-CO ₂ H	8.8	595.9 598.0 560.0 (M-H) ⁻
1006	F	CF ₃	Me	H	-CO ₂ H	8.3	576.0 578.0
1007	Cl	CN	Me	H	-CO ₂ H	7.6	547.0 549.0 551.0
1008	Cl	CN	Cl	H	-CO ₂ H	8.2	569.0 571.0 573.0
1009	F	CF ₃	Cl	H	-NH-CO-CH ₂ -N(Me) ₂	6.8	652.0 654.0
1010	F	CF ₃	Cl	H		7.8	688.0 690.0

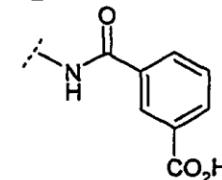
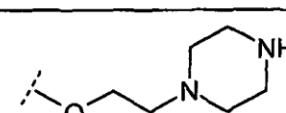
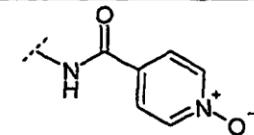
Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ^{8a}	t _R (min)	MS (MH ⁺)
1011	F	CF ₃	Cl	H	-NH ₂	6.5	564.9 566.9 568.9 (M-H) ⁻
1012	Cl	CN	Cl	H	-NH ₂	6.1	537.9 539.9 541.9 (M-H) ⁻
1013	Cl	CN	Cl	H	-NH-CO-CH ₂ -N(Me) ₂	6.4	625.0 627.0 629.0
1014	Cl	CN	Cl	H		7.1	661.0 663.0 665.0
1015	Cl	CN	Me	H	-OH	7.3	521.0 523.0
1016	F	CF ₃	Cl	H	-O-CH ₂ CO ₂ H	8.4	623.9 625.9 (M-H) ⁻
1017	Cl	CN	Me	H	-O-CH ₂ CO ₂ H	7.3	577.0 579.0 (M-H) ⁻
1018	F	CF ₃	Me	H	-NH-CO-CH ₂ -N(Me) ₂	6.6	632.1 634.1
1019	F	CF ₃	Me	H		7.3	668.0 670.0
1020	Cl	CN	Me	H	-NH-CO-CH ₂ -N(Me) ₂	6.2	605.0 607.0
1021	Cl	CN	Me	H		6.7	641.0 643.0 645.0
1022	F	CF ₃	Cl	H	-NH-CO-CH ₂ -NH ₂	6.6	624.0 626.0
1023	F	CF ₃	Cl	H	-NH-CO-CH ₂ -NHMe	6.7	638.1 640.1 642.1

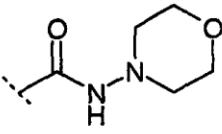
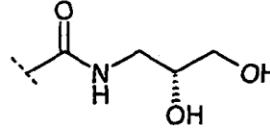
Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	R ^{8a}	t _R (min)	MS (M ⁺ H) ⁻
1024	F	CF ₃	Me	F	-NH ₂	6.4	563.1 565.1 (M-H) ⁻
1025	F	CF ₃	Me	F	-NH-CO-CH ₂ -N(Me) ₂	6.7	650.2 656.2
1026	F	CF ₃	Me	F		7.4	686.2 688.2
1027	F	CF ₃	Cl	H	-NH-COC(Me) ₂ -NH ₂	6.8	652.2 654.2 656.2
1028	F	CF ₃	Cl	H		6.7	50.2 652.2 654.2
1029	F	CF ₃	Cl	H		7.1	736.3 738.3 740.3
1030	F	CF ₃	Cl	H		7.4	717.2 719.2 721.2
1031	F	CF ₃	Cl	H		7.1	736.3 738.3 740.3
1032	F	CF ₃	Cl	H	-NH-CO-CH ₂ CO ₂ H	8.3	653.2 655.2 657.0
1033	F	CF ₃	Cl	H	-NH-CO-CHMeCO ₂ H	8.5	667.2 669.0 671.0
1034	F	CF ₃	Cl	H		8.5	707.2 709.2 711.2
1035	F	CF ₃	Cl	H	-NH-CH ₂ CO ₂ H	6.5	623.1 626.1 627.1

Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ^{8a}	t _R (min)	MS (M ⁺)
1036	Br	OCF ₃	Cl	H	-CO ₂ H	8.8	672.0 674.0 676.0
1037	Br	OCF ₃	Cl	F	-CO ₂ H	8.9	690.0 692.0 694.0
1038	F	CF ₃	Cl	H	-CO-NH-CH ₂ CO ₂ H	8.0	653.1 655.1 657.1
1039	F	CF ₃	Cl	H		8.4	667.1 669.1 671.1
1040	F	CF ₃	Cl	H		8.4	667.1 669.1 671.1
1041	F	CF ₃	Cl	H	-CO-N(Me)-CH ₂ CO ₂ H	8.2	667.2 669.2 671.2
1042	F	CF ₃	Cl	H	-CO-NH-C(Me) ₂ CO ₂ H	8.6	681.2 683.2 685.2
1043	F	CF ₃	Cl	F	-CO ₂ H	9.3	612.0 614.0 616.0 (M-H) ⁻
1044	F	CF ₃	Me	F	-CO ₂ H	8.9	594.2 596.2
1045	F	CF ₃	Cl	F	-NH ₂	6.7	583.1 585.1 586.1 (M-H) ⁻
1046	F	CF ₃	Cl	F	-OH	8.8	584.1 586.158 8.1 (M-H) ⁻
1047	F	CF ₃	Me	F	-OH	8.9	564.1 566.1 (M-H) ⁻

Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ^{6a}	t _R (min)	MS (MH ⁺)
1048	F	CF ₃	Cl	F	-O-CH ₂ CH ₂ OH	8.3	628.1 630.1 632.1 (M-H) ⁻
1049	F	CF ₃	Cl	F		8.3	706.1 708.1 710.1
1050	Br	CF ₃	Cl	H	-CO ₂ H	8.7	654.0 656.0 658.0 (M-H) ⁻
1051	Br	CF ₃	Cl	F	-CO ₂ H	8.7	672.0 674.0 676.0 (M-H) ⁻
1052	F	CF ₃	Cl	H	-NH-CO-C(Me) ₂ CO ₂ H	8.8	681.2 683.2 685.0
1053	F	CF ₃	Cl	H	-NH-COCH(Et)CO ₂ H	8.7	681.2 683.2 685.0
1054	F	CF ₃	Cl	H		8.9	679.2 681.2 683.0
1055	F	CF ₃	Cl	H		8.8	693.2 695.2 697.0
1056	F	CF ₃	Cl	H	-NH-CO-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	8.2	667.2 669.2 671.0
1057	F	CF ₃	Cl	H	-NH-CO-CH ₂ C(Me) ₂ CO ₂ H	8.7	695.2 697.3 699.0

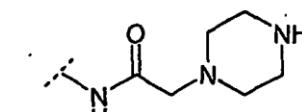
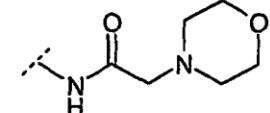
Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ^{8a}	t _R (min)	MS (MH ⁺)
1058	F	CF ₃	Cl	F	-O-CH ₂ CO ₂ H	9.1	642.1 644.1 646.1 (M-H) ⁻
1059	F	CF ₃	Me	F	-O-CH ₂ CO ₂ H	8.8	622.1 624.1 (M-H) ⁻
1060	F	CF ₃	Cl	F	-CO-NHOH	8.5	627.1 629.1 631.0 (M-H) ⁻
1061	F	Br	Cl	H	-CO ₂ H	8.4	604.0 606.0 608.0 (M-H) ⁻
1062	F	Br	Cl	F	-CO ₂ H	8.5	622.0 624.0 626.0 (M-H) ⁻
1063	F	CF ₃	Cl	H		6.6	638.2 640.2 642.2
1064	F	CF ₃	Cl	H		6.6	638.2 640.2 642.2
1065	F	CF ₃	Cl	H		7.6	688.2 690.2 692.2
1066	F	CF ₃	Cl	H	-NH-CO-C(Me) ₂ CH ₂ CO ₂ H	8.7	695.2 697.2 699.0
1067	F	CF ₃	Cl	H		8.4	679.2 681.2 683.0
1068	F	Br	Me	F	-CO ₂ H	8.2	604.0 606.0

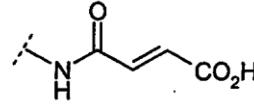
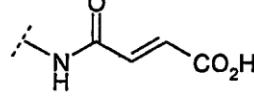
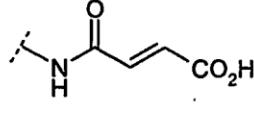
Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ^{8a}	t _R (min)	MS (M ⁺)
1069	F	CF ₃	Cl	F	-NH-CO-(CH ₂) ₃ -SO ₂ NH ₂	8.5	634.1 736.1 738.1
1070	F	CF ₃	Cl	F		9.2	733.1 735.1 737.1
1071	F	CF ₃	Cl	F		6.4	698.3 700.0 702.2
1072	F	CF ₃	NO ₂	H	-NH ₂	6.5	576.1 578.1 (M-H) ⁺
1073	H	CN	Cl	H	-CO ₂ H	7.5	533.0 535.0 537.0 (M-H) ⁺
1074	H	CN	Me	F	-CO ₂ H	7.3	531.1 533.1 (M-H) ⁺
1075	Cl	CN	Me	F	-CO ₂ H	7.2	565.0 567.0 569.0 (M-H) ⁺
1076	F	CF ₃	NO ₂	H	-NH-CO-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	7.9	678.2 680.0
1077	F	CF ₃	NO ₂	H		7.8	699.2 701.1
1078	F	CF ₃	NO ₂	H	-NH-CO-CH(Me)CO ₂ H	8.1	678.2 680.2
1079	Cl	CN	Cl	F	-O-CH ₂ -CO ₂ H	7.3	615.0 617.0 619.0 (M-H) ⁺

Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ^{8a}	t _R (min)	MS (M ⁺)
1080	Cl	CN	Me	F	-O-CH ₂ -CO ₂ H	7.1	595.0 597.0 599.0 (M-H) ⁺
1081	Cl	CN	Cl	F	-CO ₂ H	7.5	585.0 587.0 589.0 591.0 (M-H) ⁺
1082	F	CF ₃	Cl	H		7.5	680.1 682.1 684.1
1083	F	CF ₃	Cl	H		7.2	669.1 671.1 673.1
1084	F	CF ₃	Cl	H	-CO-NH-(CH ₂) ₂ -SO ₃ H	6.7	701.0 703.0 705.0 (M-H) ⁺
1085	F	CF ₃	Cl	H	-CH ₂ OH	9.4	580.1 582.1 584.1 (M-H) ⁺
1086	F	CF ₃	Cl	H	-CH ₂ O-C(=O)NH ₂	9.3	623.0 625.0 627.0 (M-H) ⁺
1087	Cl	CN	Cl	H	-NH-CO-CH ₂ NHMe	6.2	611.0 613.0 615.0 617.0
1088	Cl	CN	Cl	H	-NH-CO-C(Me) ₂ NH ₂	6.3	625.2 627.2 629.2 630.2

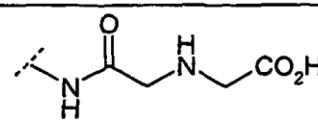
Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ^{8a}	t _R (min)	MS (M ⁺ H) ⁻
1089	F	Br	Me	F	-O-CH ₂ CO ₂ H	8.8	631.9 633.9 635.9 (M-H) ⁻
1090	F	Br	Me	F	-NH ₂	6.5	573.0 575.0 577.0 (M-H) ⁻
1091	F	CF ₃	NO ₂	H	-CO ₂ H	8.7	607.0 609.0
1092	Cl	CN	NO ₂	H	-CO ₂ H	8.2	580.2 582.0 584.0
1093	F	Br	Me	F		8.0	696.0 698.0 700.0
1094	Cl	CN	NO ₂	H	-NH ₂	6.2	549.1 551.1 553.0 (M-H) ⁻
1095	F	CF ₃	Cl	F	-NH-CO-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	8.2	685.1 687.1 689.0
1096	F	CF ₃	Me	F	-NH-CO-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	7.8	665.2 667.2
1097	Cl	CN	NO ₂	H	-NH-CO-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	7.2	651.2 653.2 655.0
1098	F	Br	Me	F	-NH-CO-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	8.1	675.1 677.1 679.1
1099	F	CF ₃	Cl	H	-NH-CO-CH ₂ OH	8.4	625.1 627.1
1100	H	CN	Me	F	-O-CH ₂ CO ₂ H	7.3	561.2 563.2 (M-H) ⁻
1101	F	CF ₃	Cl	H	-NH-CO-Me	8.7	609.1 611.1

Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ^{8a}	t _R (min)	MS (M ⁺)
1102	F	CF ₃	Me	F	-NH-CO-CH ₂ NHMe	6.5	636.2 638.2
1103	F	CF ₃	Me	F	-NH-CO-C(Me) ₂ NH ₂	6.5	650.2 652.2
1104	Cl	CN	Cl	F	-NH-CO-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	7.5	658.0 660.1 662.1 664.0
1105	Cl	CN	Me	F	-NH-CO-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	7.1	638.2 640.2 642.0
1106	Cl	Br	Cl	F	-NH-CO-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	8.7	711.0 713.0 715.0 717.0
1107	Cl	Br	Me	F	-NH-CO-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	8.3	691.1 693.1 695.1 697.0
1108	Cl	CN	Cl	H	-NH-CH ₂ CO ₂ H	6.0	596.0 598.0 600.0 (M-H) ⁻
1109	Cl	CN	Cl	H	-NH-CO-CH ₂ NH ₂	6.1	597.1 599.1 601.1 603.1
1110	Cl	CN	Cl	F	-NH ₂	6.1	556.0 558.0 560.0 562.0 (M-H) ⁻
1111	Cl	CN	Me	F	-NH ₂	5.9	536.1 538. 540.1 (M-H) ⁻

Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ^{8a}	t _R (min)	MS (MH ⁺)
1112	Cl	Br	Cl	F	-NH ₂	6.7	608.9 610.9 612.9 614.9 (M-H) ⁻
1113	Cl	Br	Me	F	-NH ₂	6.6	589.0 591.0 593.0 (M-H) ⁻
1114	CN	CF ₃	Cl	H	-CO ₂ H	7.9	603.0 605.0
1115	cPr	Br	Cl	H	-CO ₂ H	9.6	630.0 632.0 634.0
1116	cPr	Br	Me	F	-CO ₂ H	9.2	628.1 630.1
1117	cPr	Br	Me	F	-O-CH ₂ CO ₂ H	8.9	656.0 658.0 (M-H) ⁻
1118	cPr	Br	Cl	F	-O-CH ₂ CO ₂ H	9.5	676.0 678.0 680.0 (M-H) ⁻
1119	cPr	CN	Me	F	-O-CH ₂ CO ₂ H	8.3	601.1 603.1 (M-H) ⁻
1120	cPr	CN	Me	F	-CO ₂ H	8.6	571.1 573.1 (M-H) ⁻
1121	F	CN	Me	F	-CO ₂ H	7.4	549.1 551.1 (M-H) ⁻
1122	Cl	CN	Cl	H		5.9	666.1 668.1 670.1 672.1
1123	Cl	CN	Cl	H		6.3	667.1 669.1 671.1 673.1

Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ^{8a}	t _R (min)	MS (M ⁺)
1124	Cl	CN	Cl	H	-NH-COCH ₂ NH(CH ₂) ₂ OMe	6.4	655.1 657.1 659.1 661.1
1125	Cl	CN	Cl	F	-NH-CO-CH ₂ NHMe	6.3	629.2 631.2 633.2 635.2
1126	Cl	CN	Me	F	-NH-CO-CH ₂ NHMe	6.1	609.2 611.2 613.2
1127	Cl	Br	Cl	F	-NH-CO-CH ₂ NHMe	7.0	682.1 684.1 686.0 688.0
1128	Cl	Br	Me	F	-NH-CO-CH ₂ NHMe	6.7	662.1 664.1 666.1
1129	F	CF ₃	Cl	H		8.3	665.1 667.1 669.0
1130	Cl	CN	Cl	H		7.7	638.0 640.1 642.1 644.0
1131	F	Br	Cl	H		8.4	675.1 677.1 679.1 681.0
1132	Cl	CN	Cl	H	-NH-CO-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	7.3	640.0 642.2 644.1 646.0
1133	F	Br	Cl	H	-NH-CO-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	8.1	677.1 679.1 681.1 683.0

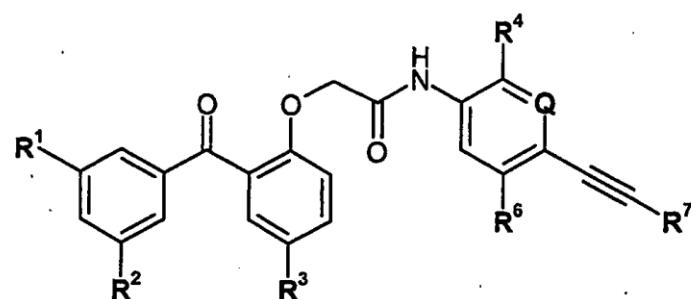
Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ^{8a}	t _R (min)	MS (MH ⁺)
1134	Cl	Br	Cl	H	-NH ₂	6.7	591.0 593.0 595.0 597.0 (M-H) ⁺
1135	F	Cl	Me	F	-CO ₂ H	8.0	560.1 562.0
1136	F	cPr	Me	F	-CO ₂ H	9.0	566.2 568.2
1137	F	cPr	Cl	F	-CO ₂ H	8.8	568.1 588.1 590.1
1138	F	cPr	Me	F	-O-CH ₂ CO ₂ H	8.8	594.2 596.2 (M-H) ⁺
1139	Br	Br	Me	F	-CO ₂ H	8.9	666.0 668.0
1140	F	cPr	Cl	F	-O-CH ₂ CO ₂ H	9.1	614.1 616.1 618.1 (M-H) ⁺
1141	Cl	Br	Me	H	-CO ₂ H	7.8	602.0 604.0 606.0 608.0
1142	Cl	Br	Cl	F	-CO ₂ H	8.1	637.9 639.9 641.9 643.9 (M-H) ⁺
1143	Cl	Br	Me	F	-CO ₂ H	7.8	620.0 622.0 624.0 626.0
1144	Cl	Br	Cl	H	-CO ₂ H	8.1	621.9 623.9 625.9 627.9

Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ^{8a}	t _R (min)	MS (M ⁺)
1145	F	CN	Me	F	-O-CH ₂ CO ₂ H	7.2	579.0 581.0 (M-H) ⁻
1146	CN	CF ₃	Me	F	-CO ₂ H	7.7	599.0 601.0 (M-H) ⁻
1147	Br	CN	Me	F	-CO ₂ H	8.4	611.0 613.0 615.0
1148	Cl	Br	Cl	H	-NH-CH ₂ CO ₂ H	6.7	648.9 651.0 653.0 655.0 (M-H) ⁻
1149	Cl	CN	Me	F	-NH-CH ₂ CO ₂ H	5.9	594.1 596.1 598.1 (M-H) ⁻
1150	Cl	Br	Cl	F	-NH-CH ₂ CO ₂ H	6.7	666.9 668.9 670.9 672.9 (M-H) ⁻
1151	Cl	Br	Me	F	-NH-CH ₂ CO ₂ H	6.6	647.0 649.0 651.0 653.0 (M-H) ⁻
1152	Cl	Br	Cl	H	-NH-CO-C(Me) ₂ NH ₂	6.9	678.1 680.1 682.1 684.1
1153	Cl	CN	Cl	H		6.2	657.0 658.9
1154	F	OMe	Me	F	-CO ₂ H	7.7	556.2 558.2

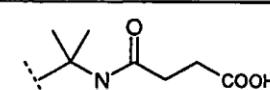
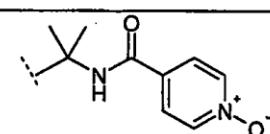
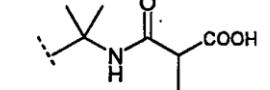
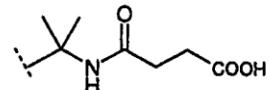
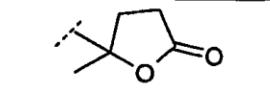
Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ^{8a}	t _R (min)	MS (M ⁺)
1155	F		Me	F	-CO ₂ H	7.4	614.2 616.2
1156	H	Br	Me	F	-CO ₂ H	7.9	584.1 586.1 (M-H) ⁻
1157	F	CF ₃	Me	F		8.5	714.2 716.2
1158	F	CF ₃	Me	F		7.5	712.2 714.2 (M-H) ⁻
1159	F	Cl	Me	F	-NH-CO-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	7.4	631.1 633.1
1160	F	CN	Me	F	-NH-CO-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	6.8	622.3 624.3
1161	H	cPr	Me	F	-CO ₂ H	9.0	548.2 550.2
1162	H	cPr	Me	F	-O-CH ₂ CO ₂ H	8.5	576.2 578.2 (M-H) ⁻
1163	F	OMe	Me	F	-NH-CO-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	7.1	627.2 629.2
1164	F	CONH ₂	Me	F	-CO ₂ H	6.4	569.2 571.2
1165	Br	CF ₃	Me	F	-CO ₂ H	8.2	654.1 656.1
1166	Br	I	Me	F	-CO ₂ H	9.3	714.0 716.0
1167	Br	I	Me	F	-O-CH ₂ CO ₂ H	9.1	742.0 744.0 (M-H) ⁻
1168	F	cPr	Me	F	-NH ₂	6.5	535.2 537.2 (M-H) ⁻

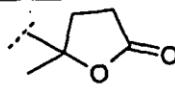
Cpd	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ^{8a}	t _R (min)	MS (MH ⁺)
1181	F	CF ₃	Me	F		7.5	679.3 681.3
1182	F	CF ₃	Me	F		7.5	679.3 681.3
1183	F	CN	Me	F		6.6	636.3 638.3
1184	F	CN	Me	F		6.6	636.3 638.3
1185	F	CN	Me	F		6.8	671.0 673.0

TABLA 2



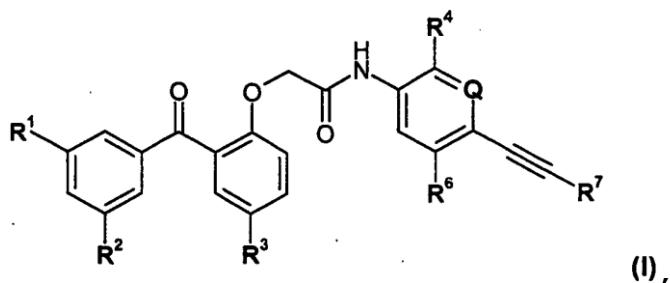
Cpd	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Q	R ⁶	R ⁷	t _R (min)	MS (MH ⁺)
2001	F	CF ₃	Cl	Cl	CH	H	-CH ₂ CH ₂ OH	8.7	554.1 556.0 558.0

Cpd	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Q	R ⁶	R ⁷	t _R (min)	MS (M ⁺)
2002	F	CF ₃	Cl	Cl	CH	H	-C(CF ₃) ₂ OH	9.0	674.0 676.0 (M-H) ⁻
2003	F	CF ₃	Cl	Cl	CH	F	-C(Me) ₂ NH ₂	6.7	583.1 585.1 587.0 (M-H) ⁻
2004	F	CF ₃	Cl	Cl	CH	F		8.3	685.1 687.1 689.0
2005	F	CF ₃	Cl	Cl	CH	F		8.3	706.1 708.1 710.0
2006	F	CF ₃	Cl	Cl	CH	F		8.6	685.1 687.1 689.0
2007	F	CF ₃	Cl	Cl	CH	H	-C(Me)OH-CO ₂ H	7.9	598.0 600.0
2008	F	CF ₃	Cl	Cl	CH	F	-C(Me) ₂ CO ₂ H	9.1	614.1 616.0 618.0
2009	Cl	CN	Cl	Cl	CH	F	-C(Me) ₂ CO ₂ H	8.6	587.0 589.1 591.0 593.0
2010	Cl	CN	Cl	Cl	CH	F	-C(Me) ₂ NH ₂	6.3	556.0 558.1 560.1 (M-H) ⁻
2011	Cl	CN	Cl	Cl	CH	F		7.6	658.1 660.0 662.0
2012	F	CF ₃	Cl	Cl	CH	H		8.4	608.0 610.0

Cpd	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Q	R ⁶	R ⁷	t _R (min)	MS (MH ⁺)
2013	F	CF ₃	Cl	Me	CF	H		8.2	606.1 608.1
2014	F	Br	F	Me	CF	H	-C(Me) ₂ CO ₂ H	7.7	588.1 590.1
2015	F	CF ₃	Cl	Me	N	H	-C(Me) ₂ CO ₂ H	7.1	577.1 579.1
2016	F	CN	F	Me	CF	H	-C(Me) ₂ CO ₂ H	6.9	533.2 534.1 535.1 (M-H) ⁻

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) :



donde

- 5 **R¹** y **R²** están escogidos independientemente entre H, halógeno, ciano, alquilo (C₁₋₄), alquenilo (C₂₋₄), alquinilo (C₂₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), -O-alquilo (C₁₋₄), -COO-alquilo (C₁₋₄), -CONH₂, -CONH-alquilo (C₁₋₄) y -CON(alquilo (C₁₋₄))₂; y dicho alquilo (C₁₋₄) va opcionalmente sustituido con uno, 10 dos o tres sustituyentes halógeno; y dicho -O-alquilo (C₁₋₄) va opcionalmente sustituido con -COO-alquilo (C₁₋₄) o con uno, dos o tres sustituyentes halógeno; con la condición de que si **R¹** es H, **R²** no puede ser H;
- 15 **R³** se escoge entre H y halógeno;
- 15 **R⁴** se escoge entre alquilo (C₁₋₄), halógeno y nitro;
- 15 **Q** se escoge entre N y C**R⁵**, donde **R⁵** se escoge entre H y halógeno;
- 15 **R⁶** se escoge entre H y halógeno;
- 20 **R⁷** se escoge entre -alquilo (C₁₋₆) -**R⁸** y un heterociclo saturado de 5 miembros que lleva un heteroátomo elegido entre N, O y S;
- 20 donde dicho heterociclo va opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes escogidos independientemente entre alquilo (C₁₋₆) y oxo; y donde la porción alquilo (C₁₋₆) de dicho -alquilo (C₁₋₆) -**R⁸** va opcionalmente monosustituida con -OH y opcionalmente sustituida con uno hasta seis sustituyentes halógeno; 25 y donde **R⁸** está escogido entre:
- 30 a) -OH, -COOH, -CONHSO₂**R⁹**, -C(=O)NHOH, -OC(=O)NH₂ o -NH₂, donde **R⁹** es alquilo (C₁₋₆) o cicloalquilo (C₃₋₇);

- b) -O-alquilo (C_{2-6}) -OH, -NH-alquilo (C_{2-6}) -OH, -O-alquilo (C_{1-6}) -**R⁸¹** o -NH-alquilo (C_{1-6}) -**R⁸¹**, donde **R⁸¹** se escoge entre **Het**, -CONHSO₂**R⁹** y -COOH; donde **R⁹** es tal como se ha definido arriba;
- 5 c) -NHC(=O)-**R⁸²**, donde **R⁸²** se escoge entre alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), fenilo, -NH₂, -NH-alquilo (C_{1-6}), -N(alquilo (C_{1-6}))₂ y **Het**; y cada uno de dichos alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), fenilo y **Het** está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes escogidos independientemente entre -OH, -COOH, -CONHSO₂**R⁹**, -SO₂NH₂, -NH₂, -NH-alquilo (C_{1-6}), -N(alquilo (C_{1-6}))₂, **Het** y -NH-**Het**; donde **R⁹** es tal como se ha definido arriba;
- 10 15 donde las porciones alquilo (C_{1-6}) de dichos -NH-alquilo (C_{1-6}) y -N(alquilo (C_{1-6}))₂ están independiente y opcionalmente sustituidas con -O-alquilo (C_{1-6}), -CONHSO₂**R⁹** o -COOH; donde **R⁹** es tal como se ha definido arriba; y donde dicho **Het** y el fragmento **Het** de dicho -NH-**Het** van opcionalmente sustituidos con -COOH o con -CONHSO₂**R⁹**; donde **R⁹** es como se ha definido arriba; y
- 20 25 d) -C(=O)N(**R⁸³**)**R⁸⁴**, donde **R⁸³** se escoge entre H y alquilo (C_{1-6}); y **R⁸⁴** se escoge entre alquilo (C_{1-6}) y **Het**; y cada uno de dichos alquilo (C_{1-6}) y **Het** va opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes escogidos independientemente entre -OH, -COOH, -CONHSO₂**R⁹** y -SO₃H; donde **R⁹** es tal como se ha definido arriba;
- 30 o **R⁸³** y **R⁸⁴** están conectados junto con el átomo de nitrógeno al que van unidos, formando un heterocírculo de un solo anillo de 5 o 6 miembros, que puede ser saturado, insaturado o aromático y contener opcionalmente uno hasta tres heteroátomos adicionales escogidos independientemente entre N,
- 35

O y S; y dicho heterociclo va opcionalmente sustituido con -COOH o -CONHSO₂R⁹; donde R⁹ es tal como se ha definido arriba;

donde **Het** es un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros o un hetero-
 5 biciclo de 9 o 10 miembros, cada uno de los cuales puede ser
 saturado, insaturado o aromático y contener uno hasta cuatro
 heteroátomos escogidos independientemente entre N, O y S,
 donde cada uno de dichos heteroátomos N puede hallarse, inde-
 pendientemente y donde sea posible, en un estado de oxidación
 10 que permita además su unión a un átomo de oxígeno para formar
 un grupo N-óxido, y donde cada uno de dichos heteroátomos S
 puede hallarse, independientemente y donde sea posible, en un
 estado de oxidación que permita además su unión a uno o dos
 átomos de oxígeno para formar los grupos SO o SO₂;
 15 o una sal o éster del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, donde R¹ y R² se
 escogen independientemente entre H, halógeno, ciano, alquilo
 (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), -O-alquilo (C₁₋₄), -COO-alquilo
 20 (C₁₋₄) y -CONH₂; donde dicho alquilo (C₁₋₄) está opcionalmente
 sustituido con uno, dos o tres sustituyentes halógeno, y en
 el cual dicho -O-alquilo (C₁₋₄) está opcionalmente sustituido
 con -COO-alquilo (C₁₋₄) o con uno, dos o tres sustituyentes
 halógeno.

3. El compuesto según una o más de las reivindicaciones
 25 precedentes, en el cual R³ es cloro o flúor.

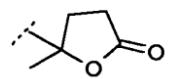
4. El compuesto según una o más de las reivindicaciones
 precedentes, en el cual R⁴ está escogido entre cloro, nitro y
 metilo.

5. El compuesto según una o más de las reivindicaciones
 30 precedentes, en el cual Q es n.

6. El compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a
 4, en el cual Q es CR⁵, donde R⁵ es H o halógeno.

7. El compuesto según una o más de las reivindicaciones
 precedentes, en el cual R⁶ es H o flúor.

35 8. El compuesto según una o más de las reivindicaciones



precedentes, en el cual **R⁷** es un grupo de fórmula .

9. El compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, en el cual **R⁷** es -alquil (C_{1-6}) -**R⁸**, donde el fragmento alquilo (C_{1-6}) de dicho -alquil (C_{1-6}) -**R⁸** va opcionalmente mono- 5 sustituido con -OH y opcionalmente sustituido con uno hasta seis sustituyentes halógeno, y donde **R⁸** es como está definido en la reivindicación 1.

10. El compuesto según la reivindicación 9, en el cual **R⁷** es -C(CH₃)₂-**R⁸**.

11. El compuesto según las reivindicaciones 9 o 10, en el cual **R⁸** está escogido entre:

- a) -OH, -COOH, -C(=O)NHOH, -OC(=O)NH₂ o -NH₂;
- b) -O-alquilo (C_{2-3}) -OH, -NH-alquilo (C_{2-3}) -OH, -O-alquilo (C_{1-3}) -**R⁸¹** o -NH-alquilo (C_{1-3}) -**R⁸¹**, donde **R⁸¹** es -COOH o un heterociclo saturado de 6 miembros que contiene un heteroátomo N y opcionalmente otro heteroátomo escogido entre N, O y S;
- c) -NHC(=O)-**R⁸²**, donde **R⁸²** se escoge entre alquilo (C_{1-4}), alquenilo (C_{2-4}), cicloalquilo (C_{3-6}), fenilo y un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros saturado, insaturado o aromático que contiene un heteroátomo N y opcionalmente otro heteroátomo escogido entre N, O y S, donde cada uno de dichos heteroátomos N puede encontrarse, independientemente y donde sea posible, en un estado de oxidación que permita además su unión a un átomo de oxígeno para formar un grupo N-óxido; cada uno de dichos alquilo (C_{1-4}), alquenilo (C_{2-4}), cicloalquilo (C_{3-6}), fenilo y heterociclo de 4, 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes escogidos independientemente entre -OH, -COOH, -SO₂NH₂, -NH₂, -NH-alquilo (C_{1-3}), -N(alquilo (C_{1-3}))₂, -NH-alquilo (C_{1-3})-O-alquilo (C_{1-3}), -NH-alquilo (C_{1-3})-COOH, -NH-**Het** y **Het**; donde dicho **Het** es un heterociclo saturado de 6 miembros que lleva un heteroátomo N y opcional-

mente otro heteroátomo escogido entre N, O y S, el cual está opcionalmente sustituido con -COOH; y donde el fragmento **Het** de dicho -NH-**Het** es un heterociclo aromático de 6 miembros que lleva un heteroátomo N y dicho heteroátomo N se encuentra opcionalmente en un estado de oxidación que permite además su unión a un átomo de oxígeno para formar un grupo N-óxido; y

- 5
10 d) $-C(=O)N(\mathbf{R}^{83})\mathbf{R}^{84}$, donde \mathbf{R}^{83} se escoge entre H y CH_3 ; y \mathbf{R}^{84} se escoge entre alquilo (C_{1-4}) y un heterociclo saturado de 6 miembros que contiene un heteroátomo N y opcionalmente otro heteroátomo escogido entre N, O y S,

15 donde dicho alquilo (C_{1-4}) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes escogidos independientemente entre -OH, -COOH y $-SO_3H$;

- 20 o \mathbf{R}^{83} y \mathbf{R}^{84} están conectados junto con el átomo de nitrógeno al que van unidos formando un heterociclo saturado monocíclico de 6 miembros que opcionalmente lleva uno o dos heteroátomos adicionales escogidos independientemente entre N, O y S; y dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con -COOH.

25 **12.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más soportes farmacéuticamente aceptables.

13. La composición según la reivindicación 12, que además contiene uno o más agentes antirretrovirales adicionales.

30 **14.** Uso de un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 11, o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para elaborar un medicamento destinado al tratamiento de la infección por VIH.

35 **15.** Un artículo manufacturado que comprende una composición eficaz para tratar la infección por VIH y un embalaje con una etiqueta donde se indica que la composición puede utilizarse para tratar la infección por VIH; y dicha composición lleva un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 11,

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.