



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 835**

51 Int. Cl.:  
**C07D 473/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04766834 .8**

96 Fecha de presentación : **21.09.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1668011**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.06.2006**

54 Título: **Derivados de purina inhibidores de la replicación del HIV.**

30 Prioridad: **25.09.2003 PCT/EP03/50659**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**22.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**22.06.2011**

73 Titular/es: **Janssen Pharmaceutica N.V.**  
**Turnhoutseweg 30**  
**2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es: **Lewi, Paulus Joannes;**  
**De Jonge, Marc René;**  
**Koymans, Lucien Maria H.;**  
**Daeyaert, Frederik F. D.;**  
**Heeres, Jan;**  
**Vinkers, Hendrik Maarten;**  
**Leenders, Ruben Gerardus George;**  
**Vandenput, Dirk Alfons Leo y**  
**Janssen, Paul, Adriaan, Jan**

74 Agente: **Justo Bailey, Mario de**

ES 2 361 835 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de purina inhibidores de la replicación del HIV

5 La presente invención se refiere a derivados de purina que tienen propiedades inhibitoras de la replicación del HIV (Virus de la Inmunodeficiencia Humana). La invención se refiere adicionalmente a métodos para su preparación y composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos. La invención se refiere también al uso de dichos compuestos para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de la infección por HIV.

10 WO 98/05335 describe derivados de purina 2,6,9-trisustituídos como inhibidores de la quinasa 2 dependiente de ciclina e I $\kappa$ B- $\alpha$ .

WO 01/09134 describe derivados de purina como inhibidores de la tirosina-proteína-quinasa SYK.

15 Los compuestos de la invención difieren de los compuestos de la técnica anterior en estructura, actividad farmacológica, y potencia farmacológica.

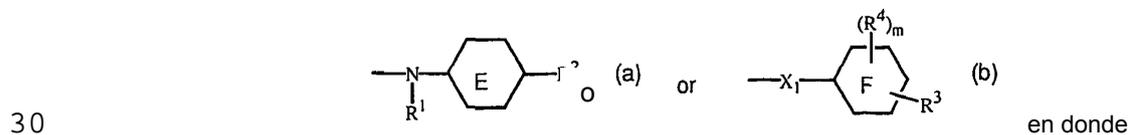
Inesperadamente, se ha encontrado que los compuestos de la invención tienen una capacidad mejorada para inhibir la replicación del HIV, con inclusión de una capacidad mejorada para inhibir la replicación de cepas mutantes, es decir  
 20 cepas que se han vuelto resistentes al fármaco o fármacos conocidos en la técnica (cepas HIV farmaco- o multifarmacoresistentes).

La presente invención concierne al uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de la infección de HIV en donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula



un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isómera de la misma, en donde

A y B representan cada uno un radical de fórmula



el anillo E representa fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo;

el anillo F representa fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo;

R<sup>1</sup> representa hidrógeno; arilo; formilo; C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo; C<sub>1-6</sub>alquiloxycarbonilo; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con formilo, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxycarbonilo, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo; o C<sub>1-6</sub>alquiloxiC<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo sustituido con C<sub>1-6</sub>alquiloxycarbonilo;

35

R<sup>2</sup> representa ciano; aminocarbonilo; mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo; C<sub>2-6</sub>alqueno sustituido con ciano, aminocarbonilo

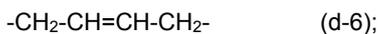
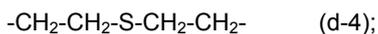
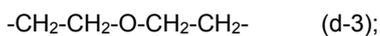


heterocíclicos pueden estar sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, mercapto, C<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxilC<sub>1-6</sub>alquilo, aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, formilo, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo, C<sub>3-7</sub>cicloalquilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxi, C<sub>1-6</sub>alquiloxycarbonilo, C<sub>1-6</sub>alquiltio, ciano, nitro, polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo, polihaloC<sub>1-6</sub>alquiloxi, aminocarbonilo, -CH(=N-O-R<sup>8</sup>);

R<sup>8</sup> representa hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo sustituido opcionalmente con arilo, o arilo;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno; hidroxilo; C<sub>1-6</sub>alquilo; C<sub>1-6</sub>alquiloxi; C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo; C<sub>1-6</sub>alquiloxycarbonilo; amino; mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino; mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminocarbonilo; -CH(=NR<sup>11</sup>) o R<sup>7</sup>, en donde cada uno de los grupos C<sub>1-6</sub>alquilo arriba mencionados puede opcionalmente y en cada caso individualmente estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxi, hidroxilC<sub>1-6</sub>alquiloxi, carboxilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxycarbonilo, ciano, amino, imino, mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino, polihaloC<sub>1-4</sub>alquilo, polihaloC<sub>1-4</sub>alquiloxi, polihaloC<sub>1-4</sub>alquiltio, -S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, -NH-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, -C(=O)R<sup>6</sup>, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH<sub>2</sub>, -NHC(=O)R<sup>6</sup>, -C(=NH)R<sup>6</sup>, o R<sup>7</sup>; o

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> pueden considerarse juntos para formar un radical bivalente o trivalente de fórmula



R<sup>11</sup> representa ciano; C<sub>1-4</sub>alquilo sustituido opcionalmente con C<sub>1-4</sub>alquiloxi, ciano, amino, mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino o aminocarbonilo; C<sub>1-4</sub>alquilcarbonilo; C<sub>1-4</sub>alquiloxycarbonilo; aminocarbonilo; mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo;

R<sup>12</sup> representa hidrógeno o C<sub>1-4</sub>alquilo;

R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> representan cada uno independientemente C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo; C<sub>1-6</sub>alqueno sustituido opcionalmente con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo; C<sub>1-6</sub>alquinilo sustituido opcionalmente con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo;

R<sup>15</sup> representa C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo;

R<sup>16</sup> representa C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo; o R<sup>7</sup>;

-C-D- representa un radical bivalente de fórmula



R<sup>17</sup> representa hidrógeno; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con hidroxilo, ciano, aminocarbonilo, mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo, C<sub>1-4</sub>alquiloxycarbonilo o arilo;

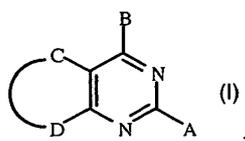
p representa un número entero de valor uno o dos;

arilo representa fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, mercapto, C<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxilC<sub>1-6</sub>alquilo, aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, mono o di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo, C<sub>3-7</sub>cicloalquilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxi, C<sub>1-6</sub>alquiloxycarbonilo, C<sub>1-6</sub>alquiltio, ciano, nitro, polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo, polihaloC<sub>1-6</sub>alquiloxi, aminocarbonilo, R<sup>7</sup> o -X<sub>3</sub>-R<sup>7</sup>;

con la condición de que cuando A representa un radical de fórmula (a), entonces B representa un radical de fórmula (b), y cuando A representa un radical de fórmula (b), entonces B representa un radical de fórmula (A).

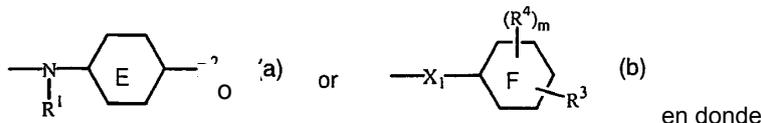
La presente invención se refiere también a un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente en esta memoria con la condición de que cuando R<sup>2</sup> representa aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo, entonces R<sup>3</sup> representa ciano; -C(=O)R<sup>15</sup>; -CH=N-NH-C(=O)-R<sup>16</sup>; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>3b</sup>; C<sub>1-6</sub>alquiloxi sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>3a</sup>; C<sub>1-6</sub>alquiloxiC<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>3a</sup>; C<sub>2-6</sub>alquenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>3a</sup>; C<sub>2-6</sub>alquinilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>3a</sup>; -C(=N-O-R<sup>8</sup>)-C<sub>1-4</sub>alquilo; R<sup>7</sup> o -X<sub>3</sub>-R<sup>7</sup>; representando R<sup>3b</sup> ciano, hidroxilo, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>alquilo, -C(=O)-polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo, -C(=O)-O-polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo o R<sup>7</sup>.

Así pues, la presente invención se refiere también a un compuesto de fórmula



un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isómera de la misma, en donde

A y B representan cada uno un radical de fórmula



el anillo E representa fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo;

el anillo F representa fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo;

R<sup>1</sup> representa ... hidrógeno; arilo; formilo; C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo; C<sub>1-6</sub>alquiloxycarbonilo; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con formilo, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxycarbonilo, C<sub>1-6</sub>alquilcarboniloxi; o C<sub>1-6</sub>alquiloxiC<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo sustituido con C<sub>1-6</sub>alquiloxycarbonilo;

R<sup>2</sup> representa ciano; aminocarbonilo; mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo; C<sub>2-6</sub>alquenilo sustituido con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo; o C<sub>2-6</sub>alquinilo sustituido con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo;

X<sub>1</sub> representa -NR<sup>5</sup>-; -NH-NH-; -N=N-; -O-; -C(=O)-; -C<sub>1-4</sub>alcanodiílo-; -CHOH-; -S-; -S(=O)<sub>p</sub>-; -X<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>alcanodiílo-; -C<sub>1-4</sub>alcanodiil-X<sub>2</sub>-; o -C<sub>1-4</sub>alcanodiil-X<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>alcanodiílo-;

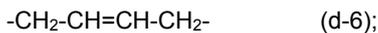
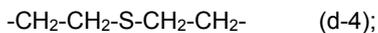
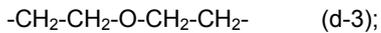
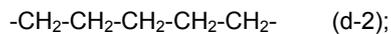
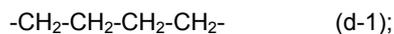
X<sub>2</sub> representa -NR<sup>5</sup>-; -NH-NH-; -N=N-; -O-; -C(=O)-; -CHOH-; -S-; o -S(=O)<sub>p</sub>-;

m representa un número entero de valor 1, 2, 3 ó 4;

R<sup>3</sup> representa ciano; aminocarbonilo; amino; halo; NHR<sup>13</sup>, NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; -C(=O)-NHR<sup>13</sup>; -C(=O)-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; -C(=O)-R<sup>15</sup>; -CH=N-NH-C(=O)-R<sup>16</sup>; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>3a</sup>; C<sub>1-6</sub>alquiloxi sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>3a</sup>; C<sub>1-6</sub>alquiloxiC<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>3a</sup>; C<sub>2-6</sub>alquenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>3a</sup>; C<sub>2-6</sub>alquinilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>3a</sup>; -C(=N-O-R<sup>8</sup>)-C<sub>1-4</sub>alquilo; R<sup>7</sup> o -X<sub>3</sub>-R<sup>7</sup>;

- R<sup>3a</sup> representa halo, ciano, hidroxilo, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>alquilo, -C(=O)-O-C<sub>1-6</sub>alquilo, -C(=O)-polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo, -C(=O)-O-polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo o R<sup>7</sup>;
- X<sub>3</sub> representa -NR<sup>5</sup>-; -NH-NH-; -N=N-; -O-; -C(=O)-; -S-; -S(=O)<sub>p</sub>-; -X<sub>4a</sub>-C<sub>1-4</sub>alcanodiilo-; -C<sub>1-4</sub>alcanodiil-X<sub>4b</sub>-; -C<sub>1-4</sub>alcanodiil-X<sub>4a</sub>-C<sub>1-4</sub>alcanodiilo-; o -C(=N-OR<sup>8</sup>)-C<sub>1-4</sub>alcanodiilo-;
- 5 X<sub>4a</sub> representa -NR<sup>5</sup>-; -NH-NH-; -N=N-; -C(=O)-; -S-; o -S(=O)<sub>p</sub>-;
- X<sub>4b</sub> representa -NH-NH-; -N=N-; -O-; -C(=O)-; -S-; o -S(=O)<sub>p</sub>-;
- cada R<sup>4</sup> representa independientemente hidroxilo; halo; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>4a</sup>; C<sub>2-6</sub>alqueno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>4a</sup>; C<sub>2-6</sub>alquino sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>4a</sup>; C<sub>3-7</sub>cicloalquilo; C<sub>1-6</sub>alquiloxi; C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilo; C<sub>1-6</sub>alquilcarboniloxi; carboxilo; formilo; ciano; nitro; amino; mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino; polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo; polihaloC<sub>1-6</sub>alquiloxi; polihaloC<sub>1-6</sub>alquiltio; -S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>; -NH-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>; -C(=O)R<sup>6</sup>; -NHC(=O)H; -C(=O)NHNH<sub>2</sub>; NHC(=O)R<sup>6</sup>; C(=NH)R<sup>6</sup>; o R<sup>7</sup>;
- R<sup>4a</sup> representa halo, ciano, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; hidroxilo o -C(=O)R<sup>6</sup>;
- 15 R<sup>5</sup> representa hidrógeno; arilo; formilo; C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo; C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilo; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con formilo, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilo o C<sub>1-6</sub>alquilcarboniloxi; o C<sub>1-6</sub>alquiloxiC<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo sustituido con C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilo;
- R<sup>6</sup> representa C<sub>1-6</sub>alquilo, amino, mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino o polihaloC<sub>1-4</sub>alquilo;
- R<sup>7</sup> representa un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado; un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico parcialmente saturado; un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático; un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado; un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico parcialmente saturado; o un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático; en donde cada uno de dichos sistemas de anillos carbocíclicos o heterocíclicos puede, siempre que sea posible, estar sustituido opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, mercapto, C<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxiloC<sub>1-6</sub>alquilo, aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, formilo, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo, C<sub>3-7</sub>cicloalquilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxi, C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilo, C<sub>1-6</sub>alquiltio, ciano, nitro, polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo, polihaloC<sub>1-6</sub>alquiloxi, aminocarbonilo, -CH(=N-O-R<sup>8</sup>), R<sup>7a</sup>, -X<sub>3</sub>-R<sup>7a</sup> o R<sup>7a</sup>-C<sub>1-4</sub>alcanodiilo-;
- 20 R<sup>7a</sup> representa un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado; un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico parcialmente saturado; un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático; un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado; un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico parcialmente saturado; o un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático; en donde cada uno de dichos sistemas de anillos carbocíclicos o heterocíclicos pueden estar sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, mercapto, C<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxiloC<sub>1-6</sub>alquilo, aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, formilo, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo, C<sub>3-7</sub>cicloalquilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxi, C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilo, C<sub>1-6</sub>alquiltio, ciano, nitro, polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo, polihaloC<sub>1-6</sub>alquiloxi, aminocarbonilo, -CH(=N-O-R<sup>8</sup>);
- 25 R<sup>8</sup> representa hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo sustituido opcionalmente con arilo, o arilo;
- 30 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno; hidroxilo; C<sub>1-6</sub>alquilo; C<sub>1-6</sub>alquiloxi; C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo; C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilo; amino; mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino; mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminocarbonilo; -CH(=NR<sup>11</sup>) o R<sup>7</sup>, en donde cada uno de los grupos C<sub>1-6</sub>alquilo arriba mencionados puede opcionalmente y en cada caso individualmente estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxi, hidroxiloC<sub>1-6</sub>alquiloxi, carboxilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilo, ciano, amino, imino, mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino, polihaloC<sub>1-4</sub>alquilo, polihaloC<sub>1-4</sub>alquiloxi, polihaloC<sub>1-4</sub>alquiltio, -S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, -NH-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, -C(=O)R<sup>6</sup>, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH<sub>2</sub>, -NHC(=O)R<sup>6</sup>, -C(=NH)R<sup>6</sup>, o R<sup>7</sup>; o
- 35
- 40

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> pueden considerarse juntos para formar un radical bivalente o trivalente de fórmula



R<sup>11</sup> representa ciano; C<sub>1-4</sub>alquilo sustituido opcionalmente con C<sub>1-4</sub>alquiloxi, ciano, amino, mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino o aminocarbonilo; C<sub>1-4</sub>alquilcarbonilo; C<sub>1-4</sub>alquilocarbonilo; aminocarbonilo; mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo;

R<sup>12</sup> representa hidrógeno o C<sub>1-4</sub>alquilo;

R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> representan cada uno independientemente C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo; C<sub>1-6</sub>alquenilo sustituido opcionalmente con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo; C<sub>1-6</sub>alquinilo sustituido opcionalmente con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo;

R<sup>15</sup> representa C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo;

R<sup>16</sup> representa C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo; o R<sup>7</sup>;

-C-D- representa un radical bivalente de fórmula



R<sup>17</sup> representa hidrógeno; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con hidroxilo, ciano, aminocarbonilo, mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo, C<sub>1-4</sub>alquilocarbonilo o arilo;

p representa un número entero de valor uno o dos;

arilo representa fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, mercapto, C<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxiloC<sub>1-6</sub>alquilo, aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, mono o di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo, C<sub>3-7</sub>cicloalquilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxi, C<sub>1-6</sub>alquilocarbonilo, C<sub>1-6</sub>alquiltio, ciano, nitro, polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo, polihaloC<sub>1-6</sub>alquiloxi, aminocarbonilo, R<sup>7</sup> o -X<sub>3</sub>-R<sup>7</sup>;

con la condición de que cuando A representa un radical de fórmula (a), entonces B representa un radical de fórmula (b), y cuando A representa un radical de fórmula (b), entonces B representa un radical de fórmula (A); y

con la condición de que cuando R<sup>2</sup> representa aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo, entonces R<sup>3</sup> representa ciano; -C(=O)-R<sup>15</sup>; -CH=N-NH-C(=O)-R<sup>16</sup>; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>3b</sup>; C<sub>1-6</sub>alquiloxi sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>3a</sup>; C<sub>2-6</sub>alquenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>3a</sup>; C<sub>2-6</sub>alquinilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>3a</sup>; -C(=N-O-R<sup>8</sup>)-C<sub>1-4</sub>alquilo; R<sup>7</sup> o -X<sub>3</sub>-R<sup>7</sup>; representando R<sup>3b</sup> ciano, hidroxilo, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>alquilo, -C(=O)-polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo, -C(=O)-O-polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo o R<sup>7</sup>.

Como se utiliza anteriormente en esta memoria o en lo sucesivo, C<sub>1-4</sub>alquilo como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo; C<sub>1-6</sub>alquilo como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como el grupo definido para C<sub>1-4</sub>alquilo y pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y análogos; C<sub>2-6</sub>alquilo como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono tales como etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, pentilo, hexilo, 2-metilbutilo o análogos; C<sub>1-4</sub>alcanodiilo define radicales hidrocarbonados saturados

bivalentes de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como metileno, 1,2-etanodiílo o 1,2-etilideno, 1,3-propanodiílo o 1,3-propilideno, 1,4-butanodiílo o 1,4-butilideno y análogos; C<sub>3-7</sub>cicloalquilo es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo; C<sub>2-6</sub>alqueno define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono que contienen un enlace doble tales como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo y análogos; C<sub>2-6</sub>alquino define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y que contienen un enlace triple tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y análogos; un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado representa un sistema de anillos constituido por uno, dos o tres anillos, estando compuesto dicho sistema de anillos exclusivamente por átomos de carbono y conteniendo dicho sistema de anillos únicamente enlaces simples; un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico parcialmente saturado representa un sistema de anillos constituido por uno, dos o tres anillos, estando compuesto dicho sistema de anillos exclusivamente por átomos de carbono y comprendiendo al menos un enlace doble con la condición de que el sistema de anillos no es un sistema de anillos aromático; un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático representa un sistema de anillos aromático constituido por uno, dos o tres anillos, estando compuesto dicho sistema de anillos exclusivamente por átomos de carbono; el término aromático es bien conocido por las personas expertas en la técnica y designa sistemas cíclicamente conjugados de  $4n + 2$  electrones, es decir con 6, 10, 14, etc. electrones  $\pi$  (regla de Hückel); un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado representa un sistema de anillos constituido por uno, dos o tres anillos y que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, conteniendo dicho sistema de anillos solamente enlaces simples; un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico parcialmente saturado representa un sistema de anillos constituido por uno, dos o tres anillos y que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, y al menos un enlace doble con la condición de que el sistema de anillos no es un sistema de anillos aromático; un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático representa un sistema de anillos aromáticos constituido por uno, dos o tres anillos y que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S. Ejemplos particulares de carbociclos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos saturados son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[4,2,0]octanilo, ciclononanilo, ciclodecanilo, decahidronaftalenilo, tetradecahidroantraceno y análogos.

Ejemplos particulares de carbociclos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos parcialmente saturados son ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, biciclo[4,2,0]octenilo, ciclononenilo, ciclodecenilo, octahidronaftalenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, 1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahidro-antraceno y análogos.

Ejemplos particulares de carbociclos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos aromáticos son fenilo, naftalenilo y antraceno.

Ejemplos particulares de heterociclos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos saturados son tetrahidrofurano, pirrolidino, dioxolano, imidazolidino, tiazolidino, tetrahidrotieno, dihidrooxazolilo, isotiazolidino, isoxazolidino, oxadiazolidino, triazolidino, tiadiazolidino, pirazolidino, piperidino, hexahidropirimidino, hexahidropirazinilo, dioxano, morfolino, ditiano, tiomorfolino, piperazino, tritiano, decahidroquinolino, octahidroindolilo y análogos.

Ejemplos particulares de heterociclos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos parcialmente saturados son pirrolino, imidazolino, pirazolino, 2,3-dihydrobenzofurano, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, indolino y análogos.

Ejemplos particulares de heterociclos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos aromáticos son azetilo, oxetilidenilo, pirrolo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidino, pirazino, piridazino, triazino, piranilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotieno, isobenzotieno, indolizino, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, benzopirazoli-

lo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinolizinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, pteridinilo, benzopirranilo, pirrolopiridilo, tienopiridilo, furopiridilo, isotiazolopiridilo, tiazolopiridilo, isoxazolopiridilo, oxazolopiridilo, pirazolopiridilo, imidazolopiridilo, pirrolopirazinilo, tienopirazinilo, furopirazinilo, isotiazolopirazinilo, tiazolopirazinilo, isoxazolopirazinilo, oxazolopirazinilo, pirazolopirazinilo, imidazolopirazinilo, pirrolopirimidinilo, tienopirimidinilo, furopirimidinilo, isotiazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, isoxazolopirimidinilo, oxazolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazolopirimidinilo, pirrolopiridazinilo, tienopiridazinilo, furopiridazinilo, isotiazolopiridazinilo, tiazolopiridazinilo, isoxazolopiridazinilo, oxazolopiridazinilo, pirazolopiridazinilo, imidazolopiridazinilo, oxadiazolopiridilo, tiadiazolopiridilo, triazolopiridilo, oxadiazolopirazinilo, tiadiazolopirazinilo, triazolopirazinilo, oxadiazolopirimidinilo, tiadiazolopirimidinilo, triazolopirimidinilo, oxadiazolopiridazinilo, tiadiazolopiridazinilo, triazolopiridazinilo, imidazo-oxazolilo, imidazotiazolilo, imidazoimidazolilo, isoxazolotriazinilo, isotiazolotriazinilo, pirazolotriazinilo, oxazolotriazinilo, tiazolotriazinilo, imidazolotriazinilo, oxadiazolotriazinilo, tiadiazolotriazinilo, triazolotriazinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinyl y análogos.

Como se utiliza en esta memoria, el término (=O) forma un resto carbonilo cuando está unido a un átomo de carbono, un resto sulfóxido cuando está unido a un átomo de azufre y un resto sulfonilo cuando dos de dichos términos están unidos a un átomo de azufre.

El término halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo. Como se utiliza en lo que antecede y en lo sucesivo, polihaloC<sub>1-4</sub>alquilo o polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo como grupo o parte de un grupo se define como C<sub>1-4</sub>alquilo o C<sub>1-6</sub>alquilo mono- o polihalosustituido, por ejemplo, como metilo mono- o polihalosustituido, en particular metilo con uno o más átomos fluoro, por ejemplo, difluorometilo o trifluorometilo; 1,1-difluoro-etilo y análogos. En caso de que más de un átomo de halógeno esté unido a un grupo alquilo dentro de la definición de polihaloC<sub>1-4</sub>alquilo o polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo, los mismos pueden ser iguales o diferentes.

En la definición de R<sup>7</sup> o R<sup>7a</sup> debe entenderse que el término heterociclo incluye todas las formas isómeras posibles de los heterociclos; por ejemplo, pirrolilo comprende 1*H*-pirrolilo y 2*H*-pirrolilo.

El carbociclo o heterociclo en la definición de R<sup>7</sup> o R<sup>7a</sup> puede estar unido al resto de la molécula de fórmula (I) a través de cualquier carbono o heteroátomo del anillo en caso apropiado, si no se especifica otra cosa. Así, por ejemplo, cuando el heterociclo es imidazolilo, el mismo puede ser 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo y análogos, o cuando el carbociclo es naftalenilo, el mismo puede ser 1-naftalenilo, 2-naftalenilo y análogos.

Cuando cualquier variable (v.g., R<sup>7</sup>, X<sub>2</sub>) se encuentra más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

Las líneas trazadas desde los sustituyentes al interior de los sistemas de anillos indican que el enlace puede estar fijado a cualquiera de los átomos adecuados del anillo.

Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las cuales el ion de carga opuesta es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables puede encontrar también aplicación, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, sean farmacéuticamente aceptables o no, están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

Las sales de adición farmacéuticamente aceptables como se han mencionado anteriormente en esta memoria debe entenderse que comprenden las formas de sal de adición no tóxicas y terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Las últimas pueden obtenerse convenientemente por tratamiento de la forma de base con ácidos apropiados tales como ácidos inorgánicos, por ejemplo, hidrácidos halogenados, v.g. clorhídrico, bromhídrico y análogos; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico y análogos; o ácidos orgánicos, por ejemplo, los ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxiopropanoico, 2-oxopropanoico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico y los ácidos análogos. Inversamente, la forma de sal puede convertirse por tratamiento con álcali en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen protones ácidos pueden convertirse en sus formas de sal de adición terapéuticamente activas y no tóxicas de metales o aminas por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Formas apropiadas de sales con bases comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metal alcalino y alcalinotérreo, v.g. las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y análogas, sales con bases orgánicas, v.g. aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, sales de hidrabamina y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y análogos. Inversamente, la forma de sal puede convertirse por tratamiento con un ácido en la forma de ácido libre.

El término sal de adición comprende también los hidratos y formas de adición de disolvente que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Ejemplos de tales formas son v.g., hidratos, alcoholatos y análogos.

El término "amina cuaternaria", como se utiliza anteriormente en esta memoria, define las sales de amonio cuaternario que pueden formar los compuestos de fórmula (I) por reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I) y un agente de cuaternización apropiado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de arilalquilo opcionalmente sustituido, v.g. yoduro de metilo o yoduro de bencilo. Otras sustancias reaccionantes con grupos lábiles satisfactorios pueden utilizarse también, tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo, y *p*-toluenosulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente. Iones de carga opuesta farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El ion de carga opuesta de elección puede introducirse utilizando resinas cambiadoras de iones.

Debe entenderse que las formas de *N*-óxido de los presentes compuestos comprenden los compuestos de fórmula (I) en los cuales uno o varios átomos de nitrógeno terciarios están oxidados para formar el denominado *N*-óxido.

Se apreciará que algunos de los compuestos de fórmula (I) y sus *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isómeras pueden contener uno o más centros de quiralidad, y existir como formas estereoquímicamente isómeras.

El término "formas estereoquímicamente isómeras", como se utiliza en esta memoria, define todas las formas estereoisómeras posibles que pueden poseer los compuestos de fórmula (I), y sus *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias o derivados fisiológicamente funcionales. A no ser que se mencione o indique otra cosa, la designación química de los compuestos denota la mixtura de todas las formas estereoquímicamente isómeras posibles, conteniendo dichas

5 mixturas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica así como cada una de las formas isómeras individuales de fórmula (I) y sus *N*-óxidos, sales, solvatos o aminas cuaternarias sustancialmente libres, es decir asociadas con menos de 10%, preferiblemente menos de 5%, en particular menos de 2% y muy preferiblemente menos de 1% de los otros isómeros. Así, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica por ejemplo como (E), esto significa que el compuesto está sustancialmente exento del isómero (Z).

10 En particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R- o S-; los sustituyentes en radicales cíclicos bivalentes (parcialmente) saturados pueden tener la configuración *cis* o *trans*. Los compuestos que comprenden enlaces dobles pueden tener una estereoquímica E (entgegen) o Z (zusammen) en dicho enlace doble. Los términos *cis*, *trans*, R, S, E y Z son bien conocidos por una persona experta en la técnica.

Obviamente, debe entenderse que las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de fórmula (I) están abarcadas dentro del alcance de esta invención.

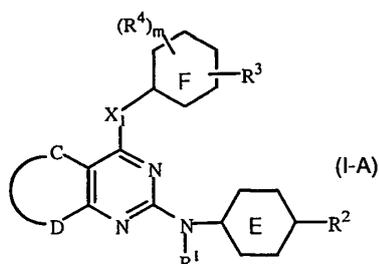
15 Siempre que se utilice anteriormente en esta memoria o en lo sucesivo que los sustituyentes pueden seleccionarse cada uno independientemente de una lista de numerosas definiciones, tal como sucede por ejemplo para R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, deben entenderse todas las posibles combinaciones que son posibles químicamente y que conducen a moléculas químicamente estables.

20 Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden existir también en su forma tautómera. Dichas formas, aunque no se indican explícitamente en la fórmula anterior, deben considerarse incluidas dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, la presente invención incluye los compuestos siguientes:



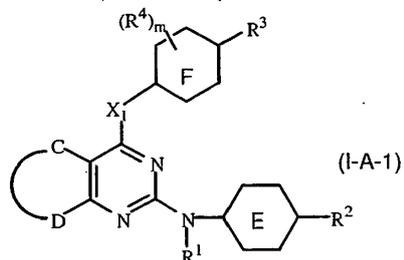
25 Siempre que se utilice en lo sucesivo en esta memoria, el término "compuestos de fórmula (I)" o cualquier subgrupo de los mismos, tal como los compuestos de fórmula (I-A), (I-a-1), (I-A-2), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-C) o (I-D), debe entenderse que incluye también sus formas de *N*-óxido, sus sales, sus aminas cuaternarias y sus formas estereoquímicamente isómeras. De especial interés son aquellos compuestos de fórmula (I) que son estereoquímicamente puros.

30 Una primera realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) que tienen la fórmula siguiente



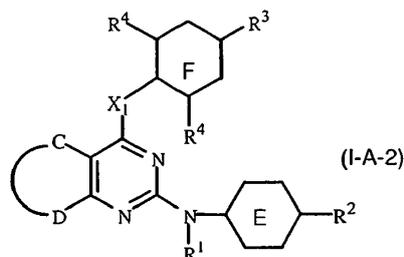
un *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isómera de la misma, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> el anillo E, el anillo F, C, D y m son como se define anteriormente en esta memoria.

Una segunda realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I-A) que tienen la fórmula siguiente



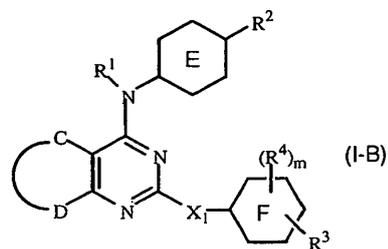
- 5 un *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isómera de la misma, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, el anillo E, el anillo F, C, D y m son como se define anteriormente en esta memoria.

10 Una tercera realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I-A) que tienen la fórmula siguiente



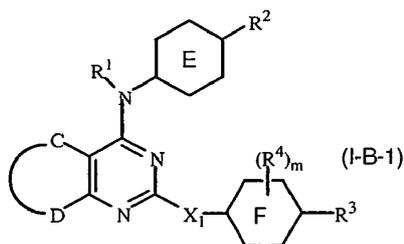
- 15 un *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isómera de la misma, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, el anillo E, el anillo F, C y D son como se define anteriormente en esta memoria.

Una cuarta realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) que tienen la fórmula siguiente



- 20 un *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isómera de la misma, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, el anillo E, el anillo F, C, D y m son como se define anteriormente en esta memoria.

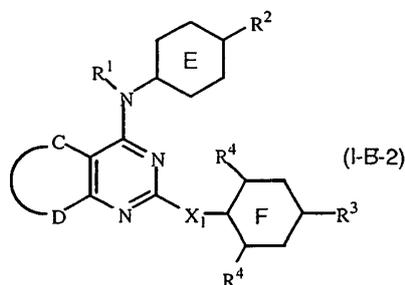
Una quinta realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I-B) que tienen la fórmula siguiente



un *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isómera de la misma, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, el anillo E, el anillo F, C, D y m son como se define anteriormente en esta memoria.

5

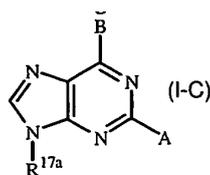
Una sexta realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I-B) que tienen la fórmula siguiente



un *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isómera de la misma, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, el anillo E, el anillo F, C y D son como se define anteriormente en esta memoria.

10

Una séptima realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) que tienen la fórmula siguiente

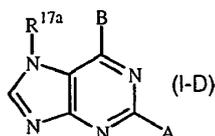


15

un *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isómera de la misma, en donde A y B son como se define anteriormente en esta memoria y en donde R<sup>17a</sup> representa C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con hidroxilo, ciano, aminocarbonilo, mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo, C<sub>1-4</sub>alquiloxycarbonilo o arilo.

20

Una octava realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) que tienen la fórmula siguiente



25

un *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isómera de la misma, en donde A y B son como se define anteriormente en esta memoria y en donde R<sup>17a</sup> representa

C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con hidroxilo, ciano, aminocarbonilo, mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo, C<sub>1-4</sub>alquiloxycarbonilo o arilo.

5 Una novena realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I), (I-A), (I-A-1), (I-A-2), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-C) o (I-D) en donde el anillo E representa fenilo.

Una décima realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I), (I-A), (I-A-1), (I-A-2), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-C) o (I-D) en donde el anillo F representa fenilo.

10 Una undécima realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I), (I-A), (I-A-1), (I-A-2), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-C) o (I-D) en donde el anillo E y el anillo F representan fenilo.

Una duodécima realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos como se define anteriormente en esta memoria en los cuales

15 R<sup>3</sup> representa ciano; aminocarbonilo; amino, halo; NHR<sup>13</sup>; NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; -C(=O)-NHR<sup>13</sup>; -C(=O)-R<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; -C(=O)R<sup>15</sup>; -CH=N-NH-C(=O)-R<sup>16</sup>; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>3a</sup>; C<sub>1-6</sub>alquiloxi sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>3a</sup>; C<sub>1-6</sub>alquiloxiC<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>3a</sup>; C<sub>2-6</sub>alqueno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente de R<sup>3a</sup>; C<sub>2-6</sub>alquinilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>3a</sup>; o -C(=N-O-R<sup>8</sup>)-C<sub>1-4</sub>alquilo;

20 R<sup>3a</sup> representa halo, ciano, hidroxilo, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, C(=O)-NHR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; -C(=O)-C<sub>1-6</sub>alquilo, -C(=O)-O-C<sub>1-6</sub>alquilo, -C(=O)-polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo, o -C(=O)-O-polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo;

25 cada R<sup>4</sup> representa independientemente hidroxilo; halo; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>4a</sup>; C<sub>2-6</sub>alqueno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>4a</sup>; C<sub>2-6</sub>alquinilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>4a</sup>; C<sub>3-7</sub>cicloalquilo; C<sub>1-6</sub>alquiloxi; C<sub>1-6</sub>alquiloxycarbonilo; C<sub>1-6</sub>alquilcarboniloxi; carboxilo; formilo; ciano; nitro; amino; mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino; polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo; polihaloC<sub>1-6</sub>alquiloxi; polihaloC<sub>1-6</sub>alquiltio; -S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>; -NH-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>; -C(=O)R<sup>6</sup>; -NHC(=O)H; -C(=O)NHNH<sub>2</sub>; NHC(=O)R<sup>6</sup>; o C(=NH)R<sup>6</sup>;

30 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno; hidroxilo; C<sub>1-6</sub>alquilo; C<sub>1-6</sub>alquiloxi; C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo; C<sub>1-6</sub>alquiloxycarbonilo; amino; mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino; mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminocarbonilo; -CH(=NR<sup>11</sup>) o R<sup>7</sup>, en donde cada uno de los grupos C<sub>1-6</sub>alquilo mencionados anteriormente puede opcional y cada uno individualmente estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxi, hidroxiloC<sub>1-6</sub>alquiloxi, carboxilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxycarbonilo, ciano, amino, imino, mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino, polihaloC<sub>1-4</sub>alquilo, polihaloC<sub>1-4</sub>alquiloxi, polihaloC<sub>1-4</sub>alquiltio, -S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, -NH-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, -C(=O)R<sup>6</sup>, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH<sub>2</sub>, o -NHC(=O)R<sup>6</sup>, -C(=NH)R<sup>6</sup>, o

35 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> pueden considerarse juntos para formar un radical bivalente o trivalente de fórmula

40 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (d-1);  
 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (d-2);  
 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (d-3);  
 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (d-4);  
 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NR<sup>12</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (d-5); o  
 -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>- (d-6);

- R<sup>16</sup> representa C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo;
- arilo representa fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, mercapto, C<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxilC<sub>1-6</sub>alquilo, aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, mono o di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo, C<sub>3-7</sub>cicloalquilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxi, C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilo, C<sub>1-6</sub>alquiltio, ciano, nitro, polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo, polihaloC<sub>1-6</sub>alquiloxi, o aminocarbonilo.
- Una decimotercera realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos como se definen anteriormente en esta memoria en donde el anillo E representa fenilo;
- el anillo F representa fenilo;
- R<sup>1</sup> representa hidrógeno o C<sub>1-6</sub>alquilo;
- R<sup>2</sup> representa ciano; aminocarbonilo; mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo; o C<sub>2-6</sub>alquenilo sustituido con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo; en particular ciano; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo; o C<sub>2-6</sub>alquenilo sustituido con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo; de modo más particular R<sup>2</sup> representa ciano o aminocarbonilo; de modo más particular R<sup>2</sup> representa ciano;
- X<sub>1</sub> representa -NR<sup>5</sup>-; -O-; -C(=O)-; -C<sub>1-4</sub>alcanodilo; -CHOH-; -S-; O-S(=O)<sub>p</sub>-; en particular X<sub>1</sub> representa -NR<sup>5</sup>-; -O- o -S-;
- m representa un número entero de valor uno, dos o tres; en particular 2;
- R<sup>3</sup> representa ciano; aminocarbonilo; amino; halo; NHR<sup>13</sup>; NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; -C(=O)-NHR<sup>13</sup>; -C(=O)-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; -C(=O)-R<sup>15</sup>; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>3a</sup>; C<sub>1-6</sub>alquiloxi sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>3a</sup>; C<sub>1-6</sub>alquiloxiC<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>3a</sup>; C<sub>2-6</sub>alquenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>3a</sup>; o C<sub>2-6</sub>alquinilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>3a</sup>; en particular R<sup>3</sup> representa ciano; aminocarbonilo; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>3a</sup>; C<sub>1-6</sub>alquiloxi sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente de R<sup>3a</sup>; o C<sub>2-6</sub>alquenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>3a</sup>;
- R<sup>3a</sup> representa halo, ciano, hidroxilo, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>alquilo, -C(=O)-O-C<sub>1-6</sub>alquilo, -C(=O)-polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo, o -C(=O)-O-polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo; en particular R<sup>3a</sup> representa ciano o aminocarbonilo;
- cada R<sup>4</sup> representa independientemente hidroxilo; halo; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>4a</sup>; C<sub>2-6</sub>alquenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>4a</sup>; C<sub>2-6</sub>alquinilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>4a</sup>; C<sub>3-7</sub>cicloalquilo; C<sub>1-6</sub>alquiloxi; C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilo; C<sub>1-6</sub>alquilcarboniloxi; carboxilo; formilo; ciano; nitro; amino; mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino; polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo; polihaloC<sub>1-6</sub>alquiloxi; polihaloC<sub>1-6</sub>alquiltio; -S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>; -NH-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>; o -C(=O)R<sup>6</sup>; en particular R<sup>4</sup> representa halo; C<sub>1-6</sub>alquilo; C<sub>1-6</sub>alquiloxi; ciano; amino; polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo; o polihaloC<sub>1-6</sub>alquiloxi;
- R<sup>4a</sup> representa halo, ciano, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; hidroxilo o -C(=O)R<sup>6</sup>;
- R<sup>5</sup> representa hidrógeno o C<sub>1-6</sub>alquilo;
- R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, cada uno independientemente, representan hidrógeno; hidroxilo; C<sub>1-6</sub>alquilo; C<sub>1-6</sub>alquiloxi; C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo; C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilo; amino; mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino; o mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminocarbonilo; donde cada

uno de los grupos C<sub>1-6</sub>alquilo arriba mencionados pueden opcional y en cada caso individualmente estar sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, C<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxiloC<sub>1-6</sub>alquilo, carboxilo, C<sub>1-6</sub>alquilo, carbonilo, ciano, amino, imino, mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquilo)amino, polihaloC<sub>1-4</sub>alquilo, polihaloC<sub>1-4</sub>alquilo, polihaloC<sub>1-4</sub>alquilo, -S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, -NH-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, o -C(=O)R<sup>6</sup>, o

5 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> pueden considerarse juntos para formar un radical bivalente o trivalente de fórmula

CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (d-1);

CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (d-2);

CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH (d-3);

CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (d-4);

10 CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NR<sup>12</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (d-5); o

CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>- (d-6);

en particular R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno; hidroxilo; C<sub>1-6</sub>alquilo o C<sub>1-6</sub>alquilo;

arilo representa fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, mercapto, C<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxiloC<sub>1-6</sub>alquilo, aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, mono- o

15 di(C<sub>1-6</sub>alquilo)aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquilo, carbonilo, C<sub>3-7</sub>cicloalquilo, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquilo, carbonilo, C<sub>1-6</sub>alquilo, ciano, nitro, polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo, polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo, o aminocarbonilo.

Una decimocuarta realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos como se definen anteriormente en esta memoria, en los cuales, siempre que estén presentes los sustituyentes, m es 1, 2 ó 3; en particular dos.

Una decimoquinta realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos como se definen anteriormente en esta memoria, en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno o C<sub>1-6</sub>alquilo; en particular hidrógeno.

25

Una decimosexta realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos como se definen anteriormente en esta memoria, en donde X<sub>1</sub> representa -NR<sup>5</sup>-; -O-; -C(=O)-; -C<sub>1-4</sub>alcanodilo-; -CHOH-; -S-; o -S(=O)<sub>p</sub>-; en particular X<sub>1</sub> representa -NR<sup>5</sup>-; -O-; o -S-; representando R<sup>5</sup> hidrógeno o C<sub>1-6</sub>alquilo.

30

Una decimoséptima realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos como se definen anteriormente en esta memoria, en donde m es 2 y R<sup>3</sup> representa ciano; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con ciano; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con ciano; C<sub>2-6</sub>alquilo sustituido con ciano o -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>.

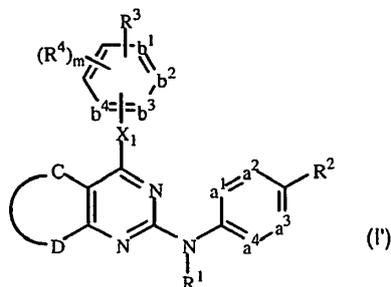
35

Una decimoctava realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) como se definen anteriormente en donde R<sup>2</sup> representa ciano; aminocarbonilo; mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquilo)aminocarbonilo; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquilo)aminocarbonilo; C<sub>2-6</sub>alquilo sustituido con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquilo)aminocarbonilo; o C<sub>2-6</sub>alquilo sustituido con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquilo)aminocarbonilo.

40

Una decimonovena realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) como se definen anteriormente en donde R<sup>2</sup> representa ciano o aminocarbonilo; en particular ciano.

Una vigésima realización interesante de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula (I') para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una infección de HIV, en donde el compuesto de fórmula (I') es un compuesto de fórmula



5 un *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isómera de la misma, en donde

-a<sup>1</sup>=a<sup>2</sup>-C(R<sup>2</sup>)=a<sup>3</sup>-a<sup>4</sup> = representa un radical bivalente de fórmula

-CH=CH-C(R<sup>2</sup>)=CH-CH= (a-1);

-N=CH-C(R<sup>2</sup>)=CH-CH= (a-2);

10 -CH=N-C(R<sup>2</sup>)=CH-CH= (a-3);

-N=CH-C(R<sup>2</sup>)=N-CH= (a-4);

-N=CH-C(R<sup>2</sup>)=CH-N= (a-5);

-CH=N-C(R<sup>2</sup>)=N-CH= (a-6); o

-N=N-C(R<sup>2</sup>)=CH-CH= (a-7);

15 -b<sup>1</sup>=b<sup>2</sup>-b<sup>3</sup>=b<sup>4</sup>- representa un radical bivalente de fórmula

-CH=CH-CH=CH- (b-1);

-N=CH-CH=CH- (b-2);

-N=CH-N=CH- (b-3);

-N=CH-CH=N- (b-4); o

20 -N=N-CH=CH- (b-5);

-C-D- representa un radical bivalente de fórmula

-N=CH-NR<sup>17</sup>- (c-1); o

-NR<sup>17</sup>-CH=N- (c-2);

25 m representa un número entero de valor 1, 2, 3 y en el caso en que -b<sup>1</sup>=b<sup>2</sup>-b<sup>3</sup>=b<sup>4</sup>- es (b-1), entonces m puede ser también 4;

R<sup>1</sup> representa hidrógeno; arilo; formilo; C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo; C<sub>1-6</sub>alquiloxycarbonilo; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con formilo, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxycarbonilo, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo; o C<sub>1-6</sub>alquilo; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido con C<sub>1-6</sub>alquiloxycarbonilo;

30 R<sup>2</sup> representa ciano; aminocarbonilo; mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo; C<sub>1-6</sub>alqueno sustituido con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo; o C<sub>2-6</sub>alquino sustituido con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo;

X<sub>1</sub> representa -NR<sup>5</sup>-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, C<sub>1-4</sub>alcanodiilo, -CHOH-, -S-, -S(=O)<sub>p</sub>-, -X<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>alcanodiil- o -C<sub>1-4</sub>alcanodiil-X<sub>2</sub>-;

35 X<sub>2</sub> representa -NR<sup>5</sup>-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -CHOH-, -S-, -S(=O)<sub>p</sub>-;

R<sup>3</sup> representa NHR<sup>13</sup>; NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; -C(=O)-NHR<sup>13</sup>; -C(=O)-R<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; -C(=O)-R<sup>15</sup>; -CH=N-NH-C(=O)-R<sup>16</sup>; ciano; halo; C<sub>1-6</sub>alquilo; polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno inde-



- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (d-1);  
 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (d-2);  
 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (d-3);  
 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (d-4);  
 5 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NR<sup>12</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (d-5); o  
 -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>- (d-6);
- R<sup>11</sup> representa ciano; C<sub>1-4</sub>alquilo sustituido opcionalmente con C<sub>1-4</sub>alquiloxi, ciano, amino, mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino o aminocarbonilo; C<sub>1-4</sub>alquilcarbonilo; C<sub>1-4</sub>alquilocarbonilo; aminocarbonilo; mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo;
- 10 R<sup>12</sup> representa hidrógeno o C<sub>1-4</sub>alquilo;  
 R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> representan cada uno independientemente C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo; C<sub>2-6</sub>alquenilo sustituido opcionalmente con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo; C<sub>2-6</sub>alquinilo sustituido opcionalmente con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo;
- 15 R<sup>15</sup> representa C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo;  
 R<sup>16</sup> representa C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo; o R<sup>7</sup>;  
 R<sup>17</sup> representa hidrógeno; C<sub>1-6</sub>alquilo; o C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido con arilo;
- p es 1 ó 2;
- 20 arilo representa fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, mercapto, C<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxiloC<sub>1-6</sub>alquilo, aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, mono o di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo, C<sub>3-7</sub>cicloalquilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxi, C<sub>1-6</sub>alquilocarbonilo, C<sub>1-6</sub>alquiltio, ciano, nitro, polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo, polihaloC<sub>1-6</sub>alquiloxi, aminocarbonilo, R<sup>7</sup> o -X<sub>3</sub>-R<sup>7</sup>.
- 25 Una vigésimo primera realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I') como se definen anteriormente en esta memoria con la condición de que cuando R<sup>2</sup> representa aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo, entonces R<sup>3</sup> representa -C(=O)-R<sup>15</sup>; -CH=N-NH-C(=O)-R<sup>16</sup>; ciano; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de ciano, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>alquilo o R<sup>7</sup>; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido con hidroxilo y un segundo sustituyente seleccionado de ciano, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -
- 30 C(=O)-C<sub>1-6</sub>alquilo o R<sup>7</sup>; C<sub>1-6</sub>alquiloxiC<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de ciano, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>alquilo o R<sup>7</sup>; C<sub>1-6</sub>alquiloxi sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de ciano, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>alquilo o R<sup>7</sup>; C<sub>2-6</sub>alquenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, ciano, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>alquilo o R<sup>7</sup>; C<sub>2-6</sub>alquinilo sustituido opcionalmente con
- 35 uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, ciano, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>alquilo o R<sup>7</sup>; -C(=N-O-R<sup>8</sup>)-C<sub>1-4</sub>alquilo; R<sup>7</sup> o -X<sub>3</sub>-R<sup>7</sup>.

Una vigésimo segunda realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos como se definen anteriormente en esta memoria en donde R<sup>3</sup> es R<sup>7</sup>, NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -C(=O)R<sup>15</sup>,

40 -CH=N-NH-C(=O)R<sup>16</sup>, -C(=O)NHR<sup>13</sup>, -C(=O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -C(=N-OR<sup>8</sup>)-C<sub>1-4</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido con ciano, C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido dos veces con ciano, C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido con NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido con hidroxilo y ciano, C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido con hidroxilo y R<sup>7</sup>, C<sub>1-6</sub>alquiloxiC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxiC<sub>1-6</sub>alquilo sustituido con ciano, C<sub>2-6</sub>alquenilo sustituido con R<sup>7</sup>, C<sub>2-6</sub>alquenilo sustituido con ciano, C<sub>2-6</sub>alquenilo sustituido dos veces con ciano, C<sub>2-6</sub>alquenilo sustituido con ciano y R<sup>7</sup>, C<sub>2-6</sub>alquenilo sustituido con ciano y -C(=O)-C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>2-6</sub>alquenilo sustituido con ciano y halo, C<sub>2-6</sub>alquenilo

sustituido con  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ,  $C_{2-6}$ alqueno sustituido con halo,  $C_{2-6}$ alqueno sustituido dos veces con halo o  $C_{2-6}$ alqueno sustituido con  $NR^9R^{10}$ .

5 Una vigésimo tercera realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos como se definen anteriormente en esta memoria en donde  $R^3$  es ciano; aminocarbonilo;  $C_{1-6}$ alquilo sustituido opcionalmente con ciano o aminocarbonilo;  $C_{1-6}$ alquiloxi sustituido opcionalmente con ciano o aminocarbonilo;  $C_{2-6}$ alqueno sustituido con ciano o aminocarbonilo.

10 Una vigésimo cuarta realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos como se definen anteriormente en esta memoria en donde  $R^3$  representa ciano;  $C_{1-6}$ alquilo;  $C_{1-6}$ alquilo sustituido con ciano;  $C_{1-6}$ alquiloxi sustituido opcionalmente con ciano;  $C_{2-6}$ alqueno sustituido con ciano o  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ .

15 Una vigésimo quinta realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos como se definen anteriormente en esta memoria en donde m es 2 y cada  $R^4$  representa independientemente halo,  $C_{1-6}$ alquilo o  $C_{1-6}$ alquiloxi.

20 Una vigésimo sexta realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos como se definen anteriormente en esta memoria en donde  $R^{17}$  representa hidrógeno.

Una vigésimo séptima realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) como se definen anteriormente en esta memoria en donde  $R^{17}$  representa  $C_{1-6}$ alquilo o  $C_{1-6}$ alquilo sustituido con hidroxilo, ciano o arilo.

25 Una vigésimo octava realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos como se definen anteriormente en esta memoria en donde el anillo F es fenilo 2,4,6-trisustituido.

30 Una vigésimo novena realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos como se definen anteriormente en esta memoria en donde se aplican las definiciones siguientes:

el anillo E representa fenilo;

el anillo F representa fenilo;

m es 2;

35  $R^1$  representa hidrógeno,

$R^2$  representa ciano, aminocarbonilo o  $C_{1-6}$ alquilo, en particular ciano o  $C_{1-6}$ alquilo; de modo más particular ciano;

$R^3$  representa ciano;  $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{1-6}$ alquilo sustituido con ciano;  $C_{1-6}$ alquiloxi sustituido opcionalmente con ciano;  $C_{2-6}$ alqueno sustituido con ciano o  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ;

cada  $R^4$  representa independientemente halo,  $C_{1-6}$ alquilo o  $C_{1-6}$ alquiloxi;

40  $X_1$  representa  $-NR^5-$  u  $-O-$ ;

$R^5$  representa hidrógeno;

$R^9$  y  $R^{10}$  son cada uno independientemente hidrógeno o  $C_{1-6}$ alquilo; o  $R^9$  y  $R^{10}$  pueden considerarse juntos para formar un radical bivalente de fórmula  $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$  (d-3);

$R^{17}$  es hidrógeno;  $C_{1-6}$ alquilo sustituido opcionalmente con hidroxilo, ciano, aminocarbonilo,  $C_{1-4}$ alquiloxicarbonilo o arilo;

arilo es fenilo sustituido con C<sub>1-6</sub>alquiloxi.

Una trigésima realización interesante de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) como se definen anteriormente en esta memoria en los cuales se aplican las definiciones siguientes:

R<sup>1</sup> es hidrógeno,

R<sup>2</sup> es ciano o aminocarbonilo, en particular ciano;

R<sup>3</sup> es C<sub>2-6</sub>alquenoilo sustituido con ciano; C<sub>1-6</sub>alquiloxi sustituido opcionalmente con ciano; ciano; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con ciano;

10 R<sup>4</sup> es C<sub>1-6</sub>alquilo, halo, C<sub>1-6</sub>alquiloxi;

X<sub>1</sub> es NH u O;

el anillo E es fenilo;

el anillo F es fenilo;

m es 2.

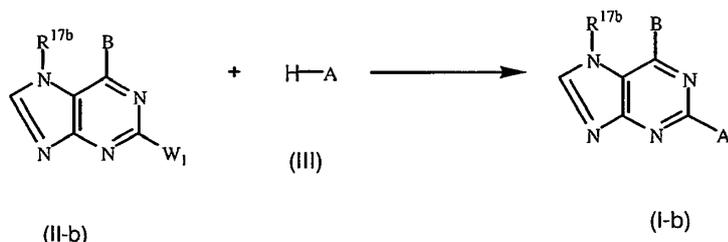
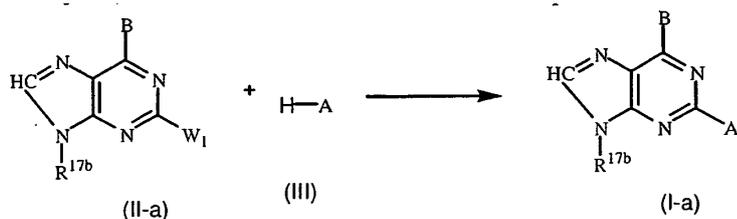
15

Compuestos preferidos de fórmula (I) son los compuestos 13, 26, 19, 54, 55, 45, 46, 72, 64, 53, 62, 52, 48, 50, 63, 49, 34, 2, 6, 31, 32, 73, 70 y 47 (véanse las Tablas 1, 2, 3 y 4), sus N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isómeras de los mismos.

20

En general, los compuestos de fórmula (I) en donde R<sup>17</sup> representa C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con arilo, representándose dicho R<sup>17</sup> por R<sup>17b</sup>, y representándose dichos compuestos por la fórmula (I-a) o (I-b) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (II-a) o (II-b) en donde W<sub>1</sub> representa un grupo lábil adecuado, tal como por ejemplo halógeno, v.g. cloro y análogos, con un compuesto intermedio de fórmula (III) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> y análogos, un ligando adecuado, tal como por ejemplo una mezcla de (+) y (-) 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, una base adecuada, tal como por ejemplo Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno o dioxano:

25

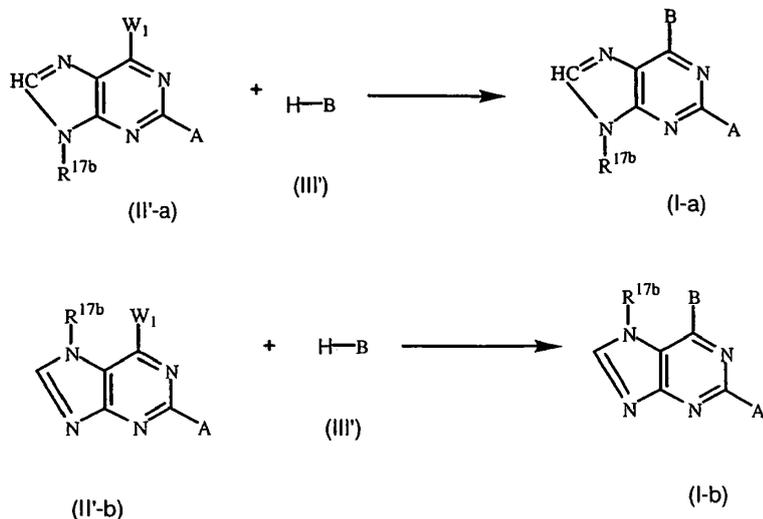


30

Los compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) pueden prepararse también por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (II'-a) o (II'-b) en donde W<sub>1</sub> representa un grupo lábil adecuado, tal como por ejemplo halógeno, v.g. cloro y análogos,

con un compuesto intermedio de fórmula (III') en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> y análogos, un ligando adecuado, tal como por ejemplo una mezcla de (+) y (-) 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, una base adecuada, tal como por ejemplo Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno o dioxano:

5



1.0

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse adicionalmente por conversión de compuestos de fórmula (I) unos en otros de acuerdo con reacciones de transformación de grupos conocidas en la técnica.

1.5

Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en las formas de *N*-óxido correspondientes siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para conversión de un nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de oxidación en *N* puede llevarse a cabo generalmente por reacción del material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, v.g. peróxido de sodio, peróxido de potasio; peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboxiperoico o ácido bencenocarboxiperoico halo-sustituido, v.g. ácido 3-clorobencenocarboxiperoico, ácidos peroxoalcanoicos, v.g. ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, v.g. hidroperóxido de terc.butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, v.g. etanol y análogos, hidrocarburos, v.g. tolueno, cetonas, v.g. 2-butanona, hidrocarburos halogenados, v.g. diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

2.0

2.5

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) en la cual R<sup>3</sup> comprende ciano, puede convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la cual R<sup>3</sup> comprende aminocarbonilo, por reacción con HCOOH, en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico. Un compuesto de fórmula (I) en donde R<sup>3</sup> comprende ciano, puede convertirse también ulteriormente en un compuesto de fórmula (I) en la cual R<sup>3</sup> comprende tetrazolilo, por reacción con azida de sodio en presencia de cloruro de amonio y *N,N*-dimetilacetamida.

3.0

Los compuestos de fórmula (I) en la cual R<sup>3</sup> comprende aminocarbonilo, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la cual R<sup>3</sup> comprende ciano, en presencia de un agente deshidratante adecuado. La deshidratación puede llevarse a cabo de acuerdo con metodologías bien conocidas por las personas expertas en la técnica, tales como las descritas en "Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations" por Richard C. Larock,

John Wiley & Sons, Inc, 1999, p 1983-1985, que se incorpora en esta memoria por referencia. Reactivos adecuados diferentes se enumeran en dicha referencia, tales como por ejemplo  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{HOSO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{ClSO}_2\text{NCO}$ ,  $\text{MeO}_2\text{CNSO}_2\text{NEt}_3$ ,  $\text{PhSO}_2\text{Cl}$ ,  $\text{TsCl}$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $(\text{Ph}_3\text{PO}_3\text{SCF}_3)_3\text{O}_3\text{SCF}_3$ , éster polifosfato,  $(\text{EtO})_2\text{POP}(\text{OEt})_2$ ,  $(\text{EtO})_3\text{PI}_2$ , 2-cloro-1,3,2-dioxafosfolano, 2,2,2-tricloro-2,2-dihidro-1,3,2-dioxafosfolano,  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{P}(\text{NCl}_2)_3$ ,  $\text{P}(\text{NEt}_2)_3$ ,  $\text{COCl}_2$ ,  $\text{NaCl}\cdot\text{AlCl}_3$ ,  $\text{ClCOCOCI}$ ,  $\text{ClCO}_2\text{Me}$ ,  $\text{Cl}_3\text{CCOCl}$ ,  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ ,  $\text{Cl}_3\text{CN}=\text{CCl}_2$ , 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina,  $\text{NaCl}\cdot\text{AlCl}_3$ ,  $\text{HN}(\text{SiMe}_2)_3$ ,  $\text{N}(\text{SiMe}_2)_4$ ,  $\text{LiAlH}_4$  y análogos. Todos los reactivos enumerados en dicha publicación se incorporan en esta memoria por referencia.

Los compuestos de fórmula (I) en la cual  $\text{R}^3$  representa  $\text{C}_{2-6}$ alqueno opcionalmente sustituido, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la cual  $\text{R}^3$  representa  $\text{C}_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido, por reducción en presencia de un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo  $\text{H}_2$ , en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo paladio sobre carbón vegetal, y en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, v.g. metanol.

Los compuestos de fórmula (I) en la cual  $\text{R}^3$  representa  $\text{CH}(\text{OH})\text{-R}^{16}$ , pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la cual  $\text{R}^3$  representa  $\text{C}(\text{=O})\text{-R}^{16}$  por reacción con reactivo de Jones en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo 2-propanona.

Los compuestos de fórmula (I) en la cual  $\text{R}^3$  representa  $\text{C}(\text{=O})\text{-CH}_2\text{-R}^{16a}$ , en donde  $\text{R}^{16a}$  representa ciano, aminocarbonilo o mono- o di( $\text{C}_{1-4}$ alquil)aminocarbonilo, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en donde  $\text{R}^3$  representa  $\text{C}(\text{Cl})=\text{CH-R}^{16a}$  por reacción con  $\text{POCl}_3$ .

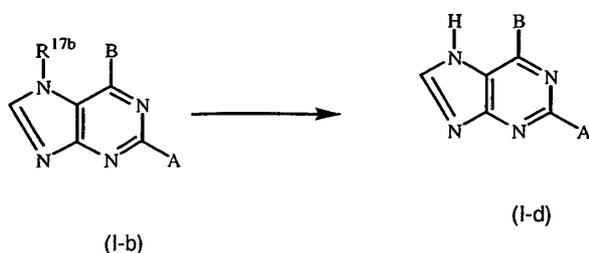
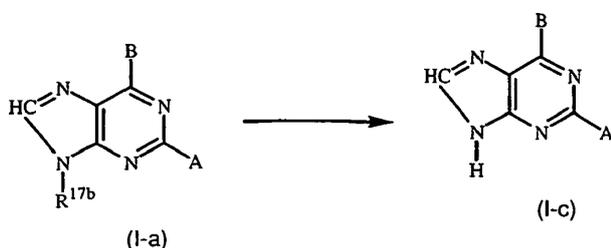
Los compuestos de fórmula (I) en la cual  $\text{R}^3$  representa un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado; un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico parcialmente saturado; un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático; un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico parcialmente saturado; o un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático; estando cada uno de los sistemas de anillos sustituido con formilo, pueden convertirse en compuestos de fórmula (I) en la cual  $\text{R}^3$  representa un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado; un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico parcialmente saturado; un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático; un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado; un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico parcialmente saturado; o un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático; estando cada uno de los sistemas de anillos sustituido con  $\text{CH}(\text{=N-O-R}^8)$  por reacción con  $\text{NH}_2\text{OR}^8$  en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidróxido de sodio y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, v.g. etanol y análogos. Los compuestos de fórmula (I) en la cual  $\text{R}^3$  representa un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado; un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico parcialmente saturado; un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático; un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado; un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico parcialmente saturado; o un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático; estando cada uno de los sistemas de anillos sustituido con  $\text{CH}(\text{=N-O-R}^8)$  pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la cual  $\text{R}^3$  representa un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado; un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico parcialmente saturado; un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático; un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado; un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico parcialmente saturado; o un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático; estando cada uno de los sistemas de anillos sustituido con  $\text{CN}$ , por reacción con una carbodiimida en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (I) en la cual  $\text{R}^4$  representa nitro, pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la cual  $\text{R}^4$  es amino, en presencia de un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo  $\text{H}_2$ , en presencia de un cataliza-

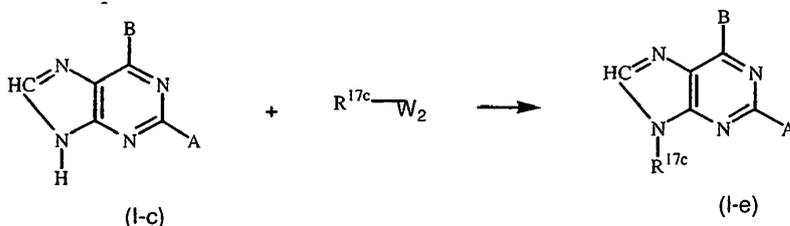
dor adecuado, tal como por ejemplo níquel Raney, y en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, v.g. metanol.

5 Los compuestos de fórmula (I) en la cual  $R^1$  es hidrógeno, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la cual  $R^1$  es  $C_{1-6}$ alquilo, por reacción con un agente de alquilación adecuado, tal como por ejemplo yodo- $C_{1-6}$ alquilo, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

10 Los compuestos de fórmula (I-a) o (I-b) se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la cual  $R^{17}$  representa hidrógeno, compuestos que se representan por la fórmula (I-c) y (I-d) por reacción con un ácido adecuado tal como por ejemplo ácido trifluoroacético:

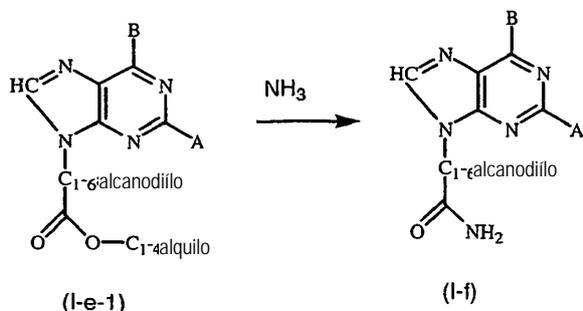


15 Los compuestos de fórmula (I-c) se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la cual  $R^{17}$  representa  $C_{1-6}$ alquilo sustituido opcionalmente con ciano o  $C_{1-4}$ alquiloxicarbonilo, representándose dicho  $R^{17}$  por la fórmula  $R^{17c}$  y representándose dicho compuesto por la fórmula (I-e), por reacción con un compuesto intermedio de fórmula  $R^{17c}-W_2$ , en la cual  $W_2$  representa un grupo lábil adecuado, tal como por ejemplo bromo, yodo y análogos, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo  $K_2CO_3$ , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo:

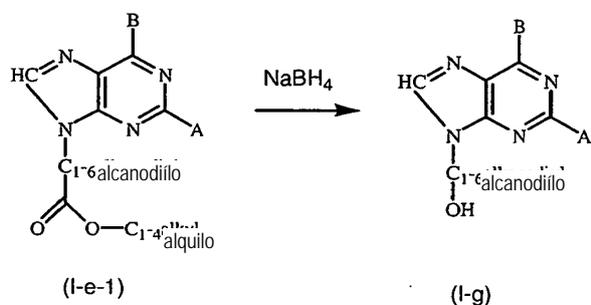


25 Los compuestos de fórmula (I-e) en la cual  $R^{17c}$  representa  $C_{1-6}$ alquilo sustituido con  $C_{1-4}$ alquiloxicarbonilo, compuestos que se representan por la fórmula (I-e-1), pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la cual  $R^{17}$  representa aminocarbonil  $C_{1-6}$ alquilo, representándose dicho compuesto por la fórmula (I-f), por reacción con  $NH_3$  en presencia de un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano o un alcohol, v.g. metanol. Los compuestos de fórmula (I-e-1) se

pueden convertir también en un compuesto de fórmula (I) en la cual  $R^{17}$  representa hidroxic<sub>1-6</sub>alquilo, representándose dicho compuesto por la fórmula (I-g), por reacción con  $\text{NaBH}_4$  en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, o un alcohol, v.g. etanol:

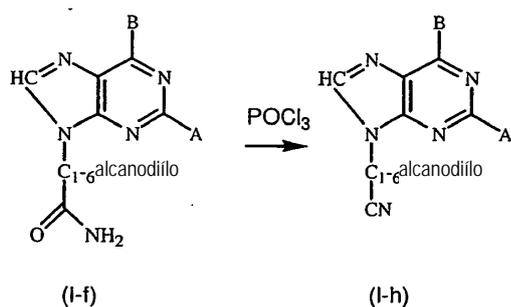


5



10

Los compuestos de fórmula (I-f) se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la cual  $R^{17}$  representa cianoc<sub>1-6</sub>alquilo, representándose dicho compuesto por la fórmula (I-h), por reacción con  $\text{POCl}_3$  en presencia de un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano:



15

Algunos de los compuestos de fórmula (I) y algunos de los compuestos intermedios en la presente invención pueden contener un átomo de carbono asimétrico. Las formas estereoquímicamente isómeras puras de dichos compuestos y dichos compuestos intermedios pueden obtenerse por la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los diastereoisómeros se pueden separar por métodos físicos tales como cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, v.g. distribución en contracorriente, cromatografía líquida y métodos análogos. Los enantiómeros se pueden obtener a partir de mezclas racémicas convirtiendo primeramente dichas mezclas racémicas con agentes de resolución adecuados tales como, por ejemplo, ácidos quirales, en mezclas de sales o compuestos diastereoméricos; separando luego físicamente dichas mezclas de sales o compuestos diastereoméricos mediante, por ejemplo, cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, v.g. cromatografía líquida y métodos análogos; y finalmente, convirtiendo

20

dichas sales o compuestos diastereoméricos en los enantiómeros correspondientes. Las formas estereoquímicamente isómeras puras pueden obtenerse también a partir de las formas estereoquímicamente isómeras puras de los compuestos intermedios y materiales de partida apropiados, con tal que las reacciones que intervienen tengan lugar estereoespecíficamente.

5

Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) y compuestos intermedios implica cromatografía líquida, en particular cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral.

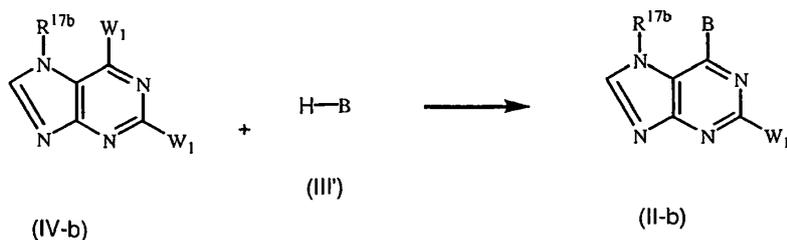
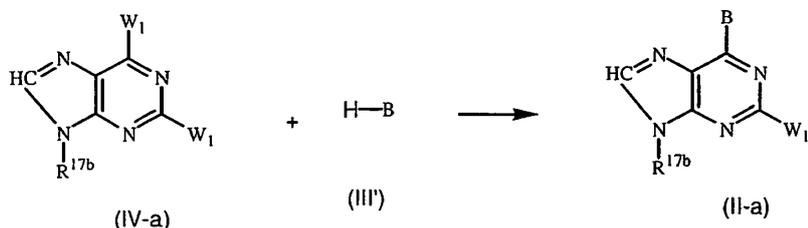
10

Algunos de los compuestos intermedios y materiales de partida son compuestos conocidos y pueden estar disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, o algunos de los compuestos de fórmula (I) o los compuestos intermedios descritos se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en WO 99/50250, WO 00/27825 y WO 03/016306.

15

Los compuestos intermedios de fórmula (II-a) o (II-b) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (IV-a) o (IV-b) en donde  $W_1$  es como se ha definido arriba, con un compuesto intermedio de fórmula (III') en presencia de un disolvente adecuado tal como por ejemplo un alcohol, v.g. 2-butanol, una mezcla de un alcohol y agua, v.g. EtOH y agua, o tetrahidrofurano, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo  $K_2CO_3$ ,  $KO^t\text{erc}Bu$ , colidina:

20



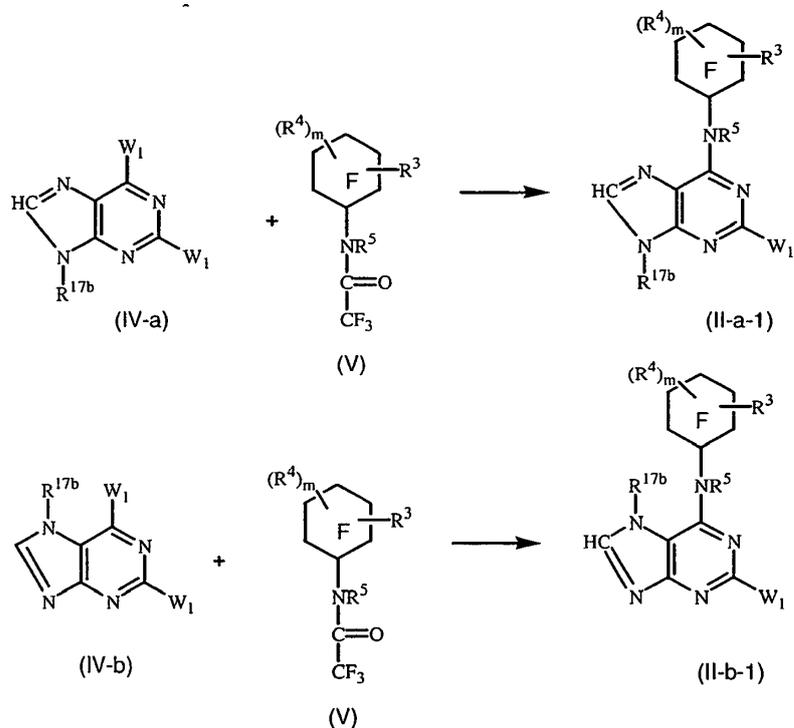
25

Los compuestos intermedios de fórmula (II-a) o (II-b) en donde  $R^3$  representa  $C_{2-6}$ alqueno sustituido con aminocarbonilo, se pueden convertir en un compuesto intermedio de fórmula (II-a) o (II-b) en donde  $R^3$  representa  $C_{2-6}$ alqueno sustituido con ciano, en presencia de  $POCl_3$ .

30

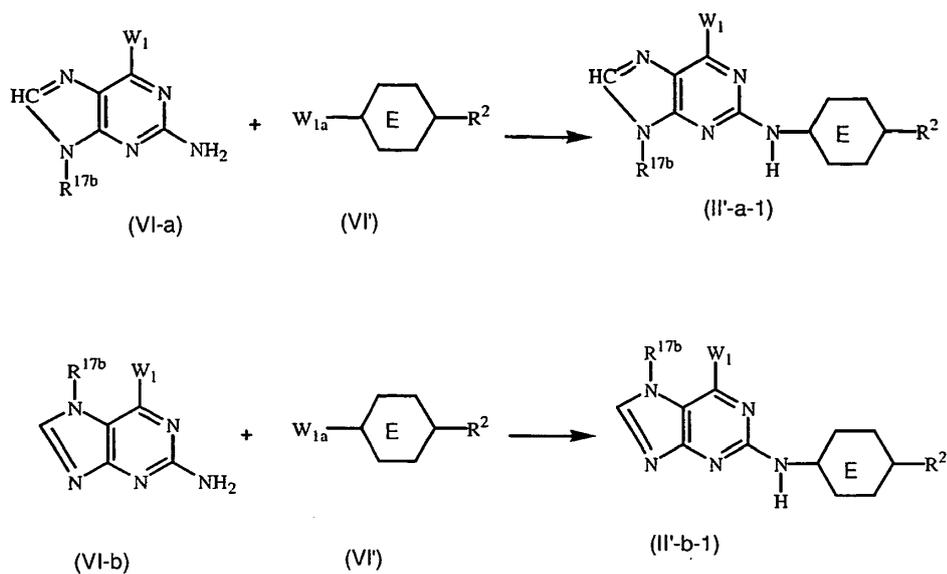
Los compuestos intermedios de fórmula (II-a) y (II-b) en donde B representa un radical de fórmula (b) y en donde  $X_1$  representa  $NR^5$ , compuestos intermedios que se representan por la fórmula (II-a-1) y (II-b-1), se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (IV-a) o (IV-b) con un compuesto intermedio de fórmula (V) en presen-

cia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, t-amilOH o 1,2-dimetoxi-etano, y una base adecuada, tal como por ejemplo  $K_2CO_3$ :



5 Los compuestos intermedios de fórmula (II'-a) y (II'-b) en donde A representa un radical de fórmula (a) en la cual  $R^1$  representa hidrógeno, compuestos intermedios que se representan por la fórmula (II'-a-1) y (II'-b-1), se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (VI-a) o (VI-b) con un compuesto intermedio de fórmula (VI')

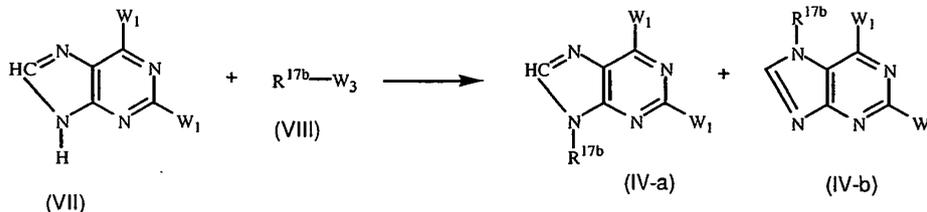
10 en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo  $Pd(OAc)_2$ , un ligando adecuado, tal como por ejemplo una mezcla de (+) y (-) 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, una base adecuada, tal como por ejemplo  $Cs_2CO_3$ , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno o dioxano:



15

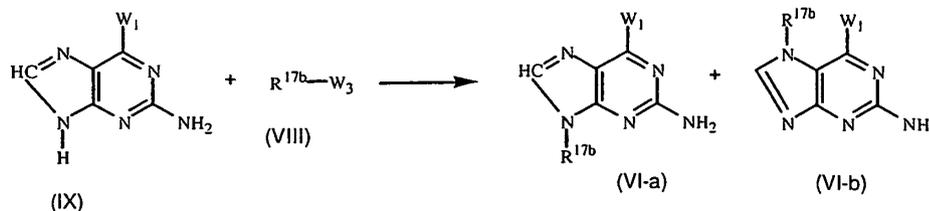
Los compuestos intermedios de fórmula (IV-a) y (IV-b) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (VII) en la cual  $W_1$  es como se define anteriormente en esta memoria, con un compuesto intermedio de fórmula (VIII) en la cual  $W_3$  representa un grupo lábil adecuado, tal como por ejemplo halógeno, v.g. cloro, yodo y análogos, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida o acetonitrilo, y una base adecuada, tal como por ejemplo  $K_2CO_3$ :

5

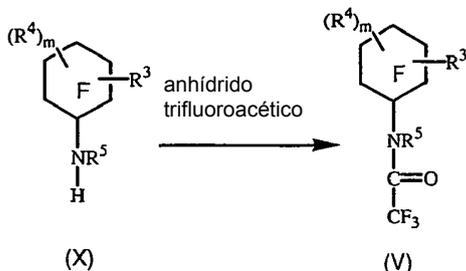


Los compuestos intermedios de fórmula (VI-a) y (VI-b) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (IX) con un compuesto intermedio de fórmula (VIII) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida o acetonitrilo, y una base adecuada, tal como por ejemplo  $K_2CO_3$ :

10



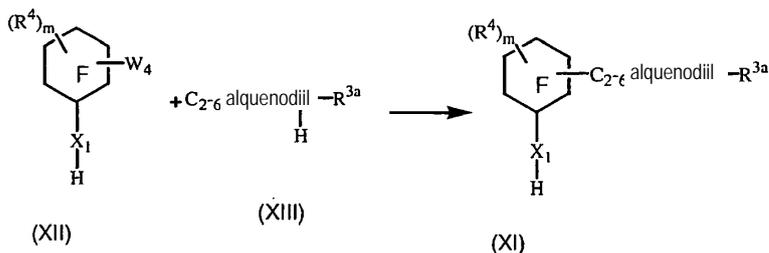
Los compuestos intermedios de fórmula (V) se pueden preparar por reacción del compuesto intermedio de fórmula (X) con anhídrido trifluoroacético en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo 1,2-dimetoxi-etano:



15

Los compuestos intermedios de fórmula (III) o (III') en donde A o respectivamente B representa un radical de fórmula (b) en la cual  $R^3$  representa  $C_{2-6}$ alquenilo sustituido, representándose dicho  $R^3$  por  $C_{2-6}$ alquenil- $R^{3a}$  y representándose dichos compuestos intermedios por la fórmula (XI), se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (XII) en la cual  $W_4$  representa un grupo lábil adecuado, tal como por ejemplo halógeno, v.g. bromo y análogos, con un compuesto intermedio de fórmula (XIII) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo  $Pd(OAc)_2$ , un ligando adecuado, tal como por ejemplo tris(2-metilfenil)fosfina, una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-dietiletanamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo MeCN:

20



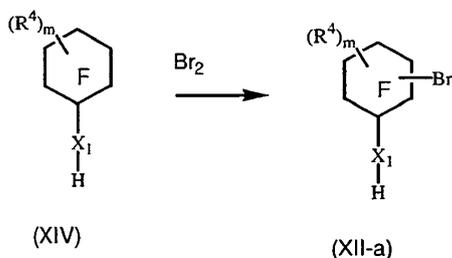
Los compuestos intermedios de fórmula (XI) en donde  $R^{3a}$  representa  $-C(=O)-NH_2$ , se pueden convertir en un compuesto intermedio de fórmula (XI) en donde  $R^{3a}$  representa CN por reacción con  $POCl_3$ , opcionalmente en presencia de diclorometano.

5 Los compuestos intermedios de fórmula (XI) en donde  $R^3$  representa  $C_{2-6}$ alquenil-CN, se pueden convertir en un compuesto intermedio de fórmula (XI) en donde  $R^3$  representa  $C_{2-6}$ alquil-CN por reacción con  $H_2$ , en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo paladio sobre carbón vegetal, y en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, v.g. etanol.

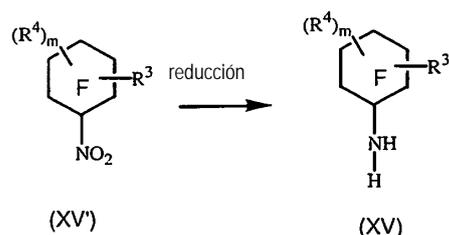
10 Los compuestos intermedios de fórmula (XI) en la cual  $R^3$  representa halo, se pueden convertir en un compuesto intermedio de fórmula (XI) en la cual  $R^3$  representa  $C(=O)-CH_3$ , por reacción con n-butilvinil-éter, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo  $Pd(OAc)_2$ , un ligando adecuado, tal como por ejemplo 1,3-bis(difenilfosfina)propano, una base adecuada, tal como por ejemplo  $K_2CO_3$ , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida y agua.

15 Los compuestos intermedios de fórmula (XI) en la cual  $R^3$  representa  $C(=O)H$  o respectivamente  $C(=O)-CH_3$ , se pueden convertir en un compuesto intermedio de fórmula (VI) en la cual  $R^3$  representa  $CH=CH-CN$  o respectivamente  $C(CH_3)=CH-CN$ , por reacción con éster dietílico del ácido cianometilfosfónico en presencia de un alcoholato adecuado, tal como por ejemplo, metanolato de sodio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, v.g. metanol.

20 Los compuestos intermedios de fórmula (XII) en la cual  $W_4$  representa bromo, compuestos intermedios que se representan por la fórmula (XII-a), se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (XIV) con  $Br_2$  en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido acético, y un disolvente adecuado, tal como un alcohol, v.g. metanol:

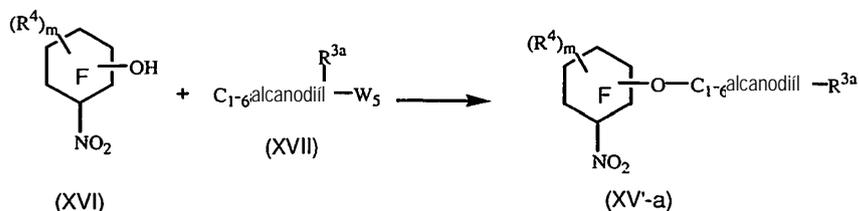


25 Los compuestos intermedios de fórmula (III) o (III') en donde A o respectivamente B representa un radical de fórmula (b) en donde  $X_1$  representa NH, compuestos intermedios que se representan por la fórmula (XV), se pueden preparar por reducción de un compuesto intermedio de fórmula (XV') en presencia de un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo Fe, en presencia de  $NH_4Cl$ , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo una mezcla alcohol/agua, v.g. MeOH/ $H_2O$  (1:2):



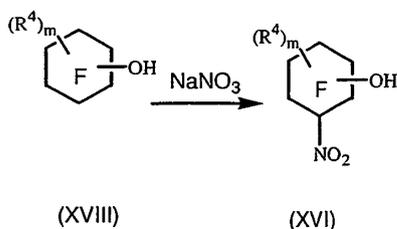
Los compuestos intermedios de fórmula (XV') en donde  $R^3$  representa  $C_{1-6}$ alquiloxi sustituido, representándose dicho  $R^3$  por  $R^{3a}$ - $C_{1-6}$ alquiloxi, y representándose dichos compuestos intermedios por la fórmula (XV'-a), se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (XVI) con un compuesto intermedio de fórmula (XVII) en donde  $W_5$  representa un grupo lábil adecuado, tal como por ejemplo halógeno, v.g. cloro y análogos, en presencia de una base adecuada, tal como NaI,  $K_2CO_3$ , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetona:

5



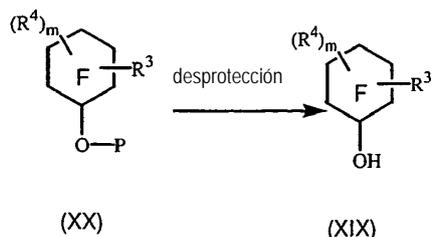
Los compuestos intermedios de fórmula (XVI) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (XVIII) con  $NaNO_3$  en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo  $MeSO_3H$ :

10



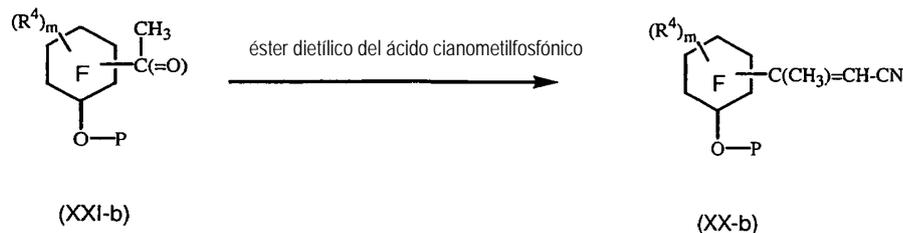
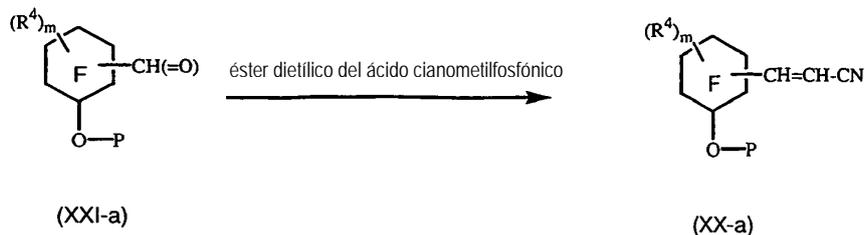
Los compuestos intermedios de fórmula (III) o (III') en donde A o respectivamente B representa un radical de fórmula (b) en donde  $X_1$  representa O, compuestos intermedios que se representan por la fórmula (XIX), se pueden preparar por desprotección de un compuesto intermedio de fórmula (XX) en donde P representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo  $-Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$  o los grupos protectores mencionados en el capítulo 7 de 'Protective Groups in Organic Synthesis' por T Greene y P. Wuts (John Wiley & Sons Inc., 1991), en presencia de ácido 4-metilbencenosulfónico y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, v.g. metanol:

15



20

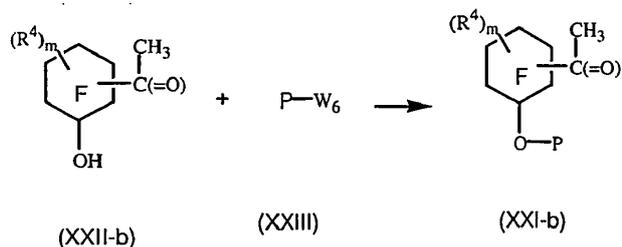
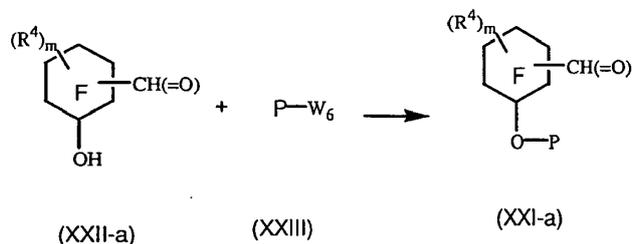
Los compuestos intermedios de fórmula (XX) en donde  $R^3$  representa  $CH=CH-CN$  o respectivamente  $C(CH_3)=CH-CN$ , compuestos intermedios que se representan por la fórmula (XX-a) o respectivamente (XX-b), se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (XXI-a) o respectivamente (XXI-b) con éster dietílico del ácido cianometilfosfónico en presencia de un alcoholato adecuado, tal como por ejemplo metanolato de sodio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano:



5

Los compuestos intermedios de fórmula (XXI-a) o respectivamente (XXI-b) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (XXII) con un compuesto intermedio de fórmula (XXIII) en donde  $W_6$  representa un grupo lábil adecuado, tal como por ejemplo halógeno, v.g. cloro y análogos, y P es como se define anteriormente en esta memoria, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida, y una base adecuada, tal como por ejemplo diisopropiletanamina:

10



15

Será apreciado por los expertos en la técnica que en los procesos arriba descritos los grupos funcionales de los compuestos intermedios pueden precisar estar bloqueados por grupos protectores.

Grupos funcionales que es deseable proteger incluyen hidroxilo, amino y ácido carboxílico. Grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen grupos trialquilsililo (v.g. *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilsililo o trimetilsililo), bencilo y tetrahidropiraniilo. Grupos protectores adecuados para amino incluyen *tert*-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo. Grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres  $C_{1-6}$ alquílicos o bencílicos.

20

La protección y desprotección de grupos funcionales puede tener lugar antes o después de un paso de reacción.

El uso de grupos protectores se describe detalladamente en 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J W FMcOmie, Plenum Press (1973), y 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2ª edición, T W Greene & P G M Wutz, Wiley Interscience (1991).

Los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos exhiben propiedades antirretrovirales (propiedades inhibitoras de la transcriptasa inversa), en particular contra el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV), que es el agente etiológico del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en humanos. El virus HIV infecta preferentemente las células humanas T-4 y las destruye o cambia su función normal, particularmente la coordinación del sistema inmunitario. Como resultado, un paciente infectado tiene un número cada vez menor de células T-4 que, además, se comportan anormalmente. Por consiguiente, el sistema de defensa inmunológico es incapaz de combatir infecciones y neoplasmas y el sujeto infectado por HIV muere usualmente por infecciones oportunistas tales como neumonía, o por cánceres. Otras condiciones asociadas con la infección de HIV incluyen trombocitopenia, sarcoma de Kaposi e infección del sistema nervioso central caracterizada por desmielinación progresiva, dando como resultado demencia y síntomas tales como disartria progresiva, ataxia y desorientación. La infección de HIV ha estado asociada también ulteriormente con neuropatía periférica, linfadenopatía progresiva generalizada (PGL) y complejo afín al SIDA (ARC).

Los presentes compuestos exhiben también actividad contra cepas HIV farmacorresistentes o multifarmacorresistentes, en particular cepas HIV-1 multifarmacoresistentes. De modo más particular, los presentes compuestos exhiben actividad contra cepas de HIV, especialmente cepas HIV-1, que han adquirido resistencia a uno o más inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos conocidos en la técnica. Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos conocidos en la técnica son aquellos inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos distintos de los presentes compuestos y en particular inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos comerciales. Los presentes compuestos tienen también poca o ninguna afinidad de fijación para la glicoproteína ácida humana  $\alpha$ -1; la glicoproteína ácida humana  $\alpha$ -1 no afecta o afecta sólo débilmente a la actividad anti-HIV de los presentes compuestos.

Debido a sus propiedades antirretrovirales, particularmente sus propiedades anti-HIV, especialmente su actividad anti-HIV-1, los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, sus *N*-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias o formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, son útiles en el tratamiento de individuos infectados por HIV y para la profilaxis de estas infecciones. En general, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de mamíferos de sangre caliente infectados con virus cuya existencia está mediada por, o depende de, la enzima transcriptasa inversa. Afecciones que pueden prevenirse o tratarse con los compuestos de la presente invención, especialmente afecciones asociadas con HIV y otros retrovirus patógenos, incluyen SIDA, complejo afín al SIDA (ARC), linfadenopatía generalizada progresiva (PGL), así como enfermedades del Sistema Nervioso Central causadas por retrovirus, tales como, por ejemplo, demencia mediada por HIV y esclerosis múltiple.

Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos pueden utilizarse por tanto como medicamentos contra las afecciones arriba mencionadas. Dicho uso como medicamento o método de tratamiento comprende la administración a los individuos infectados por HIV de una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas con HIV y otros retrovirus patógenos, especialmente HIV-1. En particular, los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, sus *N*-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias o formas este-

reoquímicamente isómeras de los mismos, se pueden utilizar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de infecciones por HIV.

5 Teniendo en cuenta la utilidad de los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, se proporciona un método de tratamiento de mamíferos de sangre caliente, con inclusión de humanos, que padecen, o un método de prevención de mamíferos de sangre caliente, con inclusión de humanos, del padecimiento de infecciones virales, especialmente infecciones de HIV. Dicho método comprende la administración, preferiblemente administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, una forma de *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoisómera posible de la misma, a mamíferos de sangre caliente, con inclusión de humanos.

10 La presente invención proporciona también composiciones para el tratamiento de infecciones virales que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, un *N*-óxido, sal de adición farmacéuticamente aceptable, amina cuaternaria o forma estereoisómera de la misma, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15 Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para propósitos de administración. Como composiciones apropiadas se pueden citar todas las composiciones empleadas usualmente para administración sistémica de fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede tomar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran deseablemente en forma de dosificación unitaria adecuada, particularmente, para administración por vía oral, rectal, percutánea, o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y análogos en el caso de preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglomerantes, agentes desintegrantes y análogos en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y tabletas. Debido a su facilidad de administración, tabletas y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá usualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para favorecer la solubilidad. Pueden prepararse por ejemplo soluciones inyectables, en las cuales el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mixtura de solución salina y solución de glucosa. Se pueden preparar también suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y análogos. Se incluyen también preparaciones en forma sólida que tienen por objeto convertirse, poco antes de su utilización, en preparaciones de forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en menores proporciones, aditivos que no introducen un efecto deletéreo significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversas maneras, v.g., como un parche transdérmico, como un toque, o como un ungüento. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también por inhalación o insuflación por medio de métodos y formulaciones empleados en la técnica para administración por esta vía. Así, en general, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a los pulmones en forma de una solución, una suspensión o un polvo seco. Cualquier

sistema desarrollado para el suministro de soluciones, suspensiones o polvos secos por inhalación o insuflación oral o nasal es adecuado para la administración de los presentes compuestos.

5 Para favorecer la solubilidad de los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, pueden incluirse en las composiciones ingredientes adecuados, v.g. ciclodextrinas. Ciclodextrinas apropiadas son  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -ciclodextrinas o éteres y éteres mixtos de las mismas en los cuales uno o más de los grupos hidroxilo de las unidades anhidroglucosa de la ciclodextrina están sustituidos con C<sub>1-6</sub>alquilo, particularmente metilo, etilo o isopropilo, v.g.  $\beta$ -CD metilada aleatoriamente; hidroxilC<sub>1-6</sub>alquilo, particularmente hidroxietilo, hidroxipropilo o hidroxibutilo; carboxilC<sub>1-6</sub>alquilo, particularmente carboximetilo o carboxietilo; C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo, particularmente acetilo. Especialmente dignas de mención como complejantes y/o solubilizantes son  $\beta$ -CD,  $\beta$ -CD metilada aleatoriamente, 2,6-dimetil- $\beta$ -CD, 2-hidroxietil- $\beta$ -CD, 2-hidroxietil- $\beta$ -CD, 2-hidroxipropil- $\beta$ -CD y (2-carboximetoxi)propil- $\beta$ -CD, y en particular 2-hidroxipropil- $\beta$ -CD (2-HP- $\beta$ -CD).

10 El término éter mixto denota derivados de ciclodextrina en los cuales al menos dos grupos hidroxilo de la ciclodextrina están eterificados con grupos diferentes tales como, por ejemplo, hidroxipropilo e hidroxietilo.

15 La sustitución molar media (M.S.) se utiliza como medida del número medio de moles de unidades alcoxi por mol de anhidroglucosa. El grado de sustitución medio (D.S.) se refiere al número medio de hidroxilos sustituidos por unidad de anhidroglucosa. Los valores M.S. y D.S. pueden determinarse por diversas técnicas analíticas tales como resonancia magnética nuclear (NMR), espectrometría de masas (MS) y espectroscopia infrarroja (IR). Dependiendo de la técnica utilizada, pueden obtenerse valores ligeramente diferentes para un derivado de ciclodextrina dado. Preferiblemente, tal como se mide por espectrometría de masas, el M.S. oscila entre 0,125 y 10, y el D.S. oscila entre 0,125 y 3.

20 Otras composiciones adecuadas para administración oral o rectal comprenden partículas constituidas por una dispersión sólida que comprende un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de la misma y uno o más polímeros solubles en agua farmacéuticamente aceptables apropiados.

25 El término "una dispersión sólida", utilizado más adelante en esta memoria, define un sistema en estado sólido (en oposición a un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, en este caso el compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos y el polímero soluble en agua, en donde un componente está dispersado más o menos uniformemente por todo el otro componente o componentes (en el caso de que se incluyan agentes de formulación farmacéuticamente aceptables adicionales, conocidos generalmente en la técnica, tales como plastificantes, conservantes y análogos). Cuando dicha dispersión de los componentes es tal que el sistema es química y físicamente uniforme u homogéneo en todas sus partes o está constituido por una sola fase como se define en termodinámica, una dispersión sólida de este tipo se conocerá como "una solución sólida". Las soluciones sólidas son sistemas físicos preferidos debido a que los componentes de las mismas están por lo general fácilmente biodisponibles para los organismos a los que se administran. Esta ventaja puede explicarse probablemente por la facilidad con la cual dichas soluciones sólidas pueden formar soluciones líquidas cuando entran en contacto con un medio líquido tal como los jugos gastrointestinales. La facilidad de disolución puede atribuirse al menos en parte al hecho de que la energía requerida para la disolución de los componentes de una solución sólida es menor que la requerida para la disolución de los componentes de una fase sólida cristalina o microcristalina.

35 El término "una dispersión sólida" comprende también dispersiones que son menos homogéneas en todas sus partes que las soluciones sólidas. Tales dispersiones no son química y físicamente uniformes en todas sus partes o comprenden más de una fase. Por ejemplo, el término "una dispersión sólida" se refiere también a un sistema que tiene domi-

5 nios o pequeñas regiones en los (las) cuales un compuesto amorfo, microcristalino o cristalino de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, o polímero amorfo, microcristalino o cristalino soluble en agua, o ambos, están dispersados más o menos uniformemente en otra fase que comprende polímero soluble en agua, o compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, o una solución sólida que comprende el compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos y polímero soluble en agua. Dichos dominios son regiones dentro de la dispersión sólida marcadas distintivamente por alguna característica física, de pequeño tamaño, y distribuidas uniforme y aleatoriamente por toda la dispersión sólida.

10 Existen diversas técnicas para preparar dispersiones sólidas, que incluyen fusión-extrusión, pulverización-secado y disolución-evaporación.

El proceso de disolución-evaporación comprende los pasos siguientes:

- 15 a) disolución del compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos y el polímero soluble en agua en un disolvente apropiado, opcionalmente a temperaturas elevadas;
- b) calentamiento de la solución resultante del punto a), opcionalmente a vacío, hasta que se evapora el disolvente. La disolución puede verse también en una gran superficie a fin de formar una película delgada, y evaporar el disolvente de la misma.

20 En la técnica de pulverización-secado, los dos componentes se disuelven también en un disolvente apropiado y la solución resultante se pulveriza luego a través de la tobera de un secador de pulverización, seguido por evaporación del disolvente de las gotitas resultantes a temperaturas elevadas.

La técnica preferida para preparación de dispersiones sólidas es el proceso de fusión- extrusión, que comprende los pasos siguientes:

- 25 a) mezcla de un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos y un polímero soluble en agua apropiado,
- b) opcionalmente, mezcla de los aditivos con la mixtura así obtenida,
- c) calentamiento y composición de la mezcla así obtenida hasta que se obtiene una masa fundida homogénea,
- 30 d) paso forzado de la masa fundida así obtenida a través de una o más toberas; y
- e) enfriamiento de la masa fundida hasta que se solidifica la misma.

35 Los términos "masa fundida" y "fusión" deben interpretarse en sentido amplio. Estos términos no sólo significan el cambio de estado sólido a estado líquido, sino que pueden hacer referencia también a una transición a un estado vítreo o un estado semejante a caucho, y en el cual es posible que un componente de la mixtura llegue a estar incluido más o menos homogéneamente en el otro. En casos particulares, un componente fundirá y el otro u otros componentes se disolverán en la masa fundida formando así una solución que, después de enfriamiento, puede formar una solución sólida que tiene propiedades de disolución ventajosas.

40 Después de la preparación de las dispersiones sólidas como se ha descrito anteriormente en esta memoria, los productos obtenidos pueden molerse y tamizarse opcionalmente.

El producto de dispersión sólida puede molerse o triturarse en partículas que tengan un tamaño de partícula inferior a 600  $\mu\text{m}$ , preferiblemente menor que 400  $\mu\text{m}$  y muy preferiblemente menor que 125  $\mu\text{m}$ .

Las partículas preparadas como se describe anteriormente en esta memoria pueden formularse luego por técnicas convencionales en formas de dosificación farmacéutica tales como tabletas y cápsulas.

Se apreciará que una persona con experiencia en la técnica podrá optimizar los parámetros de las técnicas de preparación de dispersiones sólidas arriba descritas, tales como el disolvente más apropiado, la temperatura de trabajo, la clase de aparatos a utilizar, la velocidad de pulverización-secado, y la capacidad de producción en el extrusor de la masa fundida.

Los polímeros solubles en agua en las partículas son polímeros que tienen una viscosidad aparente, cuando se disuelven a 20°C en una solución acuosa al 2% (p/v), de 1 a 5000 mPa.s, más preferiblemente de 1 a 700 mPa.s, y muy preferiblemente de 1 a 100 mPa.s. Por ejemplo, polímeros solubles en agua adecuados incluyen alquilcelulosas, hidroxialquil-celulosas, hidroxialquil-alquilcelulosas, carboxialquilcelulosas, sales de metal alcalino de carboxialquilcelulosas, carboxialquilalquilcelulosas, ésteres de carboxialquilcelulosas, almidones, pectinas, derivados de quitina, di-, oligo- y polisacáridos tales como trehalosa, ácido alginico o sales de metal alcalino y de amonio de la misma, carragenanos, galactomananos, tragacanto, agar-agar, goma arábiga, goma guar y goma de xantano, ácidos poliacrílicos y las sales de los mismos, ácidos polimetacrílicos y las sales de los mismos, copolímeros de metacrilato, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona con acetato de vinilo, combinaciones de alcohol polivinílico y polivinilpirrolidona, óxidos de polialquileño y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno. Polímeros solubles en agua preferidos son hidroxipropil-metilcelulosas.

Asimismo, pueden utilizarse una o más ciclodextrinas como polímero soluble en agua en la preparación de las partículas arriba mencionadas como se describe en WO 97/18839. Dichas ciclodextrinas incluyen las ciclodextrinas farmacéuticamente aceptables insustituidas y sustituidas conocidas en la técnica, más particularmente  $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$ -ciclodextrinas o los derivados farmacéuticamente aceptables de las mismas.

Ciclodextrinas sustituidas que pueden utilizarse para preparar las partículas arriba descritas incluyen poliéteres descritos en la patente U.S. 3.459.731. Ciclodextrinas sustituidas adicionales son éteres en los cuales el hidrógeno de uno o más grupos hidroxilo de la ciclodextrina está reemplazado por  $C_{1-6}$ alquilo, hidroxio- $C_{1-6}$ alquilo, carboxio- $C_{1-6}$ alquilo o  $C_{1-6}$ alquiloicarbonilo  $C_{1-6}$ alquilo, o éteres mixtos de los mismos. En particular, tales ciclodextrinas sustituidas son éteres en los cuales el hidrógeno de uno o más grupos hidroxilo de la ciclodextrina está reemplazado por  $C_{1-3}$ alquilo, hidroxio- $C_{2-4}$ alquilo o carboxio- $C_{1-2}$ alquilo o, de modo más particular, por metilo, etilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, carboximetilo o carboxietilo.

De utilidad particular son los éteres de  $\beta$ -ciclodextrina, v.g. dimetil- $\beta$ -ciclodextrina como se describe en *Drugs of the Future*, vol. 9, No. 8, p. 577-578 por M. Nogradi (1984) y poliéteres, siendo ejemplos v.g. hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina e hidroxietil- $\beta$ -ciclodextrina,. Un alquiléter de este tipo puede ser un éter metílico con un grado de sustitución de aproximadamente 0,125 a 3, v.g. aproximadamente 0,3 a 2. Una hidroxipropil-ciclodextrina de este tipo puede formarse por ejemplo por la reacción entre  $\beta$ -ciclodextrina, y óxido de propileno, y puede tener un valor MS de aproximadamente 0,125 a 10, v.g. aproximadamente 0,3 a 3.

Otro tipo de ciclodextrinas sustituidas es el de las sulfobutilciclodextrinas.

La relación del compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos al polímero soluble en agua puede variar ampliamente. Por ejemplo, pueden aplicarse relaciones de 1/100 a 100/1. Relaciones interesantes del compuesto de

fórmula (I) o cualquier subgrupo de las mismas a ciclodextrina varían desde aproximadamente 1/10 a 10/1. Relaciones más interesantes varían desde aproximadamente 1/5 a 5/1.

- 5 Puede ser adicionalmente conveniente formular los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos en la forma de nanopartículas que tienen un modificador de la superficie adsorbido en la superficie de las mismas en una cantidad suficiente para mantener un tamaño de partícula medio eficaz inferior a 1000 nm. Se cree que modificadores útiles de la superficie incluyen aquéllos que se adhieren físicamente a la superficie del compuesto de fórmula (I) pero no se combinan químicamente con dicho compuesto.
- 10 Modificadores adecuados de la superficie pueden seleccionarse preferiblemente de excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos. Dichos excipientes incluyen diversos polímeros, oligómeros de peso molecular bajo, productos naturales y agentes tensioactivos. Modificadores preferidos de la superficie incluyen agentes tensioactivos no iónicos y aniónicos.
- 15 Otra vía interesante adicional de formulación de los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos implica una composición farmacéutica por la cual los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos se incorporan en polímeros hidrófilos, y aplicación de esta mixtura como una película de recubrimiento sobre cuentas muy pequeñas, produciendo así una composición que puede fabricarse fácilmente y que es adecuada para preparación de formas de dosificación farmacéutica para administración oral.
- 20 Las cuentas comprenden un núcleo central redondeado o esférico, una película de recubrimiento de un polímero hidrófilo y un compuesto de fórmula (I) o cualquier grupo de los mismos y opcionalmente una capa de recubrimiento de sellado.
- 25 Materiales adecuados para uso como núcleos en las cuentas son múltiples, con la condición de que dichos materiales sean farmacéuticamente aceptables y tengan dimensiones y solidez apropiadas. Ejemplos de materiales de este tipo son polímeros, sustancias inorgánicas, sustancias orgánicas, y sacáridos y derivados de los mismos.
- 30 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosis unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma de dosificación unitaria, como se utiliza en esta memoria, hace referencia a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de dichas formas de dosificación unitaria son tabletas (con inclusión de tabletas ranuradas o recubiertas), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, pastillas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y análogas, y múltiples segregados de las mismas.
- 35 Quienes poseen experiencia en el tratamiento de la infección de HIV podrían determinar la cantidad diaria eficaz a partir de los resultados de tests que se presentan en esta memoria. En general, se contempla que una cantidad diaria eficaz sería de 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más sub-dosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas sub-dosis pueden formularse como formas de dosis unitaria, por ejemplo, que contienen 1 a 1000 mg, y en particular 5 a 200 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.
- 40

La dosificación y frecuencia de administración exactas dependen del compuesto particular de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos utilizado, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso y el estado físico general del paciente particular, así como otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Adicionalmente, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del individuo tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención. Los intervalos de cantidad diaria eficaz mencionados anteriormente en esta memoria son por consiguiente únicamente líneas orientativas y no deben interpretarse como limitantes del alcance o la utilización de la invención en modo alguno.

Los presentes compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos pueden utilizarse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como anti-virales, antibióticos, inmunomoduladores o vacunas para el tratamiento de infecciones virales. Los mismos pueden utilizarse también solos o en combinación con otros agentes profilácticos para la prevención de infecciones virales. Los presentes compuestos pueden utilizarse en vacunas y métodos para protección de los individuos contra infecciones virales durante un periodo de tiempo prolongado. Los compuestos se pueden emplear en vacunas de este tipo sea solos o junto con otros compuestos de esta invención o junto con otros agentes anti-virales de una manera consistente con la utilización convencional de los inhibidores de la transcriptasa inversa en vacunas. Así, los presentes compuestos pueden combinarse con adyuvantes farmacéuticamente aceptables empleados convencionalmente en vacunas y administrarse en cantidades profilácticamente eficaces para proteger los individuos durante un periodo de tiempo prolongado contra la infección de HIV.

Asimismo, la combinación de un compuesto antirretroviral y un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos puede utilizarse como medicamento. Por tanto, la presente invención se refiere también a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, y (b) otro compuesto antirretroviral, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en tratamiento anti-HIV. Los diferentes fármacos pueden combinarse en una sola preparación junto con vehículos farmacéuticamente aceptables. Dichos otros compuestos antirretrovirales pueden ser compuestos antirretrovirales conocidos tales como suramina, pentamidina, timopentina, castanospermina, dextrano (sulfato de dextrano), foscarnet-sodio (fosfono-formiato trisódico); inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, v.g. zidovudina (3'-azido-3'-desoxitimidina, AZT), didanosina (2',3'-didesoxiinosina; ddI), zalcitabina (didesoxicidina, ddC) o lamivudina (2'-3'-didesoxi-3'-tiacitidina, 3TC), estavudina (2',3'-dideshidro-3'-desoxitimidina, d4T), abacavir y análogos; inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa tales como nevirapina (11-ciclopropil-5,11-dihidro-4-metil-6H-dipirido-[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-ona), efavirenz, delavirdina, TMC-120, TMC-125, 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]-amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, y análogos; inhibidores de la transcriptasa inversa de tipo fosfonato, v.g. tenofovir y análogos; compuestos de tipo TIBO (tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepina-2(1H)-ona y tiona), v.g. (S)-8-cloro-4,5,6,7-tetrahidro-5-metil-6-(3-metil-2-butenil)imidazo-[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepina-2(1H)-tiona; compuestos del tipo  $\alpha$ -APA ( $\alpha$ -anilino-fenil-acetamida), v.g.  $\alpha$ -[(2-nitrofenil)amino]-2,6-diclorobenceno-acetamida y análogos; inhibidores de proteínas trans-activadoras, tales como inhibidores TAT, v.g. RO-5-3335, o inhibidores REV, y análogos; inhibidores de proteasas, v.g. indinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir (ABT-378), nelfinavir, amprenavir, TMC-126, BMS-232632, VX-175 y análogos; inhibidores de fusión, v.g. T-20, T-1249 y análogos; antagonistas del receptor CXCR4, v.g. AMD-3100 y análogos; inhibidores de la integrasa viral; inhibidores de la transcriptasa inversa semejantes a nucleótidos, v.g. tenofovir y análogos; inhibidores de la ribonucleótido-reductasa, v.g. hidroxiurea y análogos.

Por administración de los compuestos de la presente invención con otros agentes antivirales que están direccionados a sucesos diferentes en el ciclo vital del virus, puede potenciarse el efecto terapéutico de estos compuestos. Terapias de

combinación como las arriba descritas ejercen un efecto sinérgico en la inhibición de la replicación del HIV, dado que cada componente de la combinación actúa sobre un sitio diferente de la replicación del HIV. El uso de tales combinaciones puede reducir la dosis de un agente anti-retroviral convencional dado que se requeriría para un efecto terapéutico o profiláctico deseado en comparación con el caso en que dicho agente se administra como monoterapia. Estas combinaciones pueden reducir o eliminar los efectos secundarios de la terapia anti-retroviral convencional simple, sin interferir con la actividad anti-viral de los agentes. Estas combinaciones reducen el potencial de resistencia a las terapias con un solo agente, al tiempo que minimizan cualquier toxicidad asociada. Estas combinaciones pueden aumentar también la eficacia del agente convencional sin aumentar la toxicidad asociada.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también en combinación con agentes inmunomoduladores, v.g. levamisol, bropirimina, anticuerpo  $\alpha$ -interferón anti-humano, interferón  $\alpha$ , interleuquina 2, metionina-encefalina, dietilditiocarbamato, factor de necrosis tumoral, naltrexona y análogos; antibióticos, v.g. pentamidina-isetiorato y análogos; agentes colinérgicos, v.g. tacrina, rivastigmina, donepezil, galantamina y análogos; bloqueadores de los canales NMDA, v.g. memantina para prevenir o combatir infección y enfermedades o síntomas de enfermedades asociados con infecciones de HIV, tales como SIDA y ARC, v.g. demencia. Un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos pueden combinarse también con otro compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos.

Aunque la presente invención está enfocada al uso de los presentes compuestos para prevenir o tratar infecciones de HIV, los presentes compuestos pueden ser utilizados también como agentes inhibidores para otros virus que dependen de transcriptasas inversas similares para sucesos obligatorios en su ciclo vital.

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención.

#### Parte experimental

En lo sucesivo, "DMF" se define como *N,N*-dimetilformamida, "DME" se define como 1,2-dimetoxietano, "THF" se define como tetrahidrofurano, "BINAP" se define como una mezcla de (+) y (-) [1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[difenilfosfina], "TFA" se define como ácido trifluoroacético, "TFAA" se define como anhídrido trifluoroacético, "DCE" se define como 1,2-dicloroetano y "DIPEA" se define como diisopropiletanamina.

#### A. Preparación de los compuestos intermedios

##### Ejemplo A1

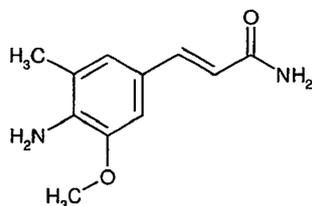
##### a) Preparación del compuesto intermedio 1.



Se disolvió 2-metoxi-6-metilbencenammina (12,12 g) en 100 ml de MeOH y 10 ml de HOAc. La temperatura se redujo a 0°C. Se añadió una solución de 14,12 g de Br<sub>2</sub> en 50 ml de MeOH con control cuidadoso de la temperatura. Después de la adición, los disolventes se evaporaron y el residuo se disolvió en 300 ml de éter dietílico y 100 ml de NaOH 2 M. Se

separaron las capas. La capa de éter se secó (NaCl (saturado) y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. Rendimiento: 18,68 g de compuesto intermedio 1 (4-bromo-2-metoxi-6-metilbencenammina) (98%).

b) Preparación del compuesto intermedio 2

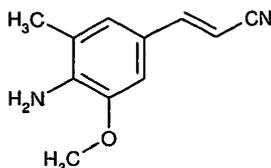


5

10

0,1 eq. de Pd(OAc)<sub>2</sub> (1,23 g), 0,3 eq de tris(2-metilfenil)fosfina (5,0 g), 1,5 eq de Et<sub>3</sub>N (8,31 g), 4-bromo-2-metoxi-6-metilbencenammina (compuesto intermedio 1) (11,83 g) y 2-propenamida (1,5 eq., 5,84 g) se pusieron en 150 ml de MeCN y se borboteó N<sub>2</sub> a través de la suspensión durante al menos 20 minutos. Se montó luego un refrigerante estrictamente en atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a 70°C durante una noche. La mixtura de reacción se dejó enfriar a 20°C y se diluyó con 700 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2 x 100 ml) y se secó con salmuera y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El residuo se trituró en *t*Pr<sub>2</sub>O, se filtró y se secó al aire. Rendimiento: 11,65 g de compuesto intermedio 2 (99%).

c) Preparación del compuesto intermedio 3



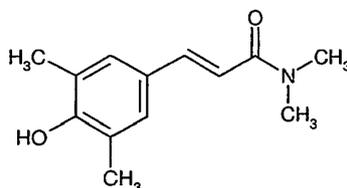
15

20

El compuesto intermedio 2 (11,65 g) se disolvió en 50 ml de POCl<sub>3</sub> a 20°C. La mixtura de reacción se agitó a 20°C y se examinó por TLC. La mixtura de reacción se añadió gota a gota a 500 ml de éter diisopropílico. El precipitado se separó por filtración, se añadió el residuo a 350 ml de EtOAc y 250 ml de NaHCO<sub>3</sub> (saturado). Se separaron las capas, la capa acuosa se lavó con 150 ml de EtOAc una sola vez. Las capas de EtOAc combinadas se secaron (NaCl (saturado) y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. Rendimiento: 9,55 g de compuesto intermedio 3 (85%).

Ejemplo A2

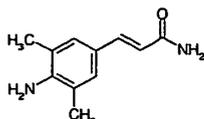
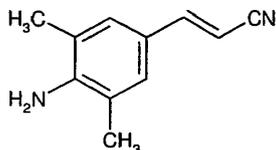
a) Preparación del compuesto intermedio 4



25

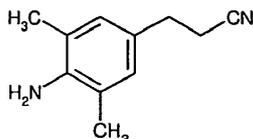
30

0,1 eq (335 mg), de Pd(OAc)<sub>2</sub>, 0,2 eq (908 mg) de tris(2-metilfenil)fosfina, 0,5 eq (3,11 ml) de Et<sub>3</sub>N, 4-bromo-2,6-dimetilfenol (3,00 g) y *N,N*-dimetil-2-propenamida (1,5 eq., 2,31 ml) se introdujeron en 100 ml de MeCN y se borboteó N<sub>2</sub> a través de la suspensión durante al menos 20 minutos. Se montó luego un refrigerante estrictamente en atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a 70°C durante una noche. La mixtura de reacción se dejó enfriar a 20°C y se diluyó con 500 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2 x 100 ml) y se secó con salmuera y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El residuo se trató por ultrasonidos en *t*Pr<sub>2</sub>O y se filtró. Rendimiento: 2,26 g de compuesto intermedio 4 (69%).

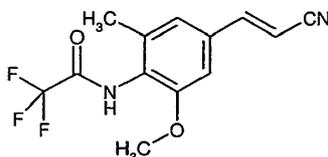
Ejemplo A3a) Preparación del compuesto intermedio 6

El compuesto intermedio 5 (preparado de acuerdo con A1b) (6,81 g) se disolvió en 26 ml de  $\text{POCl}_3$  a  $20^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó a  $20^\circ\text{C}$  y se examinó por TLC. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a 500 ml de éter diisopropílico. El precipitado se separó por filtración, se añadió al residuo a 250 ml de EtOAc y 150 ml de  $\text{NaHCO}_3$  (saturado) (acuoso). Se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con 100 ml de EtOAc una sola vez. Las capas de EtOAc combinadas se secaron ( $\text{NaCl}$  (saturado) y  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. Rendimiento: 5,37 g de compuesto intermedio 6 (87%).

10

b) Preparación del compuesto intermedio 7

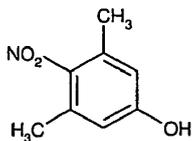
15 Hidrogenación a  $P = P^0$  utilizando 0,05 eq (0,88 g) de 5% Pd/C en 200 ml de EtOH con 1,40 gramos de compuesto intermedio 6. Después de 4 horas, se separó por filtración el Pd/C y el filtrado se evaporó y se liberó de materias volátiles con 50 ml de EtOAc y con 50 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Rendimiento; 1,35 g del compuesto intermedio 7 (93%).

Ejemplo A4Preparación del compuesto intermedio 8

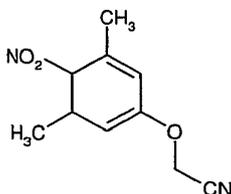
20 El compuesto intermedio 3 (3,81 g) se suspendió en 100 ml de 1,2-dimetoxietano (DME) a  $0^\circ\text{C}$  y se agitó energicamente. A  $0^\circ\text{C}$ , se añadió gota a gota una solución de TFAA (2,0 eq., 8,48 g) en DME. Después de agitación energética durante 30 minutos a  $0^\circ\text{C}$ , se agitó energicamente la mezcla de reacción a  $20^\circ\text{C}$  y se examinó por TLC. La reacción se extinguió por adición de 400 ml de  $\text{NaHCO}_3$  (saturado) (acuoso). Se añadió EtOAc (200 ml) a la mezcla de reacción extinguida. Se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con EtOAc (100 ml) una sola vez. Las capas de EtOAc combinadas se secaron ( $\text{NaCl}$  (saturado) y  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. Rendimiento: 5,77 g de compuesto intermedio 8 (98%).

25

Ejemplo A5

a) Preparación del compuesto intermedio 9

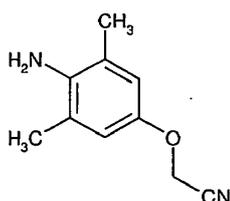
Se disolvió 3,5-dimetilfenol (50 g) en 200 ml de  $\text{MeSO}_3\text{H}$  y se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió poco a poco 1 eq (34,8 g) de  $\text{NaNO}_3$  a  $0^\circ\text{C}$ . Después de 18 horas, se vertió la mezcla de reacción en 4 litros de hielo-agua bajo agitación enérgica. Se decantó el agua. El residuo se disolvió en 400 ml de EtOAc. El extracto de EtOAc se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (2 x 200 ml), se secó utilizando salmuera y  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se purificó utilizando una mezcla de EtOAc y n-heptano (4:1) sobre gel de sílice. Rendimiento: 7,86 g de compuesto intermedio 9 (11%).

b) Preparación del compuesto intermedio 10

10

El compuesto intermedio 9 (1,40 g) se disolvió en 40 ml de acetona. Subsecuentemente, se añadieron  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,0 eq., 2,31 g) y  $\text{NaI}$  (0,1 eq., 126 mg), seguido por  $\text{ClCH}_2\text{CN}$  (1,5 eq., 0,95 g). Una vez completada la reacción (GC), la mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en 100 ml de EtOAc. El extracto de EtOAc se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (2 x 200 ml), se secó utilizando salmuera y  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rendimiento: 1,91 g de compuesto intermedio 10 (99%).

15

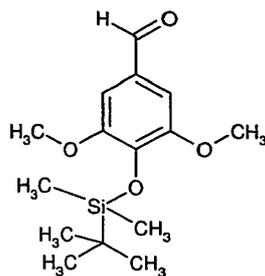
c) Preparación del compuesto intermedio 11

20

Se disolvieron 5 eq. (1,30 g) de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  en 20 ml de agua y se añadieron 3 eq (0,81 g) de  $\text{Fe}$ . El compuesto intermedio 10 (1,00 g) se disolvió en 40 ml de  $\text{MeOH}$ . La solución se añadió a la solución acuosa. La reacción se agitó a  $50^\circ\text{C}$  y se examinó por TLC. La mezcla de reacción se filtró en caliente. El filtrado se vertió en 200 ml de EtOAc. El extracto de EtOAc se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (2 x 200 ml), se secó utilizando salmuera y  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rendimiento: 0,92 g de compuesto intermedio 11 (100%).

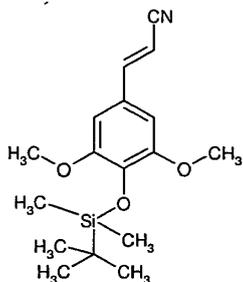
25

Ejemplo A6-1A) Preparación del compuesto intermedio 12

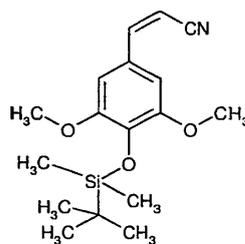


Se disolvieron 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído (2,00 g) y DIPEA (2,0 eq., 2,84 g) en 25 ml de DMF. Se añadió gota a gota una solución de cloro(1,1-dimetiletil)dimetilsilano (1,1 eq., 1,2 g) en 10 ml de DMF. Después de 18 horas, la mixtura de reacción se vertió en 150 ml de agua, seguido por extracción con éter etílico (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó (NaCl (saturado) y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. Rendimiento: 2,91 g de compuesto intermedio 12 (97%).

b) Preparación de los compuestos intermedios 13 y 14



Comp. intermedio 13



Comp. intermedio 14

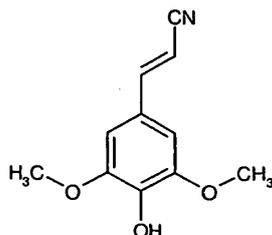
10

15

20

Se suspendió NaOMe (2,0 eq., 0,73 g) en 20 ml de THF. Se añadió gota a gota una solución de compuesto intermedio 12 (2,00 g) en 10 ml de THF. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió gota a gota una solución de éster dietílico del ácido cianometilfosfónico (1,0 eq., 1,20 g). Después de agitar durante 18 horas, se extinguió la reacción por adición de HCl 0,5 M hasta que el pH se hizo inferior a 1. La mixtura de reacción extinguida se extrajo con 150 ml de EtOAc. Se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con 50 ml de EtOAc una sola vez. Las capas de EtOAc combinadas se secaron (NaCl (saturado) y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en éter etílico (50 ml). Por adición de heptano, precipitó el producto principal de la reacción (el isómero trans, compuesto intermedio 13). Las aguas madres contenían a la vez los isómeros cis y trans. Rendimiento: 0,58 g de compuesto intermedio 13 (27%).

c) Preparación del compuesto intermedio 15



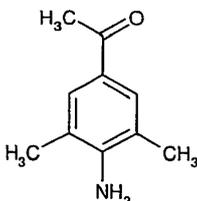
25

El compuesto intermedio 13 (580 mg) se disolvió en 15 ml de MeOH. Se añadió ácido p-toluenosulfónico (0,05 eq., 20 mg). Después de 40 horas a 60°C, la desprotección era completa. La mixtura de reacción se vertió en 50 ml de agua y extrajo con 150 ml de EtOAc. Se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con 50 ml de EtOAc una sola vez. Las

capas de EtOAc combinadas se lavaron con 50 ml de NaHCO<sub>3</sub> (saturado) (acuoso), se secaron (NaCl (saturado) y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. Rendimiento: 0,33 g de compuesto intermedio 15 (89%).

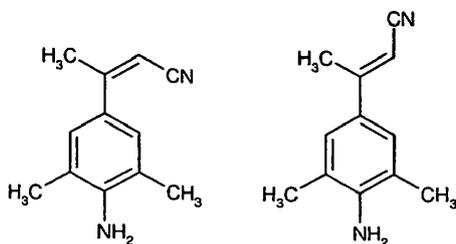
#### Ejemplo A6-2

##### 5 a) Preparación del compuesto intermedio 41



10 Se disolvieron 4-bromo-2,6-dimetilanilina (4,0 gramos), *n*-butil-vinil-éter (3,0 eq., 6,0 gramos), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 eq., 3,32 gramos), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,03 eq., 135 mg) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (0,66 eq., 0,54 gramos) en 25 ml de DMF y 3 ml de H<sub>2</sub>O, y se borboteó N<sub>2</sub> a través de la suspensión durante al menos 20 minutos. Después de 24 horas a 80°C, se añadieron las mismas cantidades de paladio y 1,3-bis(difenilfosfino)propano. Subsiguientemente, la mezcla de reacción se mantuvo a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se disolvió en 150 ml de Et<sub>2</sub>O y se añadieron 50 ml de HCl 1N. Después de agitar durante una hora, la capa acuosa ácida se basificó con NaOH 2N. Se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con 50 ml de Et<sub>2</sub>O una vez más. Las capas combinadas de Et<sub>2</sub>O se secaron (NaCl (saturado) y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. Rendimiento: 2,72 gramos de compuesto intermedio 41.

##### 15 b) Preparación de los compuestos intermedios 42 y 43



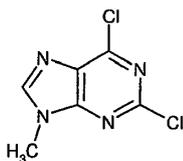
Comp. intermedio 42

Comp. intermedio 43

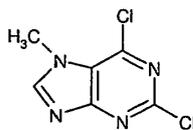
20 Se disolvió NaOMe (3,0 eq., 0,33 g) en 20 ml de MeOH. Se añadió en una sola porción el compuesto intermedio 41 (0,33 g). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió gota a gota éster dietílico del ácido cianometil-fosfónico (1,5 eq., 0,53 g). Después de agitar durante 3 días a 20°C, se añadió gota a gota otra porción de éster dietílico del ácido cianometilfosfónico (1,5 eq., 0,53 g). Después de agitar durante 4 días a 20°C, se añadió gota a gota otra porción de éster dietílico del ácido cianometilfosfónico (1,5 eq., 0,53 g), seguido por NaOMe (1,5 eq., 0,17 g). Después de un total de 7 días, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en 150 ml de EtOAc y 100 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (saturado). Se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con 50 ml de EtOAc una sola vez. Las capas combinadas de Et<sub>2</sub>O se secaron (NaCl (saturado) y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. La separación por cromatografía flash utilizando *n*-heptano/EtOAc 4:1 proporcionó el compuesto intermedio 42 y 0,24 g (65%) de compuesto intermedio 43 (E).

#### Ejemplo A7-1

##### 30 Preparación de los compuestos intermedios 33 y 40



Comp. intermedio 33

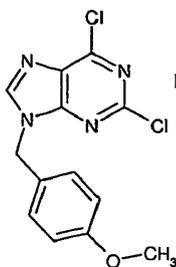


Comp. intermedio 40

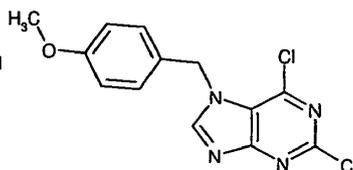
- 5 Se disolvieron 2,6-dicloropurina (5,0 gramos), yoduro de metilo (1,1 eq., 1,81 ml) y  $K_2CO_3$  (1,2 eq., 4,39 gramos) en 200 ml de MeCN. Después de agitar durante 70 horas a 20°C, se evaporó el MeCN. Se separaron ambos isómeros por cromatografía en columna utilizando  $CH_2Cl_2/MeOH$  (90/10). Rendimiento: 3,55 g (66%) de compuesto intermedio 33 y 1,61 g (30%) de compuesto intermedio 40.

### Ejemplo A7-2

- 10 Preparación de los compuestos intermedios 16 y 17



Comp. intermedio 16



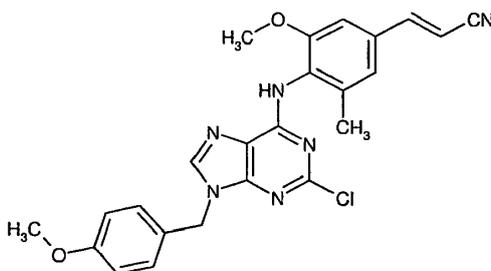
Comp. intermedio 17

- 15 Se mezclaron 2,6-dicloro-1H-purina (18,32 g) y cloruro de p-metoxibencilo (1,0 eq., 15,72 g) con  $K_2CO_3$  (1,0 eq., 15 g) en 100 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó enérgicamente y se examinó por TLC. Se eliminó el disolvente y el residuo se disolvió en 500 ml de EtOAc y NaOH 0,1M (100 ml). Se separaron las capas. La capa de EtOAc se lavó con NaOH 0,1 M (2 x 100 ml), se secó (NaCl (saturado) y  $Na_2SO_4$ ), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna utilizando n-heptano/EtOAc (1/1) como el eluyente. La primera fracción proporcionó 14,39 g de compuesto intermedio 16, y la segunda fracción proporcionó 8,54 g de compuesto intermedio 17.

20

### Ejemplo A8

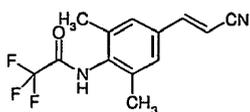
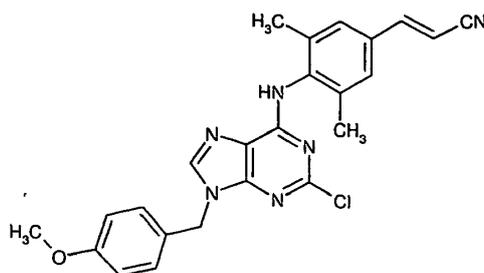
#### a) Preparación del compuesto intermedio 18



- 25 El compuesto intermedio 8 (preparado de acuerdo con A4) (2,32 g) y el compuesto intermedio 16 (preparado de acuerdo con A7-2) (1,0 eq., 2,52 g) se mezclaron con  $K_2CO_3$  (3,0 eq., 3,38 g) en 50 ml de DME. La mezcla de reacción se agitó enérgicamente a 80°C y se examinó por TLC y LC/MS. Se eliminaron los disolventes orgánicos y el residuo se disolvió

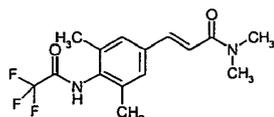
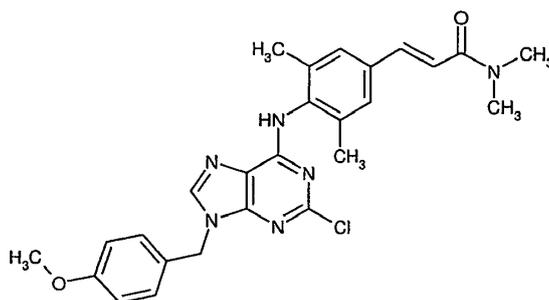
5 en 300 ml de EtOAc y 100 ml de NaHCO<sub>3</sub> (saturado) (acuoso). Se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con 100 ml de EtOAc una sola vez, y subsiguientemente dos veces con 150 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas combinadas de EtOAc se secaron (NaCl (saturado) y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. Las capas combinadas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se secaron (NaCl (saturado) y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se combinaron con el residuo de los lavados de EtOAc. El residuo se purificó por trituración con 100 ml de etanol. Rendimiento: 2,69 g de compuesto intermedio 18 (72%).

b) Preparación del compuesto intermedio 20



10 El compuesto intermedio 19 (1,0 eq, 5,81 g) (preparado de acuerdo con A4) y el compuesto intermedio 16 (preparado de acuerdo con A7) (1,0 eq., 2,52 g) se mezclaron con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,0 eq.; 3,38 g) en 100 ml de THF. La mixtura de reacción se agitó enérgicamente a 80°C y se examinó por TLC y LC/MS. La mixtura de reacción se disolvió en 400 ml de EtOAc y 100 ml de NaHCO<sub>3</sub> (saturado) (acuoso). Se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con 100 ml de EtOAc una sola vez. Las capas de EtOAc combinadas se secaron (NaCl (saturado) y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por trituración con etanol. Rendimiento: 0,24 g de compuesto intermedio 20 (54%).

c) Preparación del compuesto intermedio 22

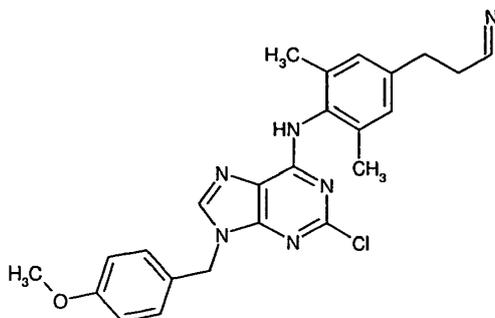


20 El compuesto intermedio 21 (1,0 eq.; 290 mg) (preparado de acuerdo con A4) y el compuesto intermedio 16 (preparado de acuerdo con A7) (1,0 eq., 2,52 g) se mezclaron con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,0 eq.; 3,38 g) en 15 ml de t-amil-OH. La mixtura de reacción se agitó enérgicamente a 80°C y se examinó por TLC y LC/MS. Se eliminaron los disolventes orgánicos y el residuo se disolvió en 200 ml de EtOAc y 50 ml de NaHCO<sub>3</sub> (saturado) (acuoso). Se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con 50 ml de EtOAc una sola vez. Las capas de EtOAc combinadas se secaron

(NaCl (saturado) y  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC preparativa utilizando n-heptano/ $\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{OME}$  (2/3) como el eluyente. Rendimiento: 0,10 g de compuesto intermedio 22 (20%).

#### Ejemplo A9

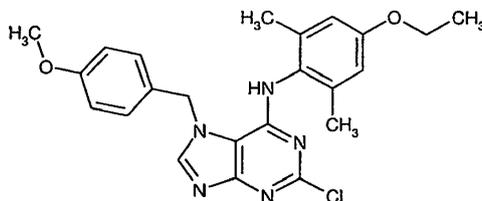
##### 5 a) Preparación del compuesto intermedio 23



10 El compuesto intermedio 16 (preparado de acuerdo con A7) (50 mg) y el compuesto intermedio 7 (preparado de acuerdo con A3b) (5 eq., 144 mg) se disolvieron en EtOH y agua (3:1, 4 ml). La mezcla de reacción se agitó a 30°C y se examinó por TLC y LC/MS. Se eliminaron los disolventes orgánicos y el residuo se disolvió en 100 ml de EtOAc y 50 ml de agua. Se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con 50 ml de EtOAc una sola vez. Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con HCl 1M (2 x 50 ml), 50 ml de  $\text{NaHCO}_3$  (saturado) (acuoso), se secaron ( $\text{NaCl}$  (saturado) y  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC preparativa utilizando n-heptano/EtOAc (1/1) como el eluyente. Rendimiento: 0,04 g de compuesto intermedio (23) (49%).

15

##### b) Preparación del compuesto intermedio 24

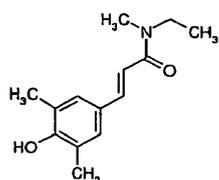
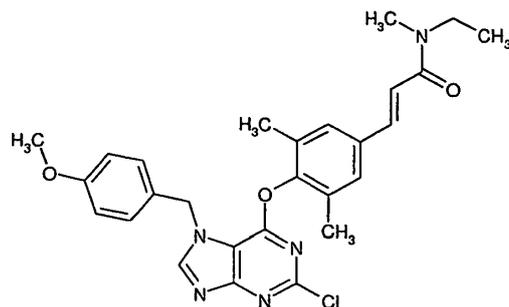


20 El compuesto intermedio 17 (preparado de acuerdo con A7-2) (150 mg) y 4-etoxi-2,6-dimetilbencenammina (5 eq., 241 mg) se disolvieron en EtOH y agua (3:1, 8 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80°C y se examinó por TLC y LC/MS. Se eliminaron los disolventes orgánicos y el residuo se disolvió en 150 ml de EtOAc y 50 ml de agua. Se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con 50 ml de EtOAc una sola vez. Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con HCl 1M (2 x 50 ml), 50 ml de  $\text{NaHCO}_3$  (saturado) (acuoso), se secaron ( $\text{NaCl}$  (saturado) y  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC preparativa utilizando n-heptano/ $\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{OME}$  (2/3) como el eluyente. Rendimiento: 0,15 g de compuesto intermedio 24 (63%).

25

#### Ejemplo A10

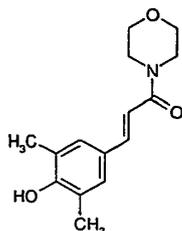
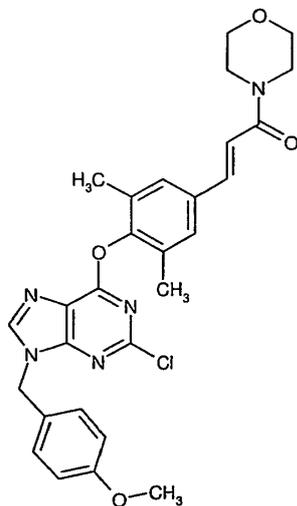
##### a) Preparación del compuesto intermedio 26



El compuesto intermedio 25 (preparado de acuerdo con A2) (113 mg) se suspendió en 10 ml de THF a 20°C y se añadió KOtBu (1,0 eq., 60 mg) de una vez. Después de agitar durante 30 minutos a 20°C, se añadió gota a gota una solución de compuesto intermedio 17 (preparado de acuerdo con A7-2) (1,0 eq., 150 mg) en 10 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó a 20°C y se examinó por TLC y LC/MS. Se eliminaron los disolventes orgánicos y el residuo se disolvió en 15 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 5 ml de NaHCO<sub>3</sub> (saturado) (acuoso). Se separaron las capas. La capa de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa utilizando n-heptano/MeOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OME (2/3) como el eluyente. Rendimiento: 0,14 g de compuesto intermedio 26 (46%).

10

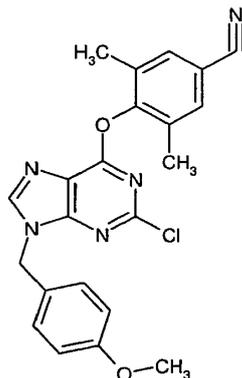
b) Preparación del compuesto intermedio 28



El compuesto intermedio 27 (preparado de acuerdo con A2) (84,5 mg) se suspendió en 10 ml de THF a 20°C y se añadió de una vez KOtBu (1,0 eq., 36,3 mg). Después de agitar durante 30 minutos a 20°C, se añadió

- 5 gota a gota una solución de compuesto intermedio 16 (preparado de acuerdo con A7-2) (1,0 eq., 100 mg) en 10 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó a 20°C y se examinó por TLC y LC/MS. La mezcla de reacción se disolvió en 100 ml de EtOAc y 50 ml de NaHCO<sub>3</sub> (saturado) (acuoso). Se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con 50 ml de EtOAc una sola vez. Las capas de EtOAc combinadas se secaron (NaCl (saturado) y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró con éter diisopropílico, se filtró y se secó al aire. Rendimiento: 0,17 g de compuesto intermedio 28 (96%).

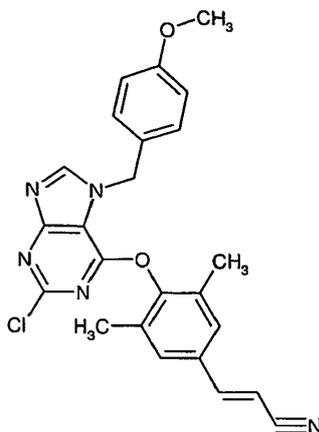
c) Preparación del compuesto intermedio 29

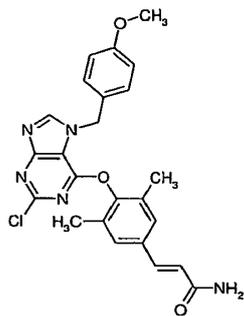


- 1.0 Se mezclaron 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzonitrilo (143 mg) y compuesto intermedio 16 (preparado de acuerdo con A7-2) (1,0 eq., 300 mg) con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,0 eq., 402 mg) en 10 ml de 2-BuOH. La mezcla de reacción se agitó a 100°C y se examinó por TLC y LC/MS. Se eliminaron los disolventes orgánicos y el residuo se disolvió en 100 ml de EtOAc y 50 ml de NaHCO<sub>3</sub> (saturado) (acuoso). Se separaron las capas. La capa de agua se lavó con 50 ml de EtOAc una sola vez. Las capas de EtOAc combinadas se secaron (NaCl (saturado) y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por trituración con 10 ml de etanol. Rendimiento: 0,26 g de compuesto intermedio 29 (64%).

Ejemplo A11

Preparación del compuesto intermedio 31

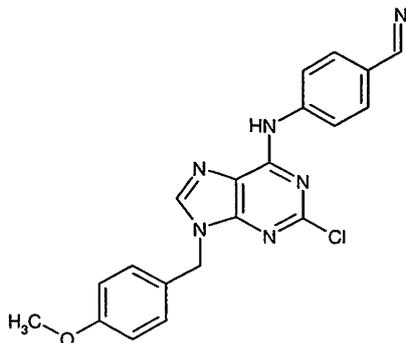




5 El compuesto intermedio 30 (100 mg) (preparado de acuerdo con A10a) se disolvió en 3 ml de  $\text{POCl}_3$  a  $20^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó a  $20^\circ\text{C}$  y se examinó por TLC. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a 200 ml de diisopropil-éter. El precipitado se separó por filtración y se disolvió en 200 ml de EtOAc y 200 ml de  $\text{NaHCO}_3$  (saturado) (acuoso). Se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con 50 ml de EtOAc de una vez. Las capas de EtOAc combinadas se secaron ( $\text{NaCl}$  (saturado) y  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. Rendimiento: 0,08 g de compuesto intermedio 31 (87%).

#### Ejemplo A12

##### Preparación del compuesto intermedio 32



10 El compuesto intermedio 16 (preparado de acuerdo con A7-2) (3,09 gramos), 4-cianoanilina (1,3 eq., 1,54 gramos) y colidina (2,3 eq., 3,03 ml) se disolvieron en EtOH y agua (3:1, 150 ml). La mezcla de reacción se agitó a  $85^\circ\text{C}$  y se examinó por TLC y LC/MS. Después de 150 horas, se enfrió la reacción a la temperatura ambiente y se separó el sólido por filtración. Rendimiento: 1,84 g de compuesto intermedio 32 (47%).

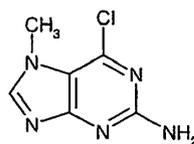
15

#### Ejemplo A13

##### a. Preparación de los compuestos intermedios 34 y 35



Comp. intermedio 34



Comp. intermedio 35

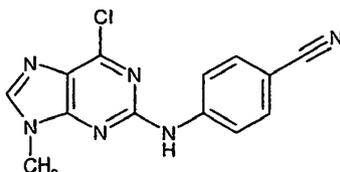
20

Se disolvieron 2-amino-6-cloropurina (5,88 gramos), yoduro de metilo (1,0 eq., 2,39 ml) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,0 eq., 4,88 gramos) en 100 ml de DMF. Después de agitar durante 20 horas a  $20^\circ\text{C}$ , se separó por filtración el material sólido y se evaporó la DMF. El residuo se utilizó para cromatografía en columna utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95/5). Rendimiento: 2,77 g (43%)

de compuesto intermedio 34 y una fracción mixta. Esta fracción mixta se utilizó para cromatografía flash utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95/5), que aumentaba lentamente hasta 9/1. Rendimiento: 0,39 gramos (6%) de compuesto intermedio 34 y 0,60 gramos (9%) de compuesto intermedio 35. Rendimiento total de compuesto intermedio 34: 3,16 g (49%), rendimiento total de compuesto intermedio 35: 0,60 g (9%).

5

b. Preparación de compuesto intermedio 36



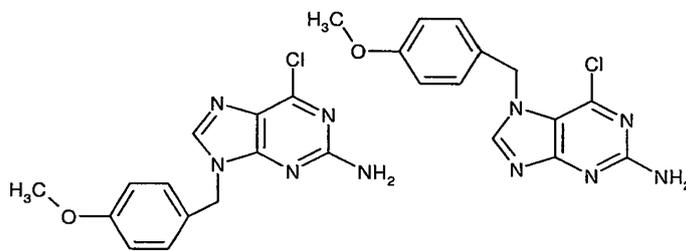
10

El compuesto intermedio 34 (preparado de acuerdo con A13.a) (370 mg), 4-yodobenonitrilo (1,3 eq., 600 mg),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,15 eq., 68 mg) y BINAP (0,3 eq., 380 mg) se mezclaron con  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,4 eq., 920 mg) en 35 ml de dioxano y  $\text{N}_2$  se borboteó a través de la suspensión durante al menos 20 minutos. La mixtura de reacción se agitó energícamente a  $95^\circ\text{C}$  en un recipiente de reacción herméticamente cerrado durante 48 horas y se examinó por TLC y LC/MS. A continuación se evaporó el dioxano y el residuo se purificó por cromatografía en columna utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  99/1. Rendimiento: 151 mg de compuesto intermedio 36 (26%).

15

Ejemplo A14

a. Preparación de los compuestos intermedios 37 y 38



Comp. intermedio 37

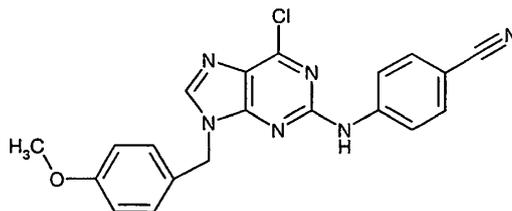
Comp. intermedio 38

20

Se disolvieron 2-amino-6-cloropurina (5,47 gramos), cloruro de *p*-metoxibencilo (1,0 eq., 5,05 gramos) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,1 eq., 4,90 gramos) en 75 ml de DMF. Después de agitar durante 20 horas a  $20^\circ\text{C}$ , el material sólido se separó por filtración y se evaporó la DMF. Se separaron ambos isómeros por trituración con EtOAc. Rendimiento: 6,73 gramos (72%) de compuesto intermedio 37 y 0,48 gramos (5%) del compuesto intermedio 38.

25

b. Preparación del compuesto intermedio 39

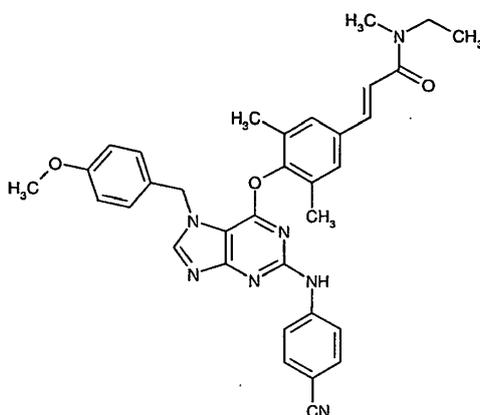


El compuesto intermedio 37 (preparado de acuerdo con A14.a) (1,86 gramos), 4-bromobenzonitrilo (1,3 eq., 1,52 gramos), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,03 eq., 43 mg) y BINAP (0,06 eq., 240 mg) se mezclaron con Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,4 eq., 2,93 gramos) en 370 ml de tolueno y se borboteó N<sub>2</sub> a través de la suspensión durante al menos 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó enérgicamente a 80°C en una vasija de reacción herméticamente cerrada durante 80 horas y se examinó por TLC y LC/MS. A continuación se evaporó el tolueno y el residuo se purificó por cromatografía en columna utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (97,5/2,5). Rendimiento: 0,67 gramos de compuesto intermedio 39 (27%).

## B. Preparación de los compuestos finales

### Ejemplo B1

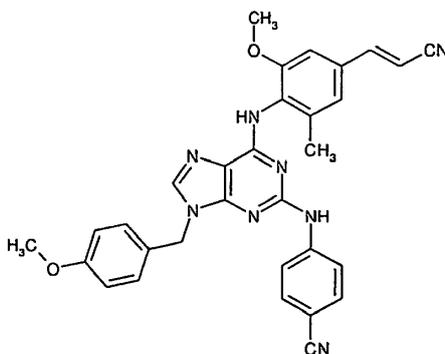
#### 10 a) Preparación del compuesto 1



El compuesto intermedio 26 (preparado de acuerdo con A10a) (117 mg), 4-cianoanilina (1,5 eq., 48 mg), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,06 eq., 6,1 mg) y BINAP (0,12 eq., 34 mg) se mezclaron con Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 eq., 107 mg) en 2 ml de tolueno y se borboteó N<sub>2</sub> a través de la suspensión durante al menos 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó enérgicamente a 80°C en una vasija de reacción herméticamente cerrada y se examinó por TLC y LC/MS. La mezcla de reacción se disolvió en 150 ml de EtOAc y 50 ml de NaHCO<sub>3</sub> (saturado) (acuoso). Se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con 50 ml de EtOAc una sola vez. Las capas de EtOAc combinadas se secaron (NaCl (saturado) y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC preparativa utilizando n-heptano/MeOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OME (2/3) como eluyente. Rendimiento: 0,11 g de compuesto 1 (82%).

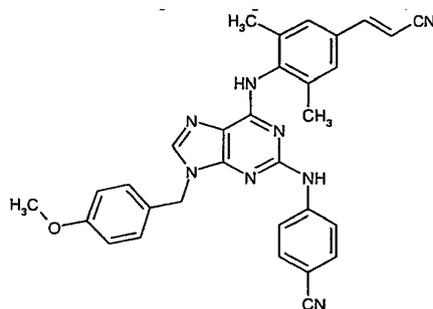
20

#### b) Preparación del compuesto 2



El compuesto intermedio 18 (preparado de acuerdo con A8a) (2,69 g), 4-cianoanilina (1,5 eq., 1,03 g), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,05 eq., 66 mg) y BINAP (0,10 eq., 363 mg) se mezclaron con Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 eq., 2,47 g) en 75 ml de tolueno y se borboteó argón a través de la suspensión durante al menos 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó enérgicamente a 80°C en una vasija de reacción herméticamente cerrada y se examinó por TLC y LC/MS. La mezcla de reacción se separó por filtración. El residuo se lavó una sola vez con 25 ml de tolueno y se disolvió en 300 ml de EtOAc y 100 ml de NaHCO<sub>3</sub> (saturado) (acuoso). Se separaron las capas. La capa de EtOAc se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (25:1), seguido por adición de 500 ml de diisopropiléter. El precipitado se separó por filtración y se secó al aire. Rendimiento: 2,05 g de compuesto 2 (65%).

10 c) Preparación del compuesto 3

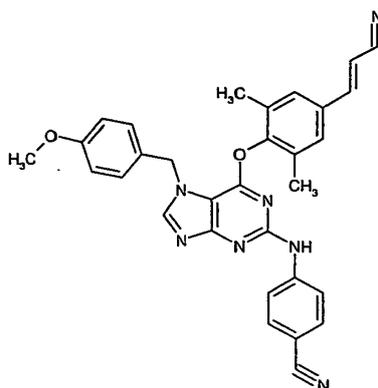


El compuesto intermedio 20 (preparado de acuerdo con A8b) (242 mg), 4-cianoanilina (1,5 eq., 96 mg), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,03 eq., 15 mg) y BINAP (0,06 eq., 20 mg) se mezclaron con Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 eq., 212 mg) en 20 ml de tolueno y se borboteó N<sub>2</sub> a través de la suspensión durante al menos 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 80°C en una vasija de reacción herméticamente cerrada y se examinó por TLC y LC/MS. La mezcla de reacción se disolvió en 150 ml de EtOAc y 50 ml de NaHCO<sub>3</sub> (saturado) (acuoso). Se separaron las capas. La capa de agua se lavó con 50 ml de EtOAc una sola vez. Las capas de EtOAc combinadas se secaron (NaCl (saturado) y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC preparativa utilizando n-heptano/MeOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe (2/3) como eluyente. Rendimiento: 0,13 g de compuesto 3 (46%).

15

20

d) Preparación del compuesto 4

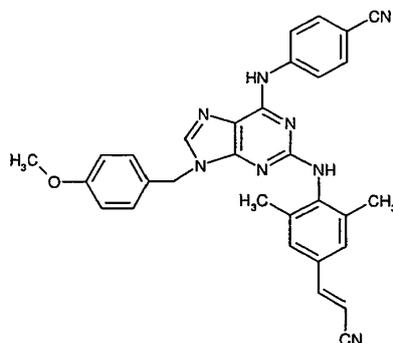


El compuesto intermedio 31 (preparado de acuerdo con A11) (80 mg), 4-cianoanilina (1,5 eq., 32 mg), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,07 eq., 12 mg) y BINAP (0,14 eq., 16 mg) se mezclaron con Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 eq.) en 20 ml de tolueno y se borboteó N<sub>2</sub> a través de la suspensión durante al menos 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 80°C en una vasija de reacción herméticamente cerrada y se examinó por TLC y LC/MS. La mezcla de reacción se disolvió en 150 ml de EtOAc y 50 ml de NaHCO<sub>3</sub> (saturado) (acuoso). Se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con 50 ml de EtOAc una sola vez. Las

25

capas de EtOAc combinadas se secaron (NaCl (saturado) y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC preparativa utilizando n-heptano/MeOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe (2/3) como eluyente. Rendimiento: 0,08 g de compuesto 4 (84%).

5 e) Preparación del compuesto 73

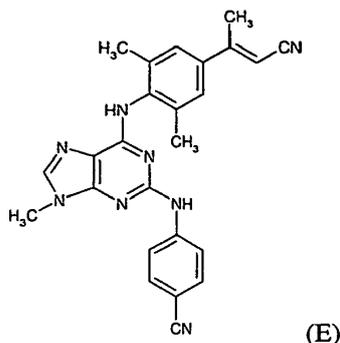


1.0

El compuesto intermedio 32 (preparado de acuerdo con A12) (150 mg), el compuesto intermedio 6 (preparado de acuerdo con A3.a) (1,5 eq., 99 mg), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,07 eq., 6 mg) y BINAP (0,14 eq., 33 mg) se mezclaron con Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 eq., 150 mg) en 15 ml de tolueno y se borboteó N<sub>2</sub> a través de la suspensión durante al menos 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó enérgicamente a 80°C en una vasija de reacción herméticamente cerrada y se examinó por TLC y LC/MS. La mezcla de reacción se disolvió en 150 ml de EtOAc y 50 ml de NaHCO<sub>3</sub> (saturado) (acuoso). Se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con 50 ml de EtOAc una sola vez. Las capas de EtOAc combinadas se secaron (NaCl (saturado) y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC preparativa utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95/5) como eluyente. Rendimiento: 0,12 g de compuesto 73 (59%).

1.5

f) Preparación del compuesto 57



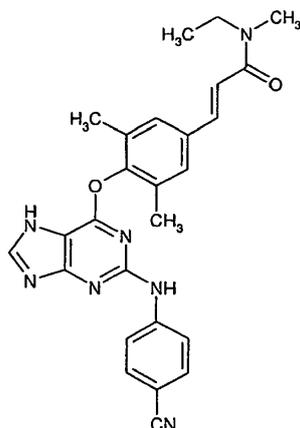
2.0

El compuesto intermedio 36 (40 ml) (preparado de acuerdo con A13.b), el compuesto intermedio 43 (1,3 eq., 34 mg) (preparado de acuerdo con A6-1.b), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,20 eq., 63 mg) y BINAP (0,40 eq., 35 mg) se mezclaron con Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,3 eq., 60 mg) en 25 ml de dioxano y se borboteó argón a través de la suspensión durante al menos 40 minutos. La mezcla de reacción se agitó enérgicamente a 95°C en una vasija de reacción herméticamente cerrada. Después de 20 horas, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se utilizó para cromatografía flash utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99:1. Rendimiento: 23 mg de compuesto 57 (38%).

2.5

Ejemplo B2

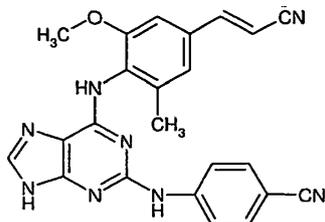
a) Preparación del compuesto 5



5

El compuesto 1 (100 mg) se disolvió en 2 ml de TFA. La mezcla de reacción se agitó a 40°C y se examinó por TLC y LC/MS. La mezcla de reacción se diluyó con 150 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se añadió gota a gota a una solución acuosa concentrada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200 ml), examinando continuamente el pH. Se añadió una cantidad adicional de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) para disolver todo el material. Se separaron las capas. La capa de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se secó (NaCl (saturado) y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta aproximadamente 5 ml. El sólido precipitado se separó por filtración y se lavó una sola vez con 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Rendimiento: 0,01 g de compuesto 5 (15%).

b) Preparación del compuesto 6

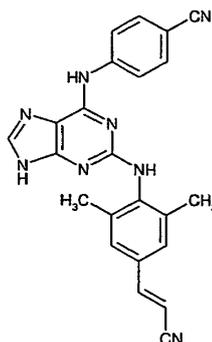


10

15

El compuesto 2 (1,79 g) se disolvió en 8 ml de TFA. La mezcla de reacción se agitó a 60°C y se examinó por TLC y LC/MS. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución acuosa 2 M de NaOH (400 ml), examinando continuamente el pH. Se añadió EtOAc (800 ml) para disolver todo el material. Se separaron las capas. La capa de EtOAc se secó (NaCl (saturado) y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95/5) como el eluyente. El producto se aisló por trituración con 500 ml de diisopropiléter. El precipitado se separó por filtración y se secó al aire. Rendimiento: 0,71 g de compuesto 6 (51%).

c) Preparación del compuesto 70

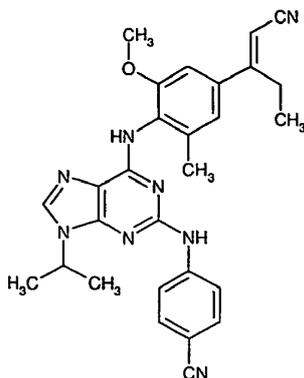


20

5 El compuesto intermedio 73 (preparado de acuerdo con B1.e) (108 mg) se disolvió en 2 ml de TFA. La mezcla de reacción se agitó a 60°C y se examinó por TLC y LC/MS. La mezcla de reacción se diluyó con 150 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se añadió gota a gota a una solución acuosa concentrada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200 ml), examinando continuamente el pH. Se añadió una nueva cantidad de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) para disolver todo el material. Se separaron las capas. La capa de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se secó (NaCl (saturado) y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta aproximadamente 5 ml y se purificó por TLC preparativa utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95/5) como eluyente. Rendimiento: 0,034 g de compuesto 70 (44%).

### Ejemplo B3

#### a) Preparación del compuesto 49

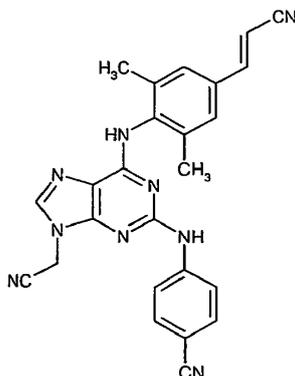


10

El compuesto 6 (preparado de acuerdo con B2.b) (30 mg) se disolvió en 20 ml de MeCN, y se añadieron yoduro de isopropilo (1,0 eq., 12 mg) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 eq., 29 mg). Se agitó durante 17 días a 20°C. Se evaporó el MeCN y el residuo se purificó por TLC preparativa utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (1/1) como eluyente. Rendimiento: 12 mg de compuesto 49 (34%).

15

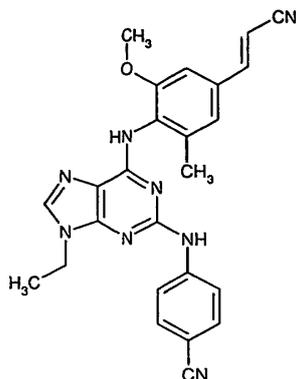
#### b) Preparación del compuesto 60



20

El compuesto 6 (preparado de acuerdo con B2.b) (30 mg) se disolvió en 20 ml de MeCN, y se añadieron yodoacetoneitrilo (1,0 eq.) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 eq., 29 mg). Se agitó durante 17 días a 20°C. Se evaporó el MeCN y el residuo se purificó por TLC preparativa utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9/1) como eluyente. Rendimiento: compuesto 60 (52%).

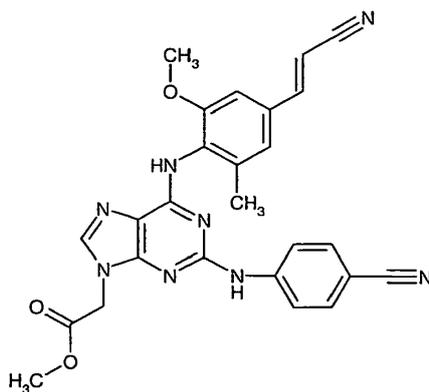
#### c) Preparación del compuesto 48



5 El compuesto 6 (preparado de acuerdo con B2.b) (30 mg) se disolvió en 20 ml de MeCN, y se añadieron yoduro de etilo (1,0 eq.) y  $K_2CO_3$  (3 eq., 29 mg). Se agitó durante 17 días a 20°C. Se evaporó el MeCN y el residuo se purificó por TLC preparativa utilizando  $CH_2Cl_2/MeOH$  (9/1) como eluyente. Rendimiento: compuesto 48 (67%).

#### Ejemplo B4

##### a) Preparación del compuesto 75

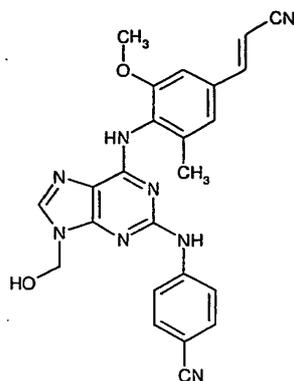


10

El compuesto final 6 (preparado de acuerdo con B2.b) (214 mg) se disolvió en 60 ml de MeCN y se añadieron acetato de 2-bromometilo (1,0 eq., 48 microlitros) y  $K_2CO_3$  (3 eq., 210 mg). Se agitó durante 100 horas a 20°C. Se evaporó el MeCN y el residuo se purificó por cromatografía flash utilizando  $CH_2Cl_2/MeOH$  (99/1 a 96/4) como eluyente en gradiente. Rendimiento: 139 mg del compuesto 75 (56%).

15

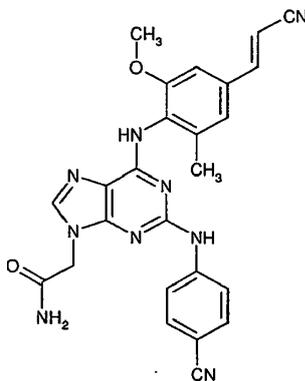
##### b) Preparación del compuesto 50



5 El compuesto 75 (preparado de acuerdo con B4.a) (50 mg) se disolvió en 10 ml de THF y 50 ml de EtOH y se añadieron 3 porciones de 0,20 gramos de NaBH<sub>4</sub> inicialmente y cada media hora. Se agitó durante 2 horas a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 N, con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se secó (NaCl (saturado) y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95/5) como el eluyente. Rendimiento: 15 mg de compuesto 50 (32%).

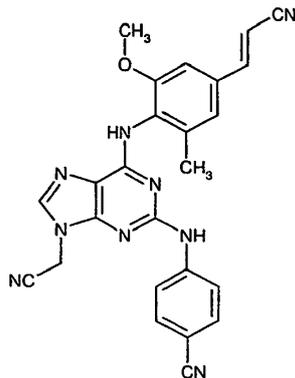
#### Ejemplo B5

10 a) Preparación del compuesto 51



15 El compuesto 75 (preparado de acuerdo con B4.a) (15 mg) se disolvió en 2 ml de THF y se añadió NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH (1 ml). Se agitó durante 100 horas a 20°C. Se evaporaron los disolventes y el residuo se agitó en *i*-Pr<sub>2</sub>O y se separó por filtración. Rendimiento: 15 mg de compuesto 51 (99%).

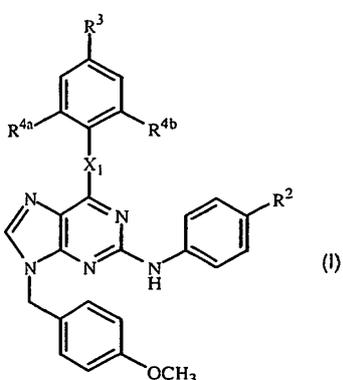
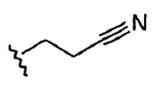
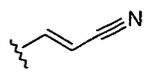
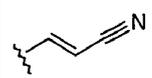
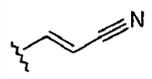
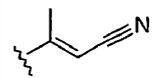
b) Preparación del compuesto 52



5 El compuesto 51 (preparado de acuerdo con B5.a) (27 mg) se disolvió en 2 ml de THF y se añadió  $\text{POCl}_3$  (4 ml). Se agitó durante 120 horas a  $50^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se diluyó con  $i\text{-Pr}_2\text{O}$ ; se formó un aceite en el fondo del matraz. Se decantó el  $i\text{-Pr}_2\text{O}$  y el aceite se agitó con  $\text{NaOH}$  2 N y  $\text{EtOAc}$ . La fracción de  $\text{EtOAc}$  se secó ( $\text{NaCl}$  (saturado) y  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por TLC preparativa utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95/5) como el eluyente. Rendimiento: 15 mg de compuesto 52 (60%).

10 Las Tablas 1 a 4 enumeran los compuestos de fórmula (I) que se prepararon de acuerdo con uno de los ejemplos anteriores.

Tabla 1:

							
Comp. nº	Ej. nº	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>4b</sup>	X <sub>1</sub>	Datos fisico-químicos
7	B1c	CN	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	
8	B1b	CN	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH	
9	B1c	CN	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH	
10	B1c	CN	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	NH	
11	B1c	CN	CN	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	
12	B1c	CN	CN	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH	
13	B1c	CN		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH	
3	B1c	CN		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH	
14	B1b	CN		Cl	CH <sub>3</sub>	NH	
2	B1b	CN		OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH	
40	B1.f	CN		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH	
Comp. nº	Ej. nº	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>4b</sup>	X <sub>1</sub>	Datos fisico-químicos
41	B1.f	CN		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH	(Z)

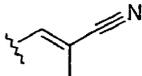
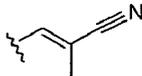
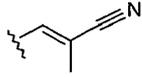
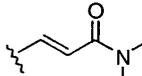
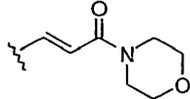
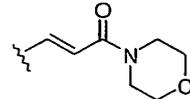
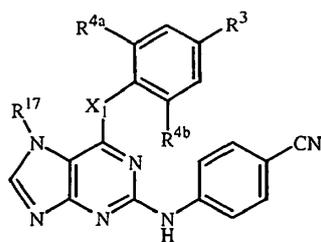
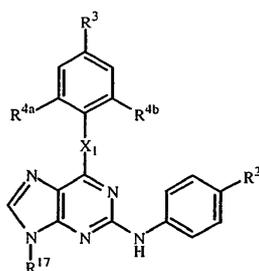
							
42	B1.f	CN		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH	(E)
43	B1.f	CN		OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH	
15	B1b	CN		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH	
16	B1c	CN		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	
17	B1c	CN		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH	

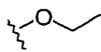
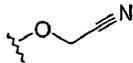
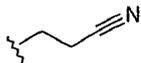
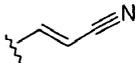
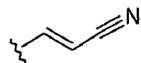
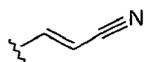
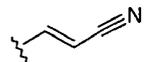
Tabla 2

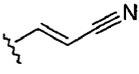
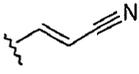
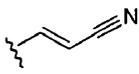
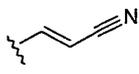
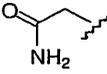
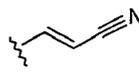
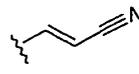
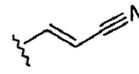
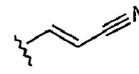
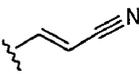
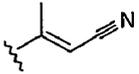
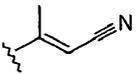


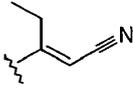
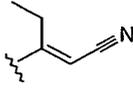
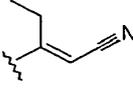
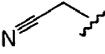
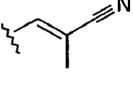
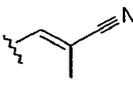
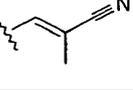
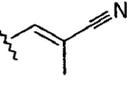
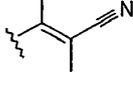
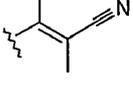
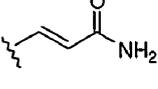
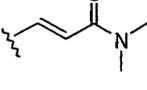
Comp. n°	Ej. n°	R <sup>3</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>4b</sup>	R <sup>17</sup>	X <sub>1</sub>	Datos fisico-químicos
18	B1a		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		NH	
44	B1.b		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH	
4	B1d		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		O	
19	B1d		OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>		O	
20	B1d		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		O	
21	B1d		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		O	
1	B1a		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		O	(E)

Tabla 3



Comp. n°	Ej. n°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>4b</sup>	R <sup>17</sup>	X <sub>1</sub>	Datos fisico-químicos
22	B2b	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	NH	
23	B2b	CN	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	O	
24	B2b	CN	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	NH	
45	B1f	CN	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH	
25	B2b	CN	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	NH	
26	B2b	CN	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	NH	
27	B2b	CN	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	NH	
28	B2b	CN	CN	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	O	
29	B2b	CN	CN	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	NH	
46	B1.b	CN	CN	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH	
30	B2a	CN		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	NH	
31	B2b	CN		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	NH	
32	B2b	CN		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	NH	
33	B2a	CN		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	O	
34	B2b	CN		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	NH	
47	B1.b	CN		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH	
6	B2b	CN		OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	NH	
48	B3c	CN		OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		NH	

Comp. n°	Ej. n°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>4b</sup>	R <sup>17</sup>	X <sub>1</sub>	Datos fisico-químicos
								
49	B3.a	CN		OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		NH	
50	B4.b	CN		OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		NH	
51	B5.a	CN		OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		NH	
52	B5.b	CN		OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		NH	
35	B2a	CN		OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	O	
53	B2.b	CN		OCH <sub>3</sub>	Cl	H	NH	
54	B2.b	CN		Cl	CH <sub>3</sub>	H	NH	(E)
55	B2.b	CN		Cl	Cl	H	NH	(E)
56	B2.b	CN		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	NH	
57	B1.f	CN		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH	(E)
58	B2.b	CN		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	NH	(E)

Comp. n°	Ej. n°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>4b</sup>	R <sup>17</sup>	X <sub>1</sub>	Datos fisico-químicos
								
59	B1.f	CN		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH	
60	B3.b	CN		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		NH	(E)
61	B2.b	CN		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	NH	(Z)
62	B2.b	CN		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	NH	
63	B2.b	CN		OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	NH	
64	B1.b	CN		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH	
65	B2.b	CN		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	NH	(E)
66	B1.f	CN		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH	(E)
36	B2a	CN		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	O	
37	B2b	CN		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	NH	

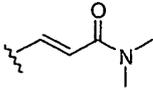
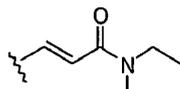
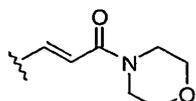
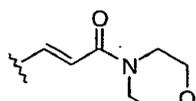
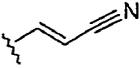
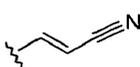
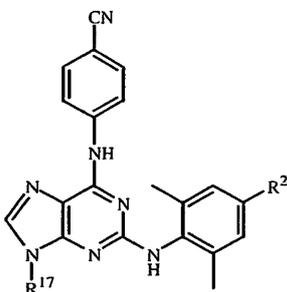
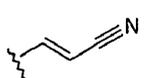
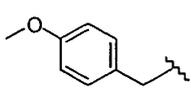
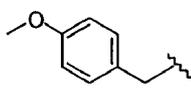
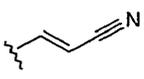
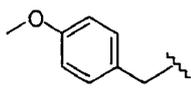
Comp. n°	Ej. n°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>4b</sup>	R <sup>17</sup>	X <sub>1</sub>	Datos fisico-químicos
67	B2.a	CN		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	O	
5	B2a	CN		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	O	
38	B2b	CN		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	NH	
39	B2b	CN		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	O	
68	B1.b			CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	NH	(E)
75	B4.a	CN		OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -C(=O)-OCH <sub>3</sub>	NH	

Tabla 4

				
Comp. nº	Ej. no.	R <sup>2a</sup>	R <sup>17</sup>	Datos fisico-químicos
69	B2.c	CN	H	
70	B2.c		H	
71	B1.e	CH <sub>3</sub>		
72	B1.e	CN		
73	B1.e			
74	B2c	CH <sub>3</sub>	H	

## C. Datos analíticos

- 5 La Tabla 5 enumera los datos <sup>1</sup>H NMR para los compuestos de fórmula (I). Todos los espectros se registraron (300 MHz) en DMSO-d<sub>6</sub>, a no ser que se especifique otra cosa. Los desplazamientos (δ) se expresan en ppm, con relación a TMS. Entre paréntesis, se indican el número de H's, la forma del pico y el acoplamiento (J) en Hz. Se utilizaron las abreviaturas siguientes: s: singulete, bs: singulete ancho, ds: singulete doble, d: doblete, dd: doblete doble, t: triplete, dt: triplete doble, q: cuartete, dq: cuartete doble, h: heptete, m: multiplete.

Tabla 5

Comp. nº	Resultados NMR
67	$\delta = 13,23$ (1, bs), 8,23 (1, s), 7,61 (2, d, 9), 7,60 (2, s), 7,50 (1, d, 15), 7,40 (2, d, 9), 7,23 (1, d, 15), 2,95 & 3,20 (6, ds), 2,11 (6, s)
54	$\delta = 12,70$ (1, bs), 9,46 (2, bs), 7,98 (1, s), 7,79 (1, bs), 7,50-7,75 (4, m), 7,39 (2, d, 9), 6,59 (1, d, 17), 2,24 (3, s)
55	$\delta = 12,74$ (1, bs), 9,77(1, bs), 9,51(1, bs), 7,99 (1, bs), 7,95 (2, s), 7,60-7,80 (3, m), 7,42 (2, d, 9), 6,72 (1, d, 17)
45	$\delta = 9,53$ (1, bs), 9,13 (1, bs), 7,95 (1, s), 7,66 (2, d, 8), 7,31 (2, d, 8), 6,97 (2, s), 3,69 (3, s), 2,33 (3, s), 2,10 (6, s)
44	$\delta = 9,41$ (1, bs), 8,44(1, bs), 8,12 (1, bs), 7,69 (1, d, 17), 7,50-7,60 (4, m), 7,28 (2, d, 9), 6,51 (1, d, 17), 4,10 (3, s), 2,21 (6, s)
70	$\delta = 12,55$ (1, bs), 9,99 (1, bs), 8,44 (1, bs), 8,00 (2, bs), 7,90 (1, bs), 7,62 (1, d, 17), 7,44 (2, s), 7,44 (2, bs), 6,41 (1, d, 17), 2,18 (6, s)
73	$\delta = 10,06$ (1, bs), 8,60 (1, bs), 8,03 (1, s), 7,89 (2, bs), 7,64 (1, d, 17), 7,47 (2, s), 7,40 (2, bs), 7,23 (2, d, 9), 6,89 (2, d, 9), 6,44 (1, d, 17), 5,15 (2, bs), 3,73 (3, s), 2,16 (6, s)
47	$\delta = 9,58$ (1, bs), 9,37 (1, bs), 7,97 (1, s), 7,60-7,70 (3, m), 7,48 (2, s), 7,33 (2, d, 9), 6,47 (1, d, 17), 3,70 (3, s), 2,17 (6, s)
53	$\delta = 12,65$ (1, bs), 9,46 (1, bs), 9,24 (1, bs), 7,96 (1, bs), 7,60-7,80 (3, m), 7,52 (1, s), 7,30-7,48 (3, m), 6,69 (1, d, 17), 3,77 (3,s)
46	$\delta = 9,61$ (1, bs), 9,51 (1, bs), 7,99 (1, s), 7,69 (2, s), 7,64 (2, d, 8), 7,38 (2, d, 8), 3,70 (3, s), 2,20 (6, s)
63	$\delta = 12,61$ (1, bs), 9,41 (1, bs), 8,93 (1, bs), 7,94 (1, s), 7,70 (2, d, 8), 7,30-7,50 (3, m), 7,05 (2, s), 3,70 (3, s), 2,20 (6, s)
43	$\delta = 9,49$ (1, bs), 9,04 (1, bs), 8,08 (1, s), 7,70 (2, d, 8), 7,35-7,50 (3, m), 7,31 (2, d, 9), 7,05 (1, s), 7,04 (1, s), 6,92 (2, d, 9), 5,25 (2, s), 3,71 (3, s), 3,70 (3, s), 2,20 (6, s)
62.	$\delta = 12,64$ (1, bs), 9,41 (1, bs), 9,25 (1, bs), 7,97 (1, s), 7,69 (2, d, 8), 7,30-7,45 (3, m), 7,28 (2, s), 2,19 (9, m)
42	$\delta = 9,49$ (1, bs), 9,35 (1, bs), 8,10 (1, s), 7,69 (2, d, 8), 7,30-7,45 (5, m), 7,27 (2, s), 6,92 (2, d, 9), 5,25 (2, s), 3,72 (3, s), 2,18 (9, s)
71	$\delta = 10,00$ (1, bs), 7,80-8,50 (4, m), 7,20-7,40 (4, m), 6,95 (2, s), 6,88 (2, d, 8), 5,15 (2, bs), 3,73 (3, s), 2,32 (3, s), 2,10 (6, s)
61	$\delta = 12,66$ (1, bs), 9,43 (1, bs), 9,27 (1, bs), 7,96 (1, s), 7,70 (2, d, 8), 7,50 (2, s) 7,39 (2, d, 8), 7,27 (1,s), 2,19 (6, s), 2,17 (3, s)
41	$\delta = 9,50$ (1, bs), 9,36 (1, bs), 8,10 (1, s), 7,70 (2, d, 8), 7,49 (2, s) 7,40 (2, d, 8), 7,33 (2, d, 9), 7,27 (1,s), 6,92 (2, d, 9), 5,25 (2, s), 3,72 (3, s), 2,18 (6, s), 2,16 (3, s)
69	$\delta = 12,60$ (1, bs), 10,04 (1, bs), 8,59 (1, bs), 8,01 (2, d, 8), 7,93 (1, s), 7,62 (2, s) 7,52 (2, d, 8), 2,20 (6, s)
72	$\delta = 10,11$ (1, bs), 8,75 (1, bs), 8,05 (1, s), 7,89 (2, d, 8), 7,66 (2, s) 7,45 (2, d, 8), 7,22 (2, d, 9), 6,89 (2, d, 9),

## ES 2 361 835 T3

Comp. n°	Resultados NMR
	5,15 (2, s), 3,73 (3, s), 2,18 (6, s)
64	$\delta = 9,58$ (1, bs), 9,34 (1, bs), 7,97 (1, s), 7,65 (2, d, 8), 7,43 (1, s), 7,33 (2, d, 8), 7,29 (2, s) 3,70 (3,s), 2,18 (9, s)
51	$\delta = 9,53$ (1, bs), 9,08 (1, bs), 7,92 (1, s), 7,60-7,70 (4, m), 7,00-7,40 (5, m); 6,57 (1, d, 17), 4,75 (2, s) 3,73 (3,s), 2,20 (3, s)
52	$\delta = 9,66$ (1, bs), 9,26 (1, bs), 8,05 (1, s), 7,60-7,75 (3, m), 7,00-7,40 (4, m), 6,58 (1, d, 17), 5,36 (2, s) 3,72 (3,s), 2,19 (3, s)
50	$\delta = 9,53$ (1, bs), 9,06 (1, bs), 7,94 (1, s), 7,60-7,75 (3, m), 7,25-7,40 (3, m), 7,22 (1, s), 6,57 (1, d, 16), 5,01 (1, t, 5), 4,14 (2, t, 5), 3,70-3,80 (5, m), 2,19 (3, s)
48	$\delta = 9,54$ (1, bs), 9,06 (1, bs), 8,02 (1, s), 7,60-7,75 (3, m), 7,25-7,40 (3, m), 7,21 (1, s), 6,57 (1, d, 17), 4,13 (2, q, 7), 3,72 (3, s), 2,18 (3, s), 1,43 (3, t, 7)
49	$\delta = 9,49$ (1, bs), 9,05 (1, bs), 8,10 (1, s), 7,60-7,75 (3, m), 7,25-7,40 (3, m), 7,21 (1, s), 6,56 (1, d, 17), 4,67 (1, h, 7), 3,72 (3, s), 2,19 (3, s), 1,55(6,d,7)
56	$\delta = 12,66$ (1, bs), 9,41 (1, bs), 9,26 (1, bs), 7,96 (1, bs), 7,71 (2, d, 8), 7,46 (2, s), 7,38 (2, d, 8), 6,14 (1, s), 2,46 (3, s), 2,20 (6, s)
40	$\delta = 9,48$ (1, bs), 9,35 (1, bs), 8,11 (1, bs), 7,71 (2, d, 8), 7,45 (2, s), 7,39 (2, d, 8), 7,34 (2, d, 9), 6,92 (2, d, 9), 6,14 (1, s), 5,25 (2, s), 3,71 (3,s), 2,46 (3, s), 2,18 (6, s)
58	$\delta = 12,65$ (1, bs), 9,42 (1, bs), 9,26 (1, bs), 7,96 (1, bs), 7,67 (2, d, 8), 7,42 (2, s), 7,35 (2, d, 8), 6,03 (1, s), 2,90 (2, q, 8), 2,20 (6, s), 1,12 (3, t, 8)
57	$\delta = 9,56$ (1, bs), 9,34 (1, bs), 7,97 (1, bs), 7,67 (2, d, 8), 7,47 (2, s), 7,33 (2, d, 8), 6,15 (1, s), 3,70 (3, s), 2,47 (3, s), 2,19 (6, s)
59	$\delta = 9,59$ (1, bs), 9,34 (1, bs), 7,97 (1, bs), 7,64 (2, d, 8), 7,43 (2, s), 7,31 (2, d, 8), 6,03 (1, s), 3,70 (3, s), 2,91 (2, q, 8), 2,19 (6, s), 1,12 (3, t, 8)
65	$\delta = 12,64$ (1, bs), 9,43 (1, bs), 9,20 (1, bs), 7,96 (1, bs), 7,67 (2, d, 8), 7,36 (2, d, 8), 7,10 (2, s), 2,37 (3, s), 2,19 (6, s), 1,89 (3, s)
66	$\delta = 9,59$ (1, bs), 9,28 (1, bs), 7,97 (1, bs), 7,64 (2, d, 8), 7,32 (2, d, 8), 7,11 (2, s), 3,70 (3, s), 2,38 (3, s), 2,18 (6, s), 1,88 (3, s)
68	$\delta = 9,22$ (2, bs), 7,92 (1, s), 7,45-7,70 (9, m), 7,01 (1, d, 16), 3,69 (3, s), 2,18 (6, s)
60	$\delta = 9,67$ (1, bs), 9,52 (1, bs), 8,08 (1, bs), 7,67 (2, d, 8), 7,44 (2, s), 7,33 (2, d, 8), 6,04 (1, s), 5,37 (2, s), 2,91 (2, q, 8), 2,20 (6, s), 1,12 (3, t, 8)
1	$\delta = 9,81$ (H, bs), 8,66 (H, s), 7,57 (2H, d, 8), 7,54 (2H, s), 7,43-7,50 (H, m), 7,36 (2H, d, 8), 7,20 (2H, d, 8), 7,16 (H, d, 16), 6,90 (2H, d, 8), 5,57 (2H, s), 3,71 (3H, s), 3,57 & 3,45 (2H, dq, 7), 3,15 & 2,93 (3H, ds), 1,89 (6H, s), 1,17 & 1,07 (3H, dt, 7)
2	$\delta = 9,50$ (H, bs), 9,07 (H, bs), 8,08 (H, bs), 7,70 (2H, d, 9), 7,65 (H, d, 17), 7,40 (2H, d, 9), 7,31 (2H, d, 8), 7,30

## ES 2 361 835 T3

Comp. n°	Resultados NMR
	(H, s), 7,20 (H, s), 6,91 (2H, d, 8), 6,55 (H, d, 17), 5,25 (2H, s), 3,71 (6H, s), 2,18 (3H, s)
3	$\delta = 9,52$ (H, bs), 9,40 (H, bs), 8,12 (H, bs), 7,60-7,80 (3H, m), 7,48 (2H, s), 7,30-7,43 (4H, m), 6,93 (2H, d, 8), 6,47 (H, d, 17), 5,26 (2H, s), 3,71 (3H, s), 2,17 (6H, s)
4	(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta = 8,08$ (H, s), 7,51 (2H, d, 9), 7,39 (H, d, 17), 7,35 (2H, d, 9), 7,24 (2H, s), 7,20 (H, bs), 7,14 (2H, d, 9), 6,87 (2H, d, 9), 5,89 (H, d, 17), 5,51 (2H, s), 3,79 (3H, s), 1,97 (6H, s)
5	$\delta = 13,15$ (H, bs), 9,86 (H, s), 8,23 (H, s), 7,59 (2H, s), 7,58 (2H, d, 8), 7,41-7,53 (H, m), 7,37 (2H, d, 8), 7,18 (H, d, 15), 3,59 & 3,42 (2H, dq, 7), 3,16 & 2,93 (3H, ds), 2,11 (6H, s), 1,18 & 1,08 (3H, dt, 7)
6	$\delta = 12,61$ (H, bs), 9,42 (H, bs), 8,95 (H, bs), 7,95 (H, bs), 7,71 (2H, d, 9), 7,65 (H, d, 17), 7,39 (2H, d, 9), 7,30 (H, s), 7,21 (H, s), 6,55 (H, d, 17), 3,73 (3H, s), 2,19 (3H, s)
7	(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta = 7,79$ (1, s), 7,35-7,50 (4, m), 7,31 (2, d, 9), 7,17 (1, bs), 6,97 (2, s), 6,91 (2, d, 9), 5,27 (2, s), 3,81 (3, s), 2,38 (3, s), 2,13 (6, s),
8	$\delta = 9,47$ (1, bs), 9,17 (1, bs), 8,10 (1, bs), 7,72' (2, d, 8), 7,30-7,45 (4, m), 6,90-7,00 (4, m), 5,25 (2, s), 3,72 (3, s), 2,31 (3, s), 2,10 (6, s)
9	(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta = 7,59$ (1, bs), 7,52 (2, d, 8), 7,35 (2, d, 8), 7,27 (2, d, 9), 7,16 (2, s), 7,03 (1, bs), 6,93 (1, bs), 6,88 (2, d, 9), 5,21 (2, s), 3,79 (3, s), 2,25 (6, s), 1,38 (9, s)
10	(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta = 7,55-7,65$ (3, m), 7,42 (2, d, 8), 7,26 (2, d, 9), 7,08 (1, bs), 6,89 (2, d, 9), 6,81 (1, bs), 6,25 (2, s), 5,21 (2, s), 3,89 (3, s), 3,80 (3, s), 3,76 (6, s)
11	(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta = 7,83$ (1, s), 7,45-7,55 (6, m), 7,32 (2, d, 9), 7,10 (1, bs), 6,92 (2, d, 9), 5,30 (2, s), 3,81 (3, s), 2,20 (6, s)
12	(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta = 7,50-7,65$ (3, m), 7,40-7,50 (4, m), 7,20-7,35 (3, m), 7,06 (1, bs), 6,94 (2, d, 9), 5,25 (2, s), 3,81 (3, s), 2,29 (6, s)
13	(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta = 8,19$ (1, bs), 7,82 (1, s), 7,54 (2, d, 8), 7,41 (2, d, 8), 7,20-7,30 (3, m), 7,04 (2, s), 6,88 (2, d, 9), 5,21 (2, s), 3,79 (3, s), 2,97 (2, t, 6), 2,69 (2, t, 6), 2,16 (6, s)
14	$\delta = 9,59$ (1, bs), 9,54 (1, bs), 8,12 (1, bs), 7,60-7,80 (5, m), 7,30-7,45 (4, m), 6,92 (2, d, 9), 6,59 (1, d, 17), 5,26 (2, s), 3,71 (3, s), 2,23 (3, s)
15	(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta = 7,68$ (1, d, 15), 7,64 (1, s), 7,56 (2, d, 8), 7,39 (2, d, 8), 7,35 (2, s), 7,31 (2, d, 9), 7,08 (2, bs), 6,85-6,95 (3, m), 5,24 (2, s), 3,81 (3, s), 3,22 (3, s), 3,10 (3, s), 2,28 (6, s)
16	(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta = 7,81$ (1, s), 7,74 (1, d, 17), 7,40-7,50 (4, m), 7,27-7,35 (4, m), 7,16 (1, bs), 6,92 (2, d, 9), 6,85 (1, d, 17), 5,28 (2, s), 3,81 (3, s), 3,76 (8, bs), 2,18 (6, s)
17	$\delta = 9,58$ (1, bs), 7,95 (2, d, 8), 7,40-7,65 (6, m), 7,29 (1, d, 17), 7,12 (2, d, 9), 6,96 (2, d, 9), 5,28 (1, s), 5,02 (2, s), 3,79 (3, s), 3,50-3,78 (8, m), 2,31 (6, s)
18	$\delta = 9,44$ (1, bs), 8,36 (1, s), 7,88 (1, bs), 7,53 (2, d, 8), 7,28 (2, d, 8), 7,11 (2, d, 9), 6,92 (2, d, 9), 6,74 (2, s), 5,70 (2, s), 4,06 (2, q, 7), 3,71 (3, s), 1,89 (6, s), 1,36 (3, t, 7)
19	(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta = 7,99$ (1, bs), 7,54 (2, d, 8), 7,45 (1, d, 17), 7,30-7,40 (4, m), 7,13 (1, bs), 6,87 (2, d, 9), 6,78 (2, s),

## ES 2 361 835 T3

Comp. n°	Resultados NMR
	5,94 (1, d, 17), 5,50 (2, s), 3,80 (3, s), 3,77 (6, s)
20	$\delta$ = 9,83 (1, bs), 8,68 (1, s), 7,61 (2, d, 8), 7,51 (1, bs), 7,35-7,50 (5, m), 7,21 (2, d, 9), 7,11 (1, bs), 6,91 (2, d, 9), 6,62 (1, d, 17), 5,58 (2, s), 3,71 (3, s), 1,89 (6, s)
21	(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ = 8,07 (1, s), 7,68 (1, d, 17), 7,46 (2, d, 8), 7,30-7,36 (4, m), 7,24 (1, bs), 7,16 (2, d, 9), 6,85-6,95 (3, m), 5,52 (2, s), 3,80 (3, s), 3,23 (3, s), 3,10 (3, s), 1,98 (6, s)
23	$\delta$ = 9,85 (1, bs), 8,20 (1, bs), 7,62 (2, d, 8), 7,42 (2, d, 8), 7,03 (2, s), 2,34 (3, s), 2,04 (6, s)
24	$\delta$ = 12,64 (1, bs), 9,39 (1, bs), 9,07 (1, bs), 7,96 (1, bs), 7,72 (2, d, 8), 7,38 (2, d, 8), 6,98 (2, s), 2,31 (3, s), 2,12 (6, s)
25	$\delta$ = 12,65 (1, bs), 9,43 (1, bs), 9,04 (1, bs), 8,03 (1, s), 7,73 (2, d, 8), 7,39 (2, d, 8), 6,77 (2, s), 3,79 (3, s), 2,14 (6, s)
26	$\delta$ = 12,50 (1, bs), 9,39 (1, bs), 8,37 (1, bs), 7,93 (1, bs), 7,76 (2, d, 8), 7,43 (2, d, 8), 6,38 (2, s), 3,86 (3, s), 3,69 (6, s)
27	$\delta$ = 12,64 (1, bs), 9,42 (1, bs), 9,09 (1, bs), 7,97 (1, bs), 7,69 (2, d, 8), 7,35 (2, d, 8), 7,18 (2, s), 2,15 (6, s), 1,34 (9, s)
28	$\delta$ = 13,24 (1, bs), 9,90 (1, bs), 8,27 (1, s), 7,80 (2, s), 7,60 (2, d, 8), 7,48 (2, d, 8), 2,14 (6, s)
29	$\delta$ = 12,73 (1, bs), 9,47 (2, bs), 8,01 (1, s), 7,65-7,75 (4, m), 7,44 (2, d, 8), 2,21 (6, s)
30	$\delta$ = 12,73 (1, bs), 9,41 (1, bs), 9,02 (1, bs), 8,03 (1, bs), 7,69 (2, d, 8), 7,36 (2, d, 8), 6,73 (2, s), 4,06 (2, q, 7), 2,12 (6, s), 1,36 (3, t, 7)
31	$\delta$ = 12,61 (1, bs), 9,40 (1, bs), 9,06 (1, bs), 7,95 (1, bs), 7,69 (2, d, 8), 7,39 (2, d, 8), 6,90 (2, s), 5,20 (2, s), 2,16 (6, s)
32	$\delta$ = 12,65 (1, bs), 9,42 (1, bs), 9,12 (1, bs), 7,97 (1, s), 7,71 (2, d, 8), 7,41 (2, d, 8), 7,10 (2, s), 2,88 (4, s), 2,15 (6, s)
33	$\delta$ = 13,21 (1, bs), 9,88 (1, bs), 8,25 (1, s), 7,70 (1, d, 17), 7,60 (2, d, 9), 7,56 (2, s), 7,42 (2, d, 9), 6,49 (1, d, 17), 2,11 (6, s)
34	$\delta$ = 12,66 (1, bs), 9,42 (1, bs), 9,28 (1, bs), 7,96 (1, s), 7,60-7,75 (3, m), 7,47 (2, s), 7,37 (2, d, 9), 6,46 (1, d, 17), 2,18 (6, s)
35	$\delta$ = 13,15 (1, bs), 9,88 (1, bs), 8,24 (1, bs), 7,71 (1, d, 17), 7,62 (2, d, 8), 7,45 (2, d, 8), 7,23 (2, s), 6,66 (1, d, 17), 3,75 (6, s)
36	$\delta$ = 13,10 (1, bs), 9,84 (1, bs), 8,22 (1, s), 7,30-7,80 (8, m), 7,12 (1, bs), 6,65 (1, d, 17), 2,11 (6, s)
37	$\delta$ = 12,64 (1, bs), 9,41 (1, bs), 9,23 (1, bs), 7,96 (1, s), 7,69 (2, d, 8), 7,51 (2, s), 7,46 (1, d, 15), 7,35 (2, d, 8), 7,20 (1, d, 15), 3,19 (3, s), 2,95 (3, s), 2,19 (6, s)
38	$\delta$ = 12,64 (1, bs), 9,42 (1, bs), 9,23 (1, bs), 7,96 (1, bs), 7,67 (2, d, 8), 7,40-7,60 (3, m), 7,34 (2, d, 8), 7,26 (1, d, 15), 3,50-3,78 (8, m), 2,18 (6, s)

Comp. n°	Resultados NMR
39	$\delta = 13,19$ (1, bs), $9,89$ (1, bs), $8,25$ (1, s), $7,45-7,65$ (5, m), $7,39$ (2, d, 9), $7,29$ (1, d, 17), $3,60-3,80$ (8, m), $2,11$ (6, s)

#### D. Ejemplo farmacológico

5 La actividad farmacológica *in vitro* de los presentes compuestos se examinó utilizando uno de los métodos de ensayo rápidos, sensibles y automáticos siguientes.

#### Método A

10 Una línea de células T4 transformada por HIV-1, MT-4, que se había demostrado previamente (Koyanagi et al., *Int. J. Cancer*, **36**, 445-451, 1985) que es altamente sensible y permisiva para la infección de HIV, sirvió como la línea de células diana. La inhibición del efecto citopático inducido por HIV se utilizó como el punto final. La viabilidad de las células tanto infectadas por HIV como falsamente infectadas se evaluó espectrofotométricamente por la reducción *in situ* de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT). La concentración citotóxica al 50% (CC<sub>50</sub> en M) se definió como la concentración del compuesto que reducía la absorbancia de la muestra de control falsamente infectada en un 50%. La protección porcentual alcanzada por el compuesto en las células infectadas por HIV se calculó por la fórmula siguiente:

$$\frac{(OD_T)_{HIV} - (OD_C)_{HIV}}{(OD_{FALSO})_{MOCK} - (OD_C)_F} \text{ expresada en } \%, \quad n \%$$

20 en donde (OD<sub>T</sub>)<sub>HIV</sub> es la densidad óptica medida con una concentración dada del compuesto de test en las células infectadas por HIV; (OD<sub>C</sub>)<sub>HIV</sub> es la densidad óptica medida para las células de control sin tratar infectadas por HIV; (OD<sub>FALSO</sub>)<sub>MOCK</sub> es la densidad óptica medida para las células de control sin tratar falsamente infectadas; todos los valores de densidad óptica se determinaron a 540 nm. La dosis que alcanzaba 50% de protección de acuerdo con la fórmula anterior se definió como la concentración eficaz al 50% (EC<sub>50</sub> en M). La relación de CC<sub>50</sub> a CE<sub>50</sub> se definió como el índice de selectividad (SI).

25

#### Método B

30 Una línea de células T4 transformadas por HIV-1, MT-4, que se había demostrado previamente (Koyanagi et al., *Int. J. Cancer*, **36**, 445-451, 1985) que es altamente sensible y permisiva para la infección de HIV, sirvió como la línea de células diana. En estas células, modificadas genéticamente con GFP (y un promotor específico de HIV), se midió fluorométricamente la infección progresiva de HIV. La citotoxicidad se mide en las mismas células, pero modificadas genéticamente con GFP bajo un promotor constitutivo. La infección (o la inhibición de la misma) de las células infectadas por HIV y la fluorescencia de las células falsamente infectadas se evalúa por la señal de GFP fluorescente generada por las dos líneas de células arriba mencionadas.

35

La concentración eficaz al 50% ( $CE_{50}$  en  $\mu\text{M}$ ) se definió como la concentración de compuesto que reducía la fluorescencia de las células infectadas por HIV en un 50%. La concentración citotóxica al 50% ( $CC_{50}$  en  $\mu\text{M}$ ) se definió como la concentración de compuesto que reducía la fluorescencia de las células falsamente infectadas en un 50%. La relación de  $CC_{50}$  a  $CE_{50}$  se definió como el índice de selectividad (SI).

5

Se demostró que los compuestos de fórmula (I) inhiben eficazmente HIV-1. Valores particulares de  $CE_{50}$ ,  $CC_{50}$  y SI se enumeran a continuación en la Tabla 6.

1.0

La Tabla 6 enumera los valores  $pCE_{50}$  ( $-\log CE_{50}$ ),  $pCC_{50}$  ( $-\log CC_{50}$ ) y  $pIS$  ( $pCC_{50} - pCE_{50}$ ) para los compuestos de fórmula (I). por ejemplo, un compuesto con un valor  $CE_{50}$  de  $10^{-9}$  M, es decir  $pCE_{50} = 9$ , un valor  $CC_{50}$  de  $10^{-5}$  M, es decir  $pCC_{50} = 5$ , tiene un SI de  $10^{-5} \text{ M}/10^{-9} \text{ M} = 10.000$ , es decir un  $pIS$  de  $5 - 9 = -4$ .

Tabla 6

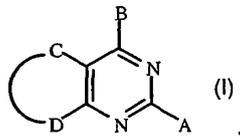
Comp. nº	$pCE_{50}$ (M)	$pCC_{50}$	$pIS$	Método
25	8,5	<4,5	<-4	A
23	8,2	<4,6	<-3,6	A
28	9,0	<4,6	< -4,4	A
24	8,4	4,3	-4,1	A
21	8,4	4,8	-3,6	B
4	8,4	5,0	-3,4	B
20	8,4	5,2	-3,2	B
33	8,5	5,0	-3,5	B
13	8,2	5,2	-3,1	B
32	8,3	4,8	-3,5	B
26	9,3	5,0	-4,3	B
19	9,2	<4,6	<-4,6	B
3	8,5	5,9	-2,6	B
34	8,5	4,8	-3,7	B
35	8,4	4,9	-3,5	B
29	8,7	4,9	-3,8	B
37	8,1	5,4	-2,7	B
30	8,8	4,8	-4,0	B
1	8,4	<4,6	<-3,8	B
2	9,0	5,3	-3,7	B
5	8,5	5,3	-3,2	B

## ES 2 361 835 T3

Comp. nº	pCE <sub>50</sub> (M)	pCC <sub>50</sub>	pIS	Método
6	9,0	6,1	-2,9	B
31	9,3	<4,6	<-4,7	B
14	8,3	5,5	-2,8	B
54	8,7	5,5	3,2	B
55	8,6	5,6	3,0	B
45	9,2	<4,6	>4,6	B
46	9,4	<4,6	>4,8	B
72	8,5	<4,6	>3,9	B
64	9,3	<4,6	>4,7	B
53	8,7	6,1	2,6	B
42	8,0	<4,6	>3,4	B
62	8,6	<4,6	>4,0	B
43	8,0	<4,6	>3,4	B
52	9,3	5,7	3,6	B
48	9,2	<4,6	>4,6	B
50	9,2	5,8	3,4	B
63	8,4	5,1	3,3	B
49	9,0	5,5	3,5	B
44	8,0	4,7	3,3	B
57	9,0	<4,6	>4,4	B
59	8,5	<4,6	>3,9	B
56	8,4	<4,6	>3,8	B
58	8,3	5,1	3,2	B
65	8,1	5,0	3,1	B
60	8,6	5,0	3,6	B
68	8,0	<4,6	>3,4	B
73	8,3	<4,6	>3,7	B

REIVINDICACIONES

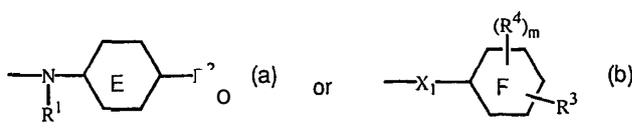
1. Uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de infección por HIV en donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula



5

un *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isómera de la misma, en donde

A y B representan cada uno un radical de fórmula

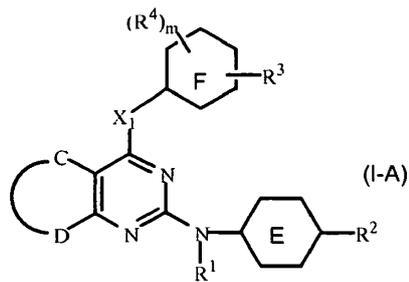


en donde

- 10 el anillo E representa fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo;  
 el anillo F representa fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo;
- $R^1$  representa hidrógeno; arilo; formilo;  $C_{1-6}$ alquilcarbonilo;  $C_{1-6}$ alquiloxycarbonilo;  $C_{1-6}$ alquilo sustituido opcionalmente con formilo,  $C_{1-6}$ alquilcarbonilo,  $C_{1-6}$ alquiloxycarbonilo,  $C_{1-6}$ alquilcarbonilo; o  $C_{1-6}$ alquiloxi- $C_{1-6}$ alquilcarbonilo sustituido con  $C_{1-6}$ alquiloxycarbonilo;
- 15  $R^2$  representa ciano; aminocarbonilo; mono- o di( $C_{1-4}$ alquil)aminocarbonilo;  $C_{1-6}$ alquilo sustituido opcionalmente con ciano, aminocarbonilo o mono- o di( $C_{1-4}$ alquil)aminocarbonilo;  $C_{2-6}$ alquenilo sustituido con ciano, aminocarbonilo o mono- o di( $C_{1-4}$ alquil)aminocarbonilo; o  $C_{2-6}$ alquinilo sustituido con ciano, aminocarbonilo o mono- o di( $C_{1-4}$ alquil)aminocarbonilo;
- $X_1$  representa  $-NR^5-$ ;  $-NH-NH-$ ;  $-N=N-$ ;  $-O-$ ;  $-C(=O)-$ ;  $-C_{1-4}$ alcanodiilo-;  $-CHOH-$ ;  $-S-$ ;  $-S(=O)_p-$ ;  $-X_2-C_{1-4}$ alcanodiilo-;  $-C_{1-4}$ alcanodiil- $X_2-$ ; o  $-C_{1-4}$ alcanodiil- $X_2-C_{1-4}$ alcanodiilo-;
- 20  $X_2$  representa  $-NR^5-$ ;  $-NH-NH-$ ;  $-N=N-$ ;  $-O-$ ;  $-C(=O)-$ ;  $-CHOH-$ ;  $-S-$ ; o  $-S(=O)_p-$ ;
- $m$  representa un número entero de valor 1, 2, 3 ó 4;
- $R^3$  representa ciano; aminocarbonilo; amino; halo;  $NHR^{13}$ ,  $NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(=O)-NHR^{13}$ ,  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ,  $-C(=O)-R^{15}$ ,  $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$ ;  $C_{1-6}$ alquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de  $R^{3a}$ ;  $C_{1-6}$ alquiloxi sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de  $R^{3a}$ ;  $C_{1-6}$ alquiloxi- $C_{1-6}$ alquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de  $R^{3a}$ ;  $C_{2-6}$ alquenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de  $R^{3a}$ ;  $C_{2-6}$ alquinilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de  $R^{3a}$ ;  $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ alquilo;  $R^7$  o  $-X_3-R^7$ ;
- 25  $R^{3a}$  representa halo, ciano, hidroxilo,  $NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ,  $-C(=O)-C_{1-6}$ alquilo,  $-C(=O)-O-C_{1-6}$ alquilo,  $-C(=O)-polihaloC_{1-6}$ alquilo,  $-C(=O)-O-polihaloC_{1-6}$ alquilo o  $R^7$ ;
- $X_3$  representa  $-NR^5-$ ;  $-NH-NH-$ ;  $-N=N-$ ;  $-O-$ ;  $-C(=O)-$ ;  $-S-$ ;  $-S(=O)_p-$ ;  $-X_{4a}-C_{1-4}$ alcanodiilo-;  $-C_{1-4}$ alcanodiil- $X_{4b}-$ ;  $-C_{1-4}$ alcanodiil- $X_{4a}-C_{1-4}$ alcanodiilo-; o  $-C(=N-OR^8)-C_{1-4}$ alcanodiilo-;
- $X_{4a}$  representa  $-NR^5-$ ;  $-NH-NH-$ ;  $-N=N-$ ;  $-C(=O)-$ ;  $-S-$ ; o  $-S(=O)_p-$ ;
- 30  $X_{4b}$  representa  $-NH-NH-$ ;  $-N=N-$ ;  $-O-$ ;  $-C(=O)-$ ;  $-S-$ ; o  $-S(=O)_p-$ ;
- cada  $R^4$  representa independientemente hidroxilo; halo;  $C_{1-6}$ alquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de  $R^{4a}$ ;  $C_{2-6}$ alquenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de  $R^{4a}$ ;  $C_{2-6}$ alquinilo sustituido opcionalmente con uno o

- más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>4a</sup>; C<sub>3-7</sub>cicloalquilo; C<sub>1-6</sub>alquiloxi; C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilo; C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo; carboxilo; formilo; ciano; nitro; amino; mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino; polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo; polihaloC<sub>1-6</sub>alquiloxi; polihaloC<sub>1-6</sub>alquiltio; -S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>; -NH-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>; -C(=O)R<sup>6</sup>; -NHC(=O)H; -C(=O)NHNH<sub>2</sub>; NHC(=O)R<sup>6</sup>; C(=NH)R<sup>6</sup>; o R<sup>7</sup>;
- 5 R<sup>4a</sup> representa halo, ciano, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; hidroxilo o -C(=O)R<sup>6</sup>;
- R<sup>5</sup> representa hidrógeno; arilo; formilo; C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo; C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilo; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con formilo, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilo o C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo; o C<sub>1-6</sub>alquiloxiC<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo sustituido con C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilo;
- R<sup>6</sup> representa C<sub>1-6</sub>alquilo, amino, mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino o polihaloC<sub>1-4</sub>alquilo;
- 10 R<sup>7</sup> representa un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado; un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico parcialmente saturado; un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático; un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado; un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico parcialmente saturado; o un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático; en donde cada uno de dichos sistemas de anillos carbocíclicos o heterocíclicos puede, siempre que sea posible, estar sustituido opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco
- 15 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, mercapto, C<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxiloC<sub>1-6</sub>alquilo, aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, formilo, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo, C<sub>3-7</sub>cicloalquilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxi, C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilo, C<sub>1-6</sub>alquiltio, ciano, nitro, polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo, polihaloC<sub>1-6</sub>alquiloxi, aminocarbonilo, -CH(=N-O-R<sup>8</sup>), R<sup>7a</sup>, -X<sub>3</sub>-R<sup>7a</sup> o R<sup>7a</sup>-C<sub>1-4</sub>alcanodiílo-;
- R<sup>7a</sup> representa un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado; un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico parcialmente saturado; un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático; un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado; un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico parcialmente saturado; o un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático; en donde cada uno de dichos sistemas de anillos carbocíclicos o heterocíclicos pueden estar sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, mercapto, C<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxiloC<sub>1-6</sub>alquilo, aminoC<sub>1-6</sub>alquilo,
- 20 mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, formilo, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo, C<sub>3-7</sub>cicloalquilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxi, C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilo, C<sub>1-6</sub>alquiltio, ciano, nitro, polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo, polihaloC<sub>1-6</sub>alquiloxi, aminocarbonilo, -CH(=N-O-R<sup>8</sup>);
- R<sup>8</sup> representa hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquilo sustituido opcionalmente con arilo, o arilo;
- R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno; hidroxilo; C<sub>1-6</sub>alquilo; C<sub>1-6</sub>alquiloxi; C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo; C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilo; amino; mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)amino; mono- o di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminocarbonilo; -CH(=NR<sup>11</sup>) o R<sup>7</sup>, en donde cada uno de los grupos C<sub>1-6</sub>alquilo arriba mencionados puede opcionalmente y en cada caso individualmente estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxi, hidroxiloC<sub>1-6</sub>alquiloxi, carboxilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxicarbonilo, ciano, amino, imino, mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino, polihaloC<sub>1-4</sub>alquilo, polihaloC<sub>1-4</sub>alquiloxi, polihaloC<sub>1-4</sub>alquiltio, -S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, -NH-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, -C(=O)R<sup>6</sup>, -
- 25 NHC(=O)H, -C(=O)NHNH<sub>2</sub>, -NHC(=O)R<sup>6</sup>, -C(=NH)R<sup>6</sup>, o R<sup>7</sup>; o
- R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> pueden considerarse juntos para formar un radical bivalente de fórmula
- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (d-1);
- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (d-2);
- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (d-3);
- 40 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (d-4);
- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NR<sup>12</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (d-5); o
- CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>- (d-6);

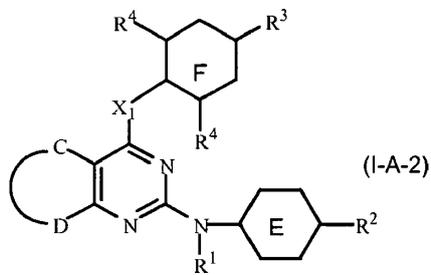
- R<sup>11</sup> representa ciano; C<sub>1-4</sub>alquilo sustituido opcionalmente con C<sub>1-4</sub>alquiloxi, ciano, amino, mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino o aminocarbonilo; C<sub>1-4</sub>alquilcarbonilo; C<sub>1-4</sub>alquilocarbonilo; aminocarbonilo; mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo;
- R<sup>12</sup> representa hidrógeno o C<sub>1-4</sub>alquilo;
- 5 R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> representan cada uno independientemente C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo; C<sub>1-6</sub>alquenilo sustituido opcionalmente con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo; C<sub>1-6</sub>alquinilo sustituido opcionalmente con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo;
- R<sup>15</sup> representa C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo;
- 10 R<sup>16</sup> representa C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo; o R<sup>7</sup>;
- C-D- representa un radical bivalente de fórmula
- $$\begin{array}{ll} -\text{N}=\text{CH}-\text{NR}^{17}- & (\text{c-1}); \text{ o} \\ -\text{NR}^{17}-\text{CH}=\text{N}- & (\text{c-2}); \end{array}$$
- 15 R<sup>17</sup> representa hidrógeno; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con hidroxilo, ciano, aminocarbonilo, mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo, C<sub>1-4</sub>alquilocarbonilo o arilo;
- p representa un número entero de valor uno o dos;
- arilo representa fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, mercapto, C<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxiloC<sub>1-6</sub>alquilo, aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, mono o
- 20 di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo, C<sub>3-7</sub>cicloalquilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxi, C<sub>1-6</sub>alquilocarbonilo, C<sub>1-6</sub>alquiltio, ciano, nitro, polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo, polihaloC<sub>1-6</sub>alquiloxi, aminocarbonilo, R<sup>7</sup> o -X<sub>3</sub>-R<sup>7</sup>;
- con la condición de que cuando A representa un radical de fórmula (a), entonces B representa un radical de fórmula (b), y cuando A representa un radical de fórmula (b), entonces B representa un radical de fórmula (A).
- 25 2. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 con la condición de que cuando R<sup>2</sup> representa aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo, entonces R<sup>3</sup> representa ciano; -C(=O)R<sup>15</sup>; -CH=N-NH-C(=O)-R<sup>16</sup>; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>3b</sup>; C<sub>1-6</sub>alquiloxi sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>3a</sup>; C<sub>1-6</sub>alquiloxiC<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>3a</sup>; C<sub>2-6</sub>alquenilo sustituido
- 30 opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>3a</sup>; C<sub>2-6</sub>alquinilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de R<sup>3a</sup>; -C(=N-O-R<sup>8</sup>)-C<sub>1-4</sub>alquilo; R<sup>7</sup> o -X<sub>3</sub>-R<sup>7</sup>; representando R<sup>3b</sup> ciano, hidroxilo, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>alquilo, -C(=O)-polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo, -C(=O)-O-polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo o R<sup>7</sup>.
- 35 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el cual el compuesto tiene la fórmula



un *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isómera de la misma,

en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , el anillo E, el anillo F, C, D y m son como se define en la reivindicación 1.

- 5 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el compuesto de fórmula (I-A) tiene la fórmula

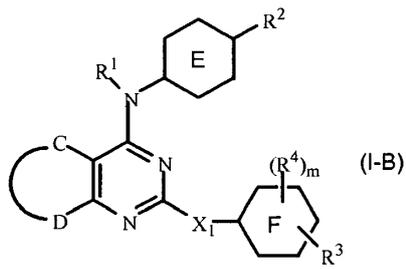


un *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isómera de la misma,

en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , el anillo E, el anillo F, C y D son como se define en la reivindicación 1.

10

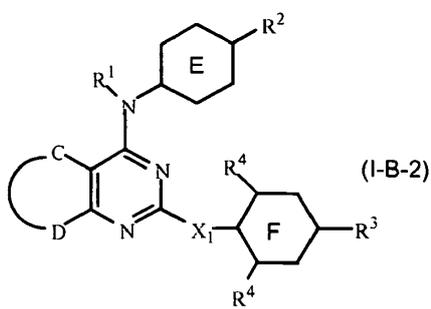
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto tiene la fórmula



un *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isómera de la misma,

- 15 en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , el anillo E, el anillo F, C, D y m son como se define en la reivindicación 1.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el compuesto de fórmula (I-B) tiene la fórmula



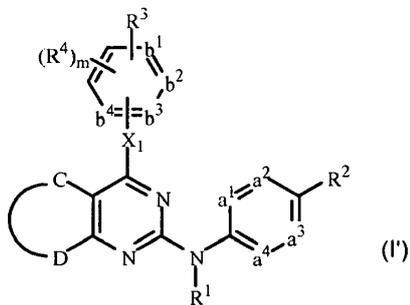
un *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isómera de la misma,

- 20 en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , el anillo E, el anillo F, C y D son como se define en la reivindicación 1.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6 en donde el anillo E es fenilo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7 en donde el anillo F es fenilo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto tiene la fórmula



un *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isómera de la misma, en donde

$-a^1=a^2-C(R^2)=a^3-a^4$  = representa un radical bivalente de fórmula

$-CH=CH-C(R^2)=CH-CH=$  (a-1);

$-N=CH-C(R^2)=CH-CH=$  (a-2);

$-CH=N-C(R^2)=CH-CH=$  (a-3);

$-N=CH-C(R^2)=N-CH=$  (a-4);

$-N=CH-C(R^2)=CH-N=$  (a-5);

$-CH=N-C(R^2)=N-CH=$  (a-6); o

$-N=N-C(R^2)=CH-CH=$  (a-7);

$-b^1=b^2-b^3=b^4$  - representa un radical bivalente de fórmula

$-CH=CH-CH=CH-$  (b-1);

$-N=CH-CH=CH-$  (b-2);

$-N=CH-N=CH-$  (b-3);

$-N=CH-CH=N-$  (b-4); o

$-N=N-CH=CH-$  (b-5);

$-C-D-$  representa un radical bivalente de fórmula

$-N=CH-NR^{17}-$  (c-1); o

$-NR^{17}-CH=N-$  (c-2);

*m* representa un número entero de valor 1, 2, 3 y en el caso en que  $-b^1=b^2-b^3=b^4$  - es (b-1),

entonces *m* puede ser también 4;

$R^1$  representa hidrógeno; arilo; formilo;  $C_{1-6}$ alquilcarbonilo;  $C_{1-6}$ alquiloxycarbonilo;  $C_{1-6}$ alquilo sustituido opcionalmente con formilo,  $C_{1-6}$ alquilcarbonilo,  $C_{1-6}$ alquiloxycarbonilo,  $C_{1-6}$ alquilcarboniloxi; o  $C_{1-6}$ alquiloxi- $C_{1-6}$ alquilcarbonilo, sustituido con  $C_{1-6}$ alquiloxycarbonilo;

$R^2$  representa ciano; aminocarbonilo; mono- o di( $C_{1-4}$ alquil)aminocarbonilo;  $C_{1-6}$ alquilo sustituido opcionalmente con ciano, aminocarbonilo o mono- o di( $C_{1-4}$ alquil)aminocarbonilo;  $C_{2-6}$ alqueno sustituido con ciano, aminocarbonilo o mono- o di( $C_{1-4}$ alquil)aminocarbonilo; o  $C_{2-6}$ alquino sustituido con ciano, aminocarbonilo o mono- o di( $C_{1-4}$ alquil)aminocarbonilo;

$X_1$  representa  $-NR^5-$ ,  $-NH-NH-$ ,  $-N=N-$ ,  $-O-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $C_{1-4}$ alcanodiilo,  $-CHOH-$ ,  $-S-$ ,  $-S(=O)_p-$ ,  $-X_2-C_{1-4}$ alcanodiil- o  $-C_{1-4}$ alcanodiil- $X_2-$ ;

$X_2$  representa  $-NR^5-$ ,  $-NH-NH-$ ,  $-N=N-$ ,  $-O-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-CHOH-$ ,  $-S-$ ,  $-S(=O)_p-$ ;

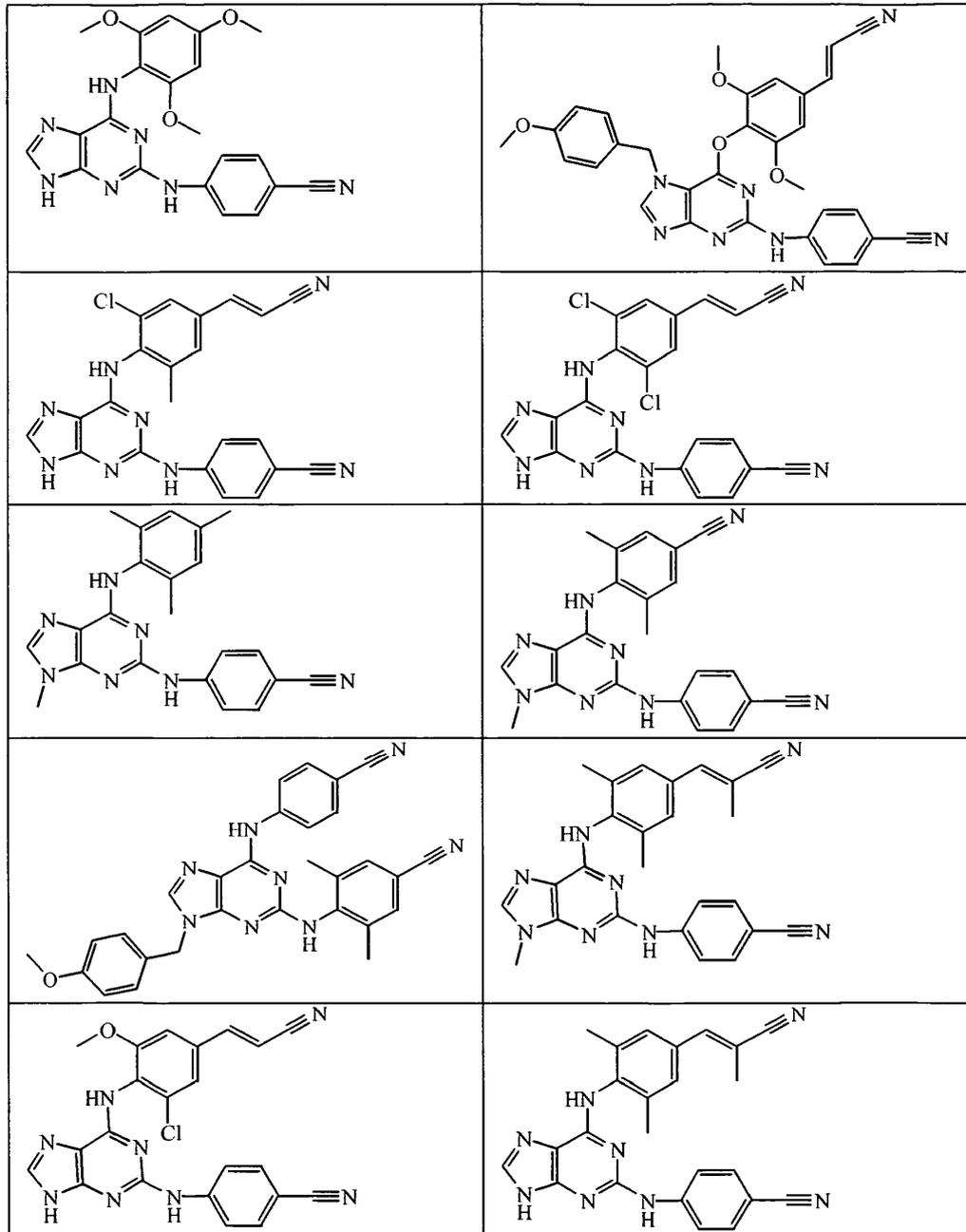
$R^3$  representa  $NHR^{13}$ ;  $NR^{13}R^{14}$ ;  $-C(=O)-NHR^{13}$ ;  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ;  $-C(=O)-R^{15}$ ;  $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$ ; ciano; halo;  $C_{1-6}$ alquilo; polihalo- $C_{1-6}$ alquilo;  $C_{1-6}$ alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno inde-

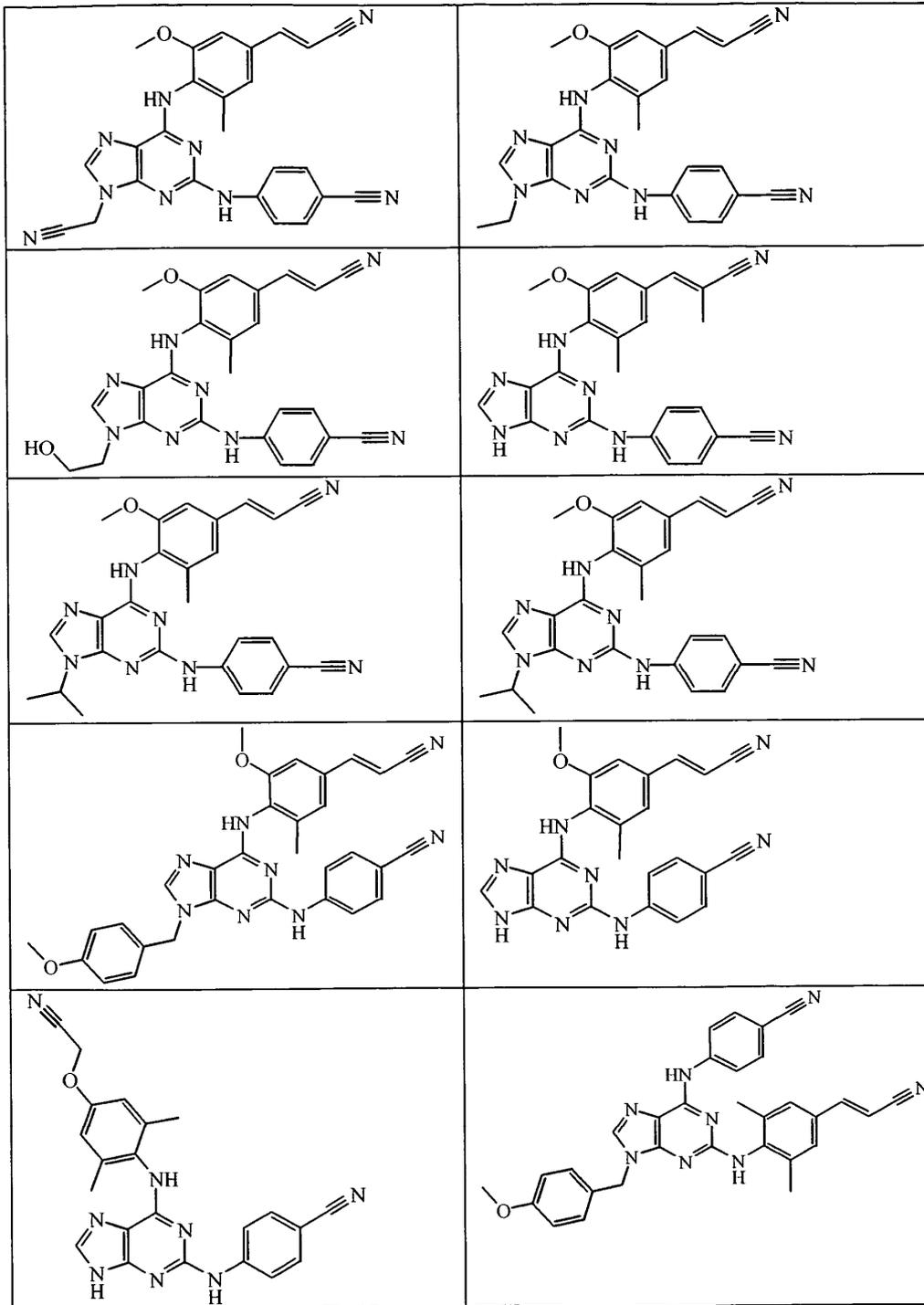


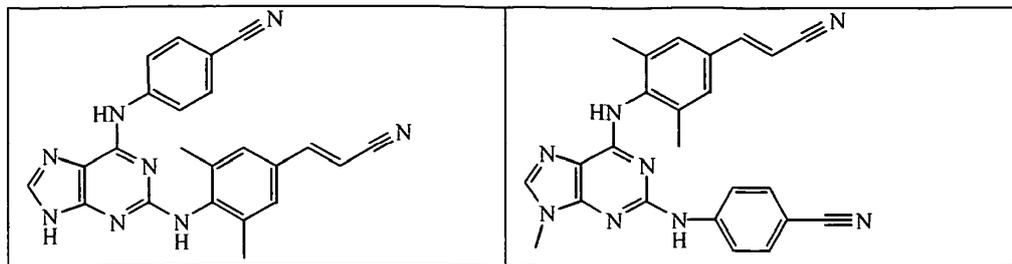
- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (d-1);
- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (d-2);
- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (d-3);
- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (d-4);
- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NR<sup>12</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (d-5); o
- CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>- (d-6);

- 5
- R<sup>11</sup> representa ciano; C<sub>1-4</sub>alquilo sustituido opcionalmente con C<sub>1-4</sub>alquiloxi, ciano, amino, mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)amino o aminocarbonilo; C<sub>1-4</sub>alquilcarbonilo; C<sub>1-4</sub>alquilocarbonilo; aminocarbonilo; mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo;
- 10 R<sup>12</sup> representa hidrógeno o C<sub>1-4</sub>alquilo;
- R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> representan cada uno independientemente C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo; C<sub>2-6</sub>alquenilo sustituido opcionalmente con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo; C<sub>2-6</sub>alquinilo sustituido opcionalmente con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo;
- 15 R<sup>15</sup> representa C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo;
- R<sup>16</sup> representa C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo; o R<sup>7</sup>;
- R<sup>17</sup> representa hidrógeno; C<sub>1-6</sub>alquilo; o C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido con arilo;
- p es 1 ó 2;
- 20 arilo representa fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, mercapto, C<sub>1-6</sub>alquilo, hidroxiloC<sub>1-6</sub>alquilo, aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, mono o di(C<sub>1-6</sub>alquil)aminoC<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>alquilcarbonilo, C<sub>3-7</sub>Cicloalquilo, C<sub>1-6</sub>alquiloxi, C<sub>1-6</sub>alquilocarbonilo, C<sub>1-6</sub>alquiltio, ciano, nitro, polihaloC<sub>1-6</sub>alquilo, polihaloC<sub>1-6</sub>alquiloxi, aminocarbonilo, R<sup>7</sup> o -X<sub>3</sub>-R<sup>7</sup>;
- 25 con la condición de que cuando R<sup>2</sup> representa aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo, entonces R<sup>3</sup> representa -C(=O)-R<sup>15</sup>; -CH=N-NH-C(=O)-R<sup>16</sup>; ciano; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de ciano, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>alquilo o R<sup>7</sup>; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido con hidroxilo y un segundo sustituyente seleccionado de ciano, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>alquilo o R<sup>7</sup>; C<sub>1-6</sub>alquiloxiC<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de ciano, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>alquilo o R<sup>7</sup>; C<sub>1-6</sub>alquiloxi sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de ciano, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>alquilo o R<sup>7</sup>; C<sub>2-6</sub>alquenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, ciano, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>alquilo o R<sup>7</sup>; C<sub>2-6</sub>alquinilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, ciano, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -C(=O)-C<sub>1-6</sub>alquilo o R<sup>7</sup>; -C(=N-O-R<sup>8</sup>)-C<sub>1-4</sub>alquilo; R<sup>7</sup> o -X<sub>3</sub>-R<sup>7</sup>.
- 30
- 35
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9 en donde R<sup>2</sup> representa ciano; aminocarbonilo; mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo; C<sub>2-6</sub>alquenilo sustituido con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo; o C<sub>2-6</sub>alquinilo sustituido con ciano, aminocarbonilo o mono- o di(C<sub>1-4</sub>alquil)aminocarbonilo.
- 40
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10 en donde R<sup>2</sup> representa ciano o aminocarbonilo.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11 en donde R<sup>3</sup> es ciano; aminocarbonilo; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con ciano o aminocarbonilo; C<sub>1-6</sub>alquiloxi sustituido opcionalmente con ciano o aminocarbonilo; C<sub>2-6</sub>alqueno sustituido con ciano o aminocarbonilo.
- 5 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9 en donde m es 2; R<sup>1</sup> representa hidrógeno; R<sup>2</sup> representa ciano, aminocarbonilo o C<sub>1-6</sub>alquilo; R<sup>3</sup> representa ciano; C<sub>1-6</sub>alquilo; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido con ciano; C<sub>1-6</sub>alquiloxi sustituido opcionalmente con ciano; C<sub>2-6</sub>alqueno sustituido con ciano o -C(=O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; cada R<sup>4</sup> representa independientemente halo, C<sub>1-6</sub>alquilo o C<sub>1-6</sub>alquiloxi; X<sub>1</sub> representa -NR<sup>5</sup>- o -O-; R<sup>5</sup> representa hidrógeno; R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, cada uno independientemente, son hidrógeno o C<sub>1-6</sub>alquilo; o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> pueden considerarse juntos para formar un radical bivalente de fórmula -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (d-3); R<sup>17</sup> es hidrógeno; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido opcionalmente con  
10 hidroxilo, ciano, aminocarbonilo, C<sub>1-4</sub>alquilocarbonilo o arilo; arilo es fenilo sustituido con C<sub>1-6</sub>alquiloxi.
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13 en donde R<sup>2</sup> es ciano.
15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en donde el compuesto se selecciona de  
15







un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isómera de la misma.

5

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 15 para uso como medicamento.

17. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 15.

10

18. Un producto que contiene (a) un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, y (b) otro compuesto antirretroviral, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una infección de HIV.

15

19. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y como ingredientes activos (a) un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, y (b) otro compuesto antirretroviral.