

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 752**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/14 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08862480 .4**
96 Fecha de presentación: **12.12.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2220091**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.08.2010**

54 Título: **Inhibidores de la transcriptasa inversa**

30 Prioridad:
14.12.2007 US 13983

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.10.2012

73 Titular/es:
ARDEA BIOSCIENCES, INC. (100.0%)
4939 DIRECTORS PLACE
SAN DIEGO, CA 92121, US

72 Inventor/es:
SHAGINIAN, ALEKSANDR;
OUK, SAMEDY;
VERNIER, JEAN-MICHEL y
PINKERTON, ANTHONY B.

74 Agente/Representante:
CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 389 752 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

Inhibidores de la transcriptasa inversa.

5 **Antecedentes de la invención**

En ciertos casos, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), particularmente las cepas del VIH tipo 1 (VIH-1) y tipo 2 (VIH-2) del virus, es el agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). En ciertos casos, los individuos infectados con VIH inicialmente son asintomáticos, pero después desarrollan el complejo relacionado con SIDA (CRS, caracterizado por síntomas tales como linfadenopatía generalizada persistente, fiebre y pérdida de peso) y eventualmente evolucionan hasta SIDA. En ciertos casos, la replicación del VIH por una célula hospedante requiere la integración del genoma vírico en el ADN de la célula hospedante. En ciertos casos, la transcripción del genoma de ARN vírico en el ADN de la célula hospedante requiere la enzima transcriptasa inversa (RT).

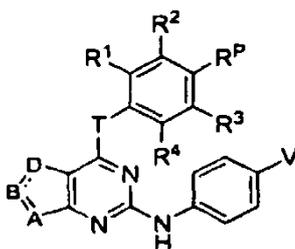
Los documentos WO 2005/028479, WO 2000/043394 y WO 2006/122003 se refieren a diversos compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno.

20 **Sumario de la invención**

Se describen en la presente memoria, en ciertas formas de realización, nuevos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, polimorfismos, tautómeros e isómeros. En algunas formas de realización, los compuestos descritos en la presente memoria se usan para inhibir transcriptasas inversas. En algunas formas de realización, los compuestos descritos en la presente memoria se usan para inhibir transcriptasas inversas del VIH. Además se describen en la presente memoria, en ciertas formas de realización, composiciones que comprenden los nuevos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, polimorfos, tautómeros e isómeros. Además se describen en la presente memoria, en ciertas formas de realización, métodos para inhibir transcriptasas inversas. En algunas formas de realización, los métodos descritos en la presente memoria se usan para inhibir transcriptasas inversas del VIH. Se describen en la presente memoria además, en ciertas formas de realización, métodos útiles en el tratamiento de enfermedades. En algunas formas de realización, los compuestos descritos son útiles en el tratamiento de enfermedades tales como infección vírica, particularmente infección con VIH.

En algunas formas de realización, un compuesto descrito en la presente memoria, y sus metabolitos, sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos farmacéuticamente aceptables, modulan la actividad de enzimas transcriptasas inversas; y, como tales, son útiles para tratar enfermedades o afecciones en las que la infección con un virus que comprende una enzima transcriptasa inversa contribuye a la patología y/o síntomas de una enfermedad o afección.

Se describen en la presente memoria compuestos de Fórmula I y sus sales, solvatos, polimorfos, ésteres, o tautómeros farmacéuticamente aceptables:



I

en la que

45 ---- representa un doble enlace entre A y B o B y D;
 A es -N=, -NZ- o -CZ=;
 B es -CY= o -N=;
 D es -N=, -NW- o -CW=;

50 con la condición de que al menos uno de A y D sea -N= o NZ o NW;

W, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente de entre H, F, Cl, Br, alquilo de C₁-C₆, alqueno de

C₂-C₆, O-alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, O-cicloalquilo de C₃-C₆, fenilo o bencilo, en los que el alquilo, alquenilo, cicloalquilo, fenilo y el resto fenilo del grupo bencilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de entre F, Cl, Br, I, OH, CF₃, alquilo de C₁-C₃ y O-alquilo de C₁-C₃;

5 V es H, F, Cl, CN, CF₃, SO₂CH₃, SO₂NH₂, SO₂NHCH₃, NH₂, NH(alquilo de C₁-C₆) o N(alquilo de C₁-C₆)₂;

T es NH, O o S;

R^P es arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; y

10 R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de entre H, F, Cl, Br, I, CFH₂, CF₂H, CF₃, CN, CH=CHCN, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, NH₂, NHR', NR'R'', OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'', SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR', S(O)₂NR'R'', arilo, heterociclilo, heteroarilo; en los que

15 R' es metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopropilmetilo;

20 R'' es metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopropilmetilo; o

R' y R'', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; y

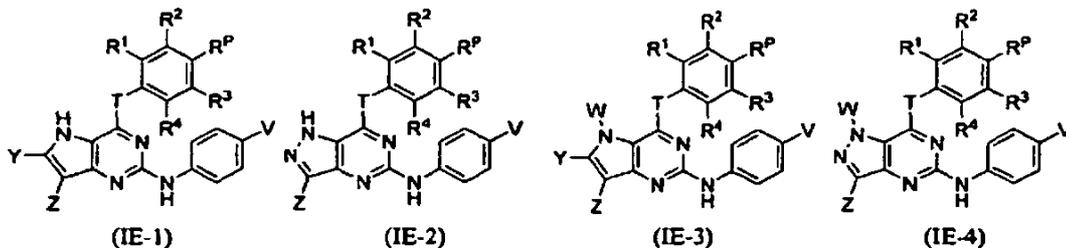
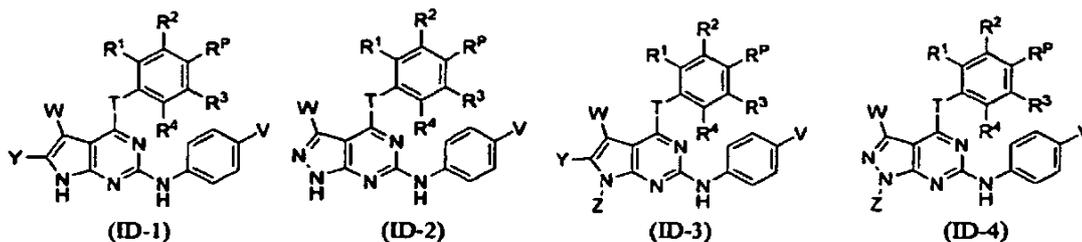
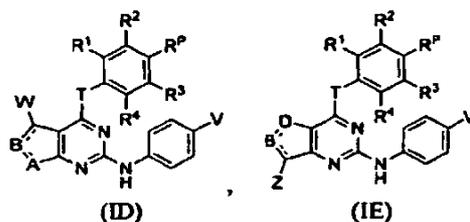
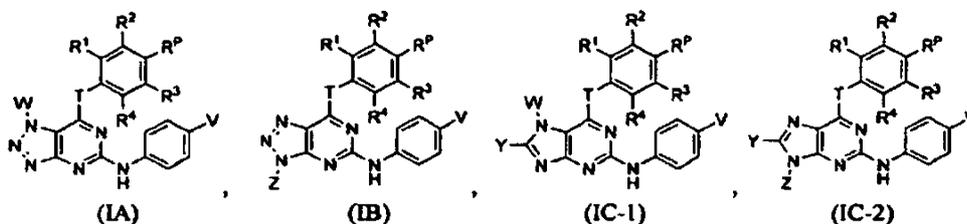
25 los restos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de entre F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CF₃, y O-alquilo de C₁-C₃.

En formas de realización posteriores o adicionales, un compuesto descrito en la presente memoria se proporciona como una sal farmacéuticamente aceptable. En formas de realización posteriores o adicionales, un compuesto descrito en la presente memoria se proporciona como un solvato. En formas de realización posteriores o adicionales, un compuesto descrito en la presente memoria se proporciona como un polimorfo farmacéuticamente aceptable. En formas de realización posteriores o adicionales, un compuesto descrito en la presente memoria se proporciona como un éster farmacéuticamente aceptable. En formas de realización posteriores o adicionales, un compuesto descrito en la presente memoria se proporciona como un tautómero farmacéuticamente aceptable.

35 En algunas formas de realización, A es -N=. En otras formas de realización, A es -NZ-. En todavía otras formas de realización, A es -CZ=. En algunas formas de realización, D es -N=. En otras formas de realización, D es -NW-. En todavía otras formas de realización, D es -CW-. En algunas formas de realización, B es -CY=. En otras formas de realización, B es -N=. En formas de realización posteriores o adicionales, A es -CZ=; B es -CY=; y D es -NW-. En algunas formas de realización, Z es H, F, Cl o metilo. En algunas formas de realización, Y es H. En algunas formas de realización, W es alquilo de C₁-C₆ o alquilo de C₁-C₆ sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de entre F, Cl, Br, I, OH, CF₃. En formas de realización posteriores o adicionales, W es metilo, etilo, CH₂CF₃ o CH₂CH₂OH. En algunas formas de realización, Z es H, F, Cl o metilo; Y es H; y W es metilo, etilo, CH₂CF₃ o CH₂CH₂OH. En algunas formas de realización, W, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente de entre H, F, Cl, Br, alquilo de C₁-C₆ o alquilo de C₁-C₆ sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de entre F, Cl, Br, I, OH, CF₃. En algunas formas de realización, Y es H. En algunas formas de realización, V es CN. En algunas formas de realización, T es O. En formas de realización posteriores o adicionales, T es S. En formas de realización posteriores o adicionales, T es NH. En algunas formas de realización, V es CN y T es O o S. En formas de realización posteriores o adicionales, A es -CZ=; B es -CH=; D es -NW-; Z es H, F, Cl o metilo; W es metilo, etilo, CH₂CF₃ o CH₂CH₂OH; V es CN; y T es O o S. En algunas formas de realización, R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de entre H, F, Cl, Br, I, CFH₂, CF₂H, CF₃, CN, CH=CHCN, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclopropilmetilo. En formas de realización posteriores o adicionales, R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de entre H, metilo, etilo, *n*-propilo e *i*-propilo. En formas de realización posteriores o adicionales, R¹ y R⁴ se seleccionan independientemente de entre metilo, etilo, *n*-propilo e *i*-propilo; y R² y R³ son H. En algunas formas de realización, R^P es arilo o arilo sustituido. En formas de realización posteriores o adicionales, R^P es fenilo no sustituido. En formas de realización posteriores o adicionales, R^P es fenilo sustituido. En algunas formas de realización, R^P es heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. En formas de realización posteriores o adicionales, R^P es heteroarilo no sustituido. En formas de realización posteriores o adicionales, R^P es heteroarilo sustituido. En algunas formas de realización, R^P es un heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos, seleccionados independientemente de entre O, N o S. En formas de realización posteriores o adicionales, R^P es un heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1, 2 o 3 átomos de N. En formas de realización posteriores o adicionales, R^P es un heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1 átomo de N. En formas de realización posteriores o adicionales, R^P es un heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido que comprende 2 átomos de N. En formas de realización posteriores o adicionales, R^P es un heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido que comprende 3 átomos de N. En formas de realización posteriores o adicionales, R^P es un heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido

o no sustituido que comprende 1 átomo de O. En formas de realización posteriores o adicionales, R^P es un heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1 átomo de S. En formas de realización posteriores o adicionales, R^P es un heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1 átomo de N y 1 átomo de O o S. En formas de realización posteriores o adicionales, R^P es un heterociclo sustituido o no sustituido seleccionado de entre furanilo, tiofuranilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piranilo, piridilo, piperidinilo, morfolinilo, piridazilo, pirimidilo, pirazinilo, piperazinilo, triazinilo o tetrazolilo. En formas de realización posteriores o adicionales, R^P es piridilo, piridilo sustituido, furanilo, furanilo sustituido, tiofuranilo, tiofuranilo sustituido, pirrolilo, pirrolilo sustituido, pirazolilo, pirazolilo sustituido, pirimidilo o pirimidilo sustituido. En algunas formas de realización, R^P es un arilo de 5 miembros, arilo de 5 miembros sustituido, heterociclilo de 5 miembros, heterociclilo de 5 miembros sustituido, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 5 miembros sustituido. En otras formas de realización, R^P es un arilo de 6 miembros, arilo de 6 miembros sustituido, heterociclilo de 6 miembros, heterociclilo de 6 miembros sustituido, heteroarilo de 6 miembros o heteroarilo de 6 miembros sustituido. En todavía otras formas de realización, R^P es un arilo de 7 miembros, arilo de 7 miembros sustituido, heterociclilo de 7 miembros, heterociclilo de 7 miembros sustituido, heteroarilo de 7 miembros o heteroarilo de 7 miembros sustituido.

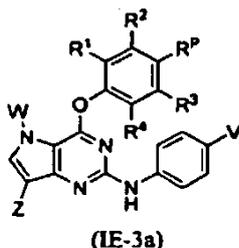
También se describen en la presente memoria compuestos de Fórmula (IA), (1B), (IC-1), (IC-2), (ID), (ID-1), (ID-2), (ID-3), (ID-4), (IE), (IE-1), (IE-2), (IE-3) y (IE-4):



En algunas formas de realización del compuesto de fórmula (IE), Y es H. En otras formas de realización, Z es H, F, Cl o metilo. En otras formas de realización, W es metilo, etilo, CH₂CF₃ o CH₂CH₂OH. En formas de realización posteriores o adicionales, Z es H, F, Cl o metilo; Y es H; y W es metilo, etilo, CH₂CF₃ o CH₂CH₂OH. En algunas formas de realización, V es CN. En otras formas de realización, T es O. En otras formas de realización, T es S. En otras formas de realización, T es NH. En formas de realización posteriores o adicionales, Z es H, F, Cl o metilo; Y es H; W es metilo, etilo, CH₂CF₃ o CH₂CH₂OH; V es CN; y T es O o S.

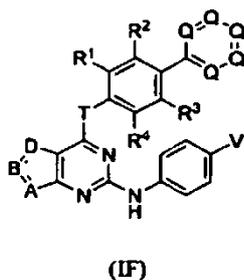
En algunas formas de realización del compuesto de fórmula (IE-3), Y es H. En otras formas de realización, Z es H, F, Cl o metilo. En otras formas de realización, W es metilo, etilo, CH₂CF₃ o CH₂CH₂OH. En formas de realización posteriores o adicionales, Z es H, F, Cl o metilo; Y es H; y W es metilo, etilo, CH₂CF₃ o CH₂CH₂OH. En algunas formas de realización, V es CN. En otras formas de realización, T es O. En otras formas de realización, T es S. En otras formas de realización, T es NH. En formas de realización posteriores o adicionales, Z es H, F, Cl o metilo; Y es H; W es metilo, etilo, CH₂CF₃ o CH₂CH₂OH; V es CN; y T es O o S.

También se describen en la presente memoria los compuestos de Fórmula (IC-3a):



En algunas formas de realización del compuesto de fórmula (IE-3a), Z es H, F, Cl o metilo. En otras formas de realización, W es metilo, etilo, CH₂CF₃ o CH₂CH₂OH. En formas de realización posteriores o adicionales, Z es H, F, Cl o metilo; y W es metilo, etilo, CH₂CF₃ o CH₂CH₂OH. En algunas formas de realización, V es CN. En formas de realización posteriores o adicionales, Z es H, F, Cl o metilo; y W es metilo, etilo, CH₂CF₃ o CH₂CH₂OH, y V es CN. En algunas formas de realización del compuesto de fórmula (IE-3a), R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de entre H, metilo, etilo, *n*-propilo e *i*-propilo. En formas de realización posteriores o adicionales, R¹ y R⁴ se seleccionan independientemente de entre metilo, etilo, *n*-propilo e *i*-propilo; y R² y R³ son H. En formas de realización posteriores o adicionales, R⁵ es arilo o arilo sustituido. En formas de realización posteriores o adicionales, R⁵ es un heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de entre O, N o S. En formas de realización posteriores o adicionales, R⁵ es heterociclilo o heterociclilo sustituido. En formas de realización posteriores o adicionales, R⁵ es heteroarilo o heteroarilo sustituido. En formas de realización posteriores o adicionales, R⁵ es piridilo, piridilo sustituido, furanilo, furanilo sustituido, tiofuranilo, tiofuranilo sustituido, pirimidilo o pirimidilo sustituido.

También se describen en la presente memoria compuestos de Fórmula (IF):



en la que

cada Q es independientemente CR^a o N, con la condición de que al menos un Q sea CR^a; y

cada R^a se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, Br, I, CFH₂, CF₂H, CF₃, CN, CH=CHCN, CH₂CF₃, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, NH₂, NHR', NR'R'', OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'', SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR', S(O)₂NR'R'', arilo, heterociclilo, heteroarilo; en los que

R' es metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopropilmetilo;

R'' es metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopropilmetilo; o

R' y R'', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6

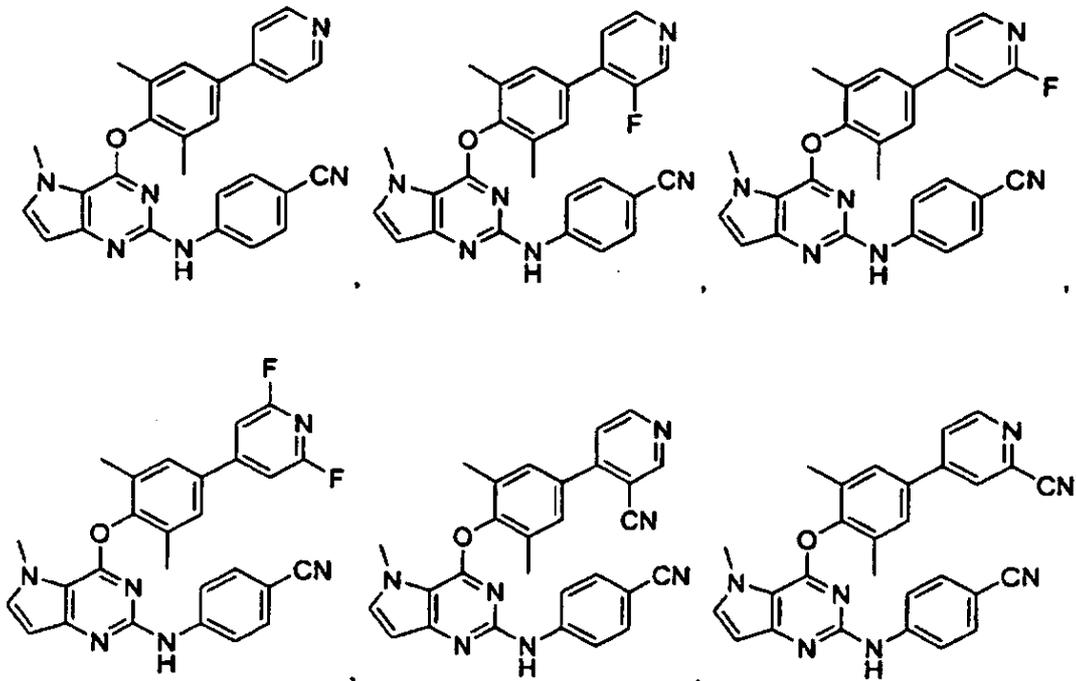
R' es metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopropilmetilo;

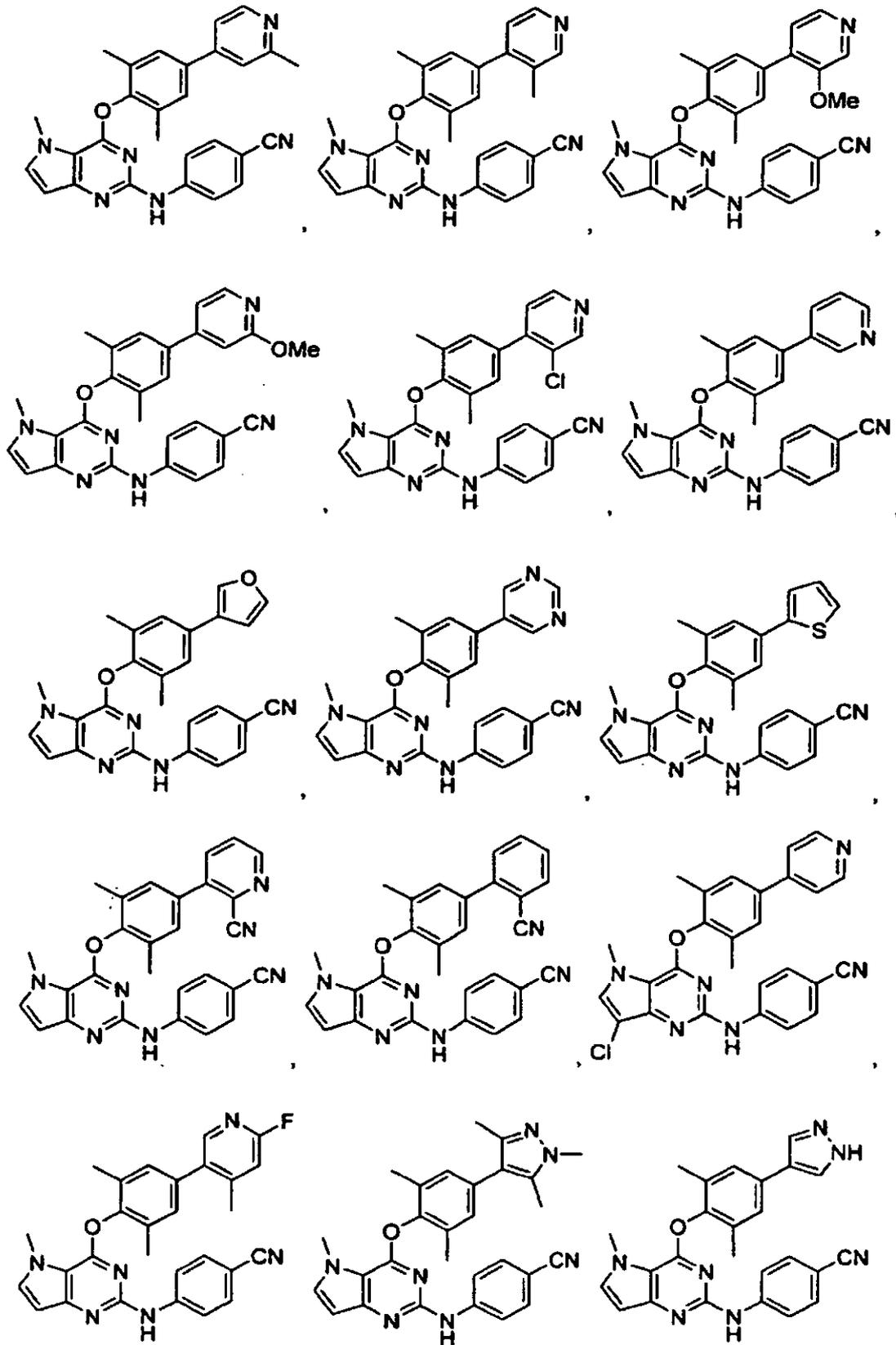
5 R'' es metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopropilmetilo; o

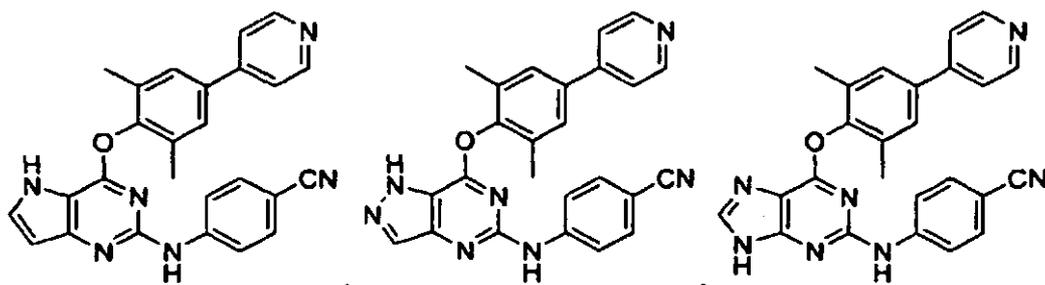
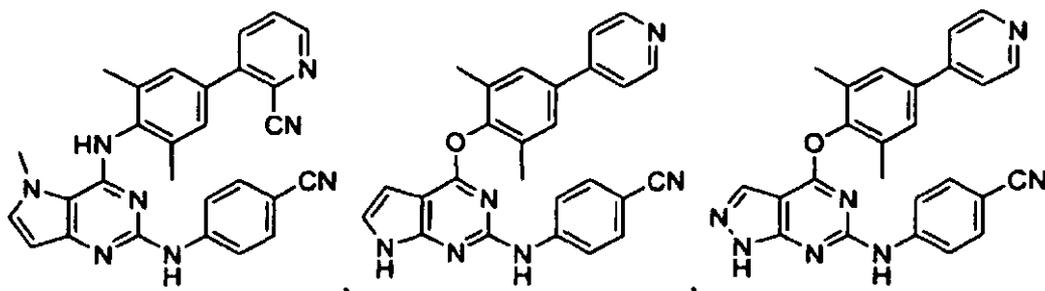
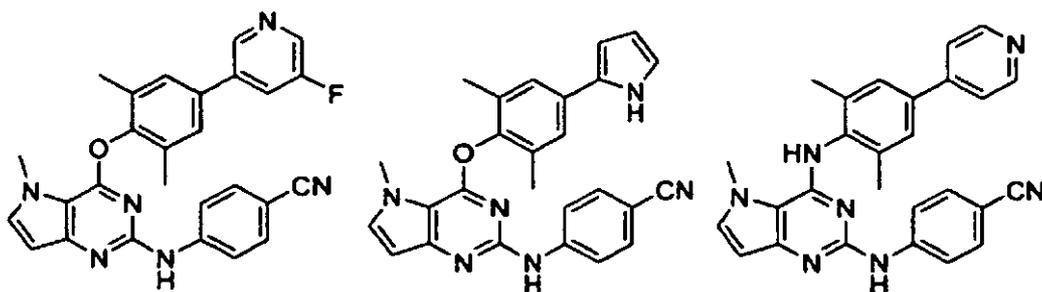
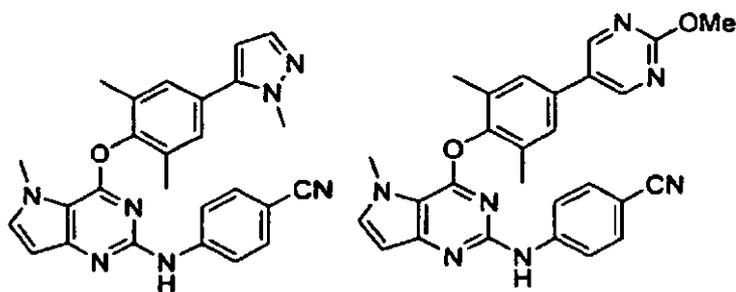
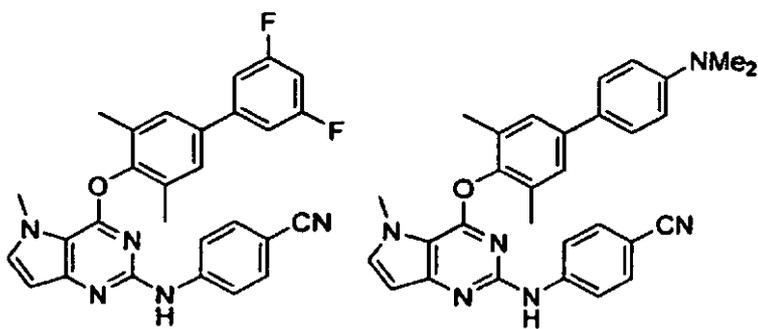
R' y R'', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; y

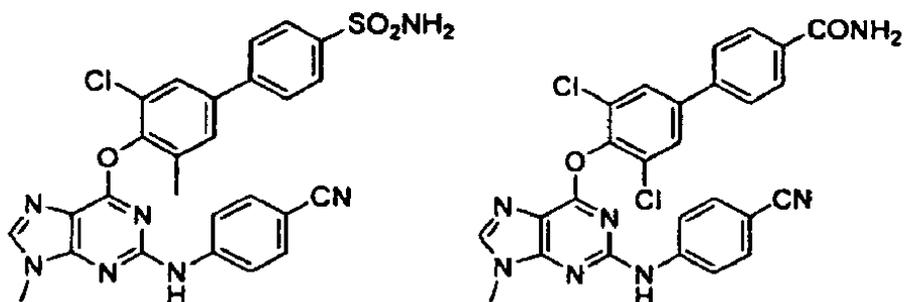
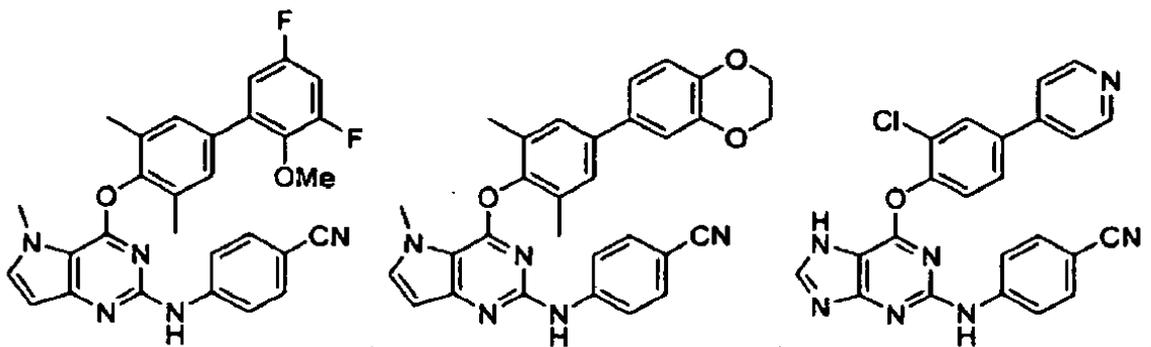
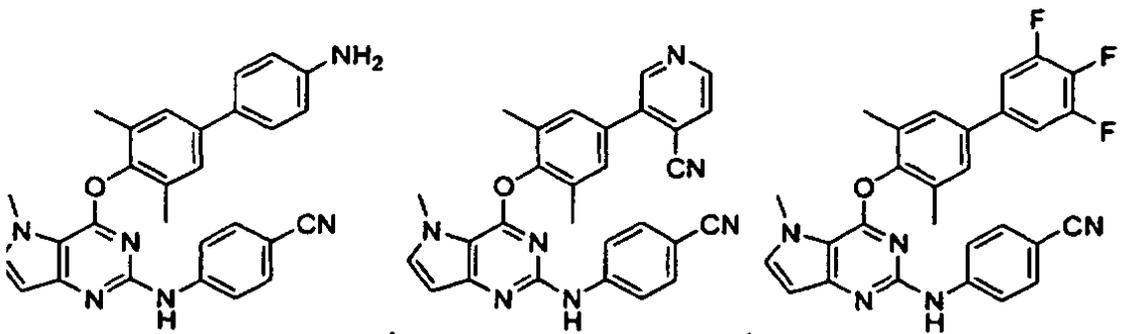
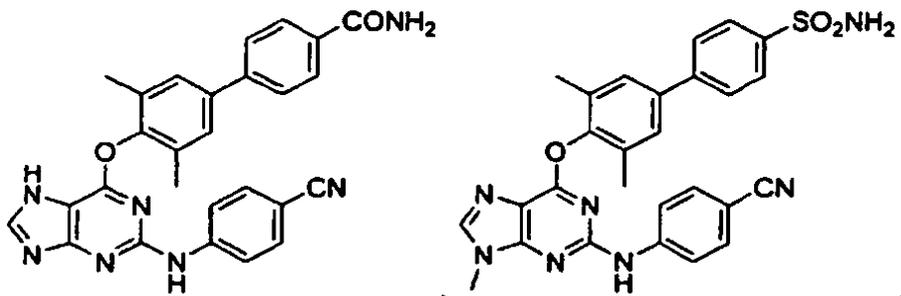
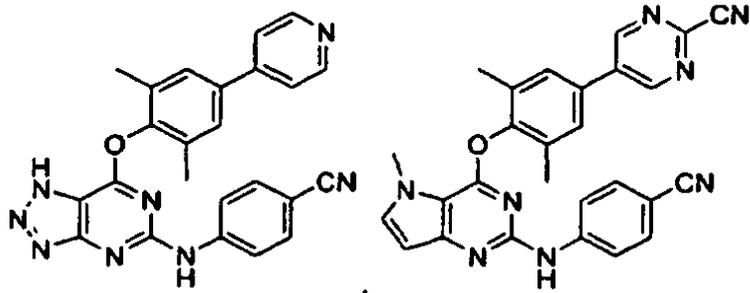
10 los restos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados de entre F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CF₃, y O-alquilo de C₁-C₃.

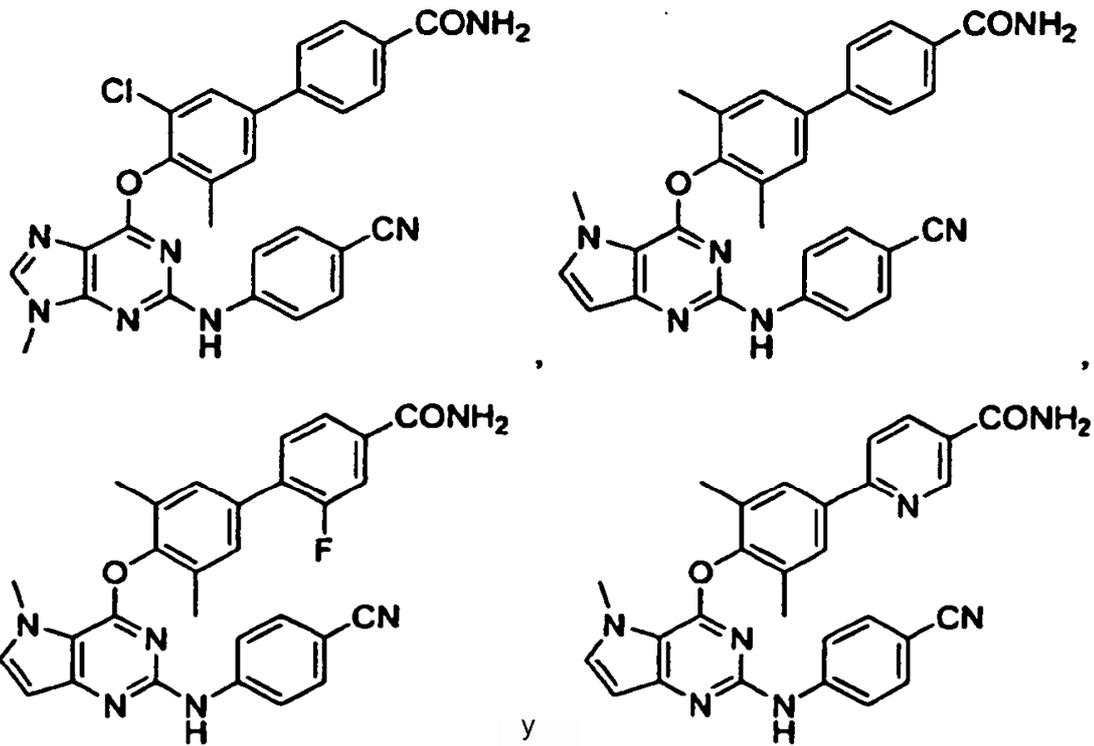
15 En algunas formas de realización, un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, o tautómero del mismo se selecciona de entre:



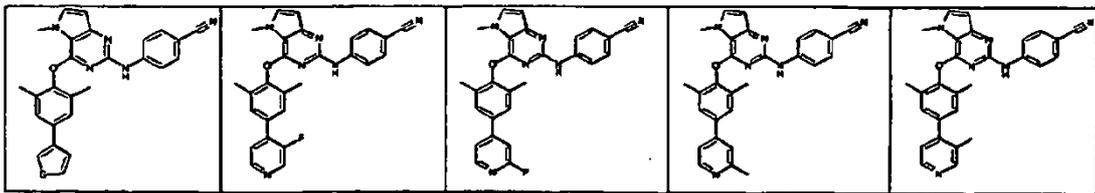


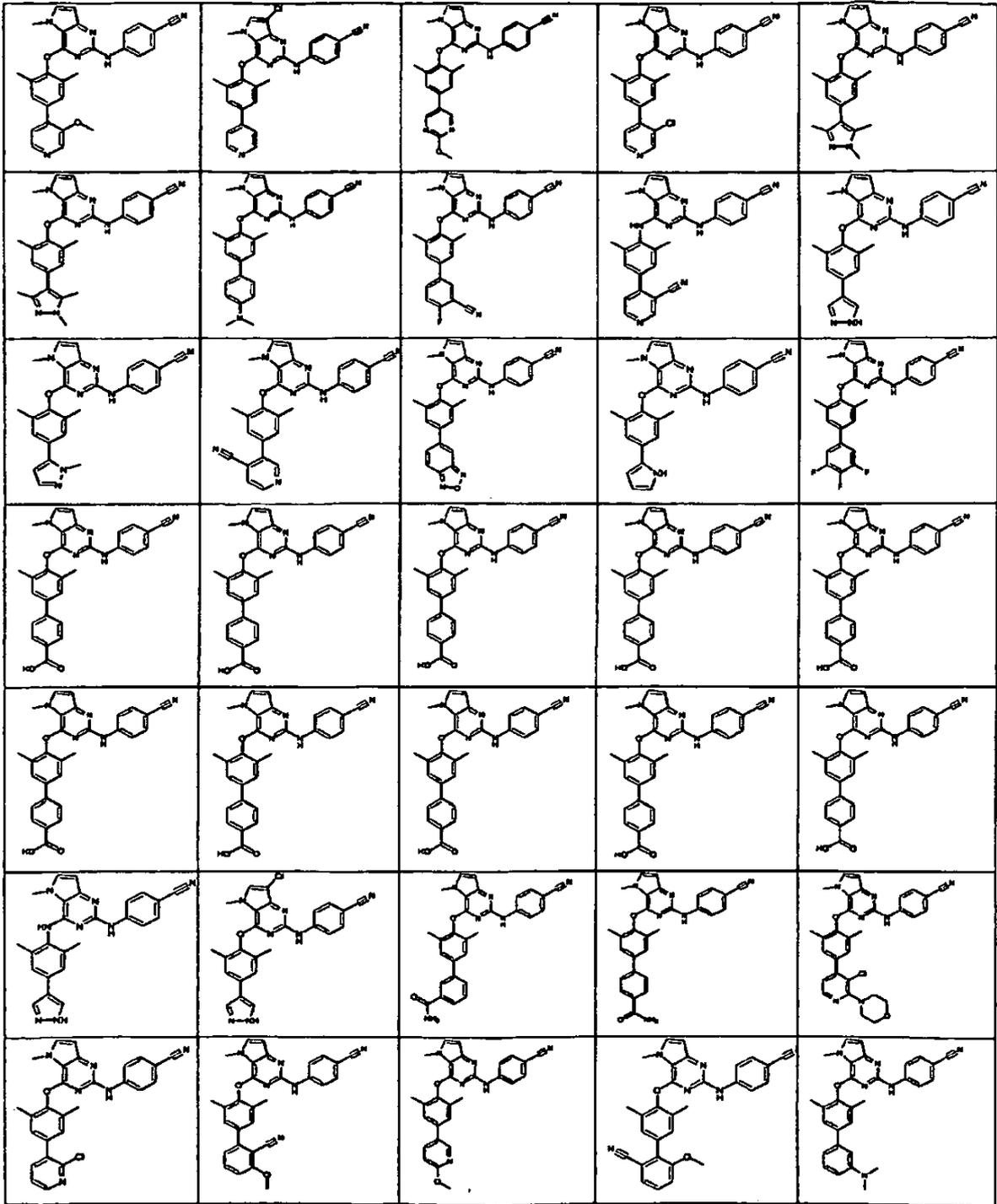


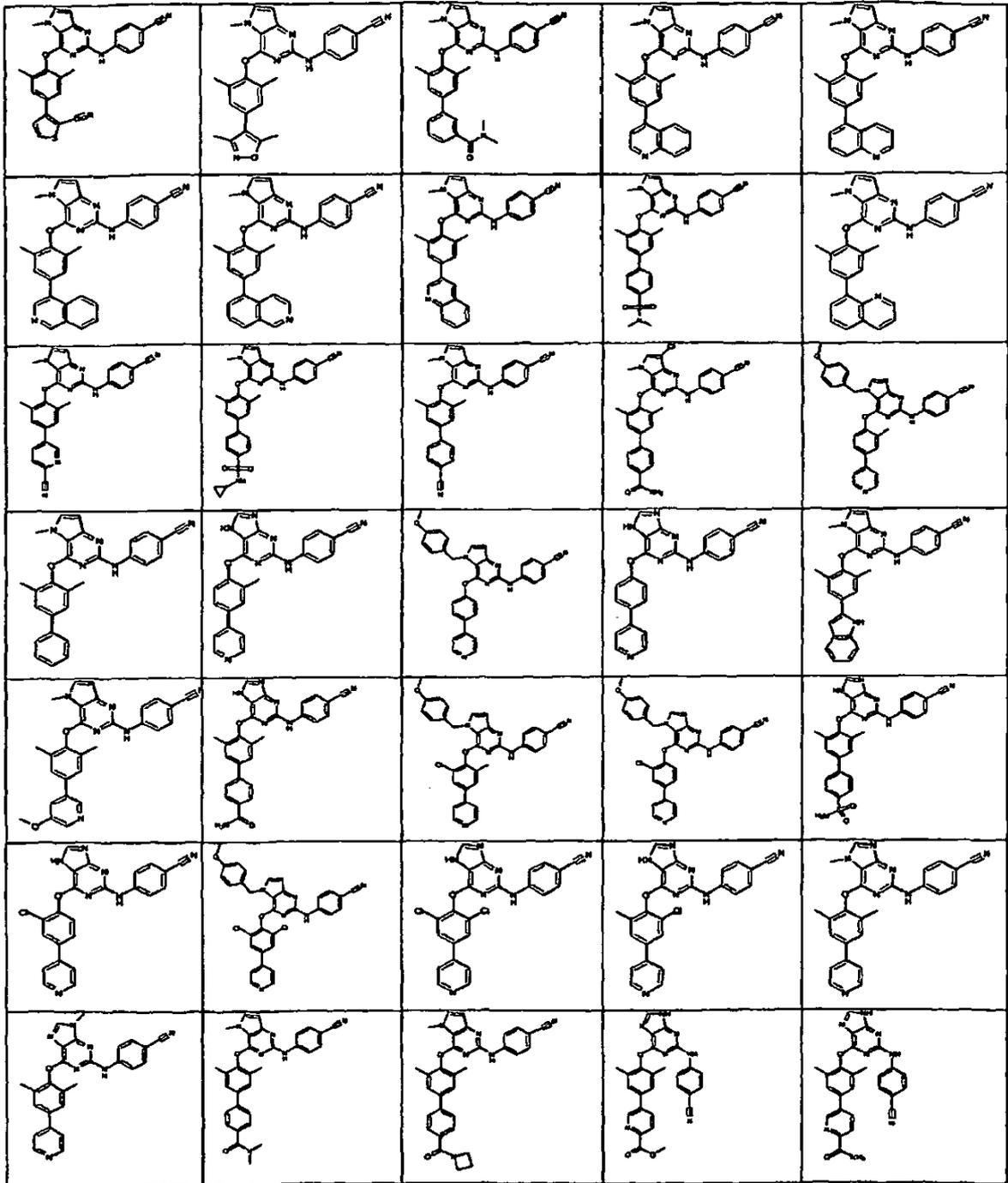


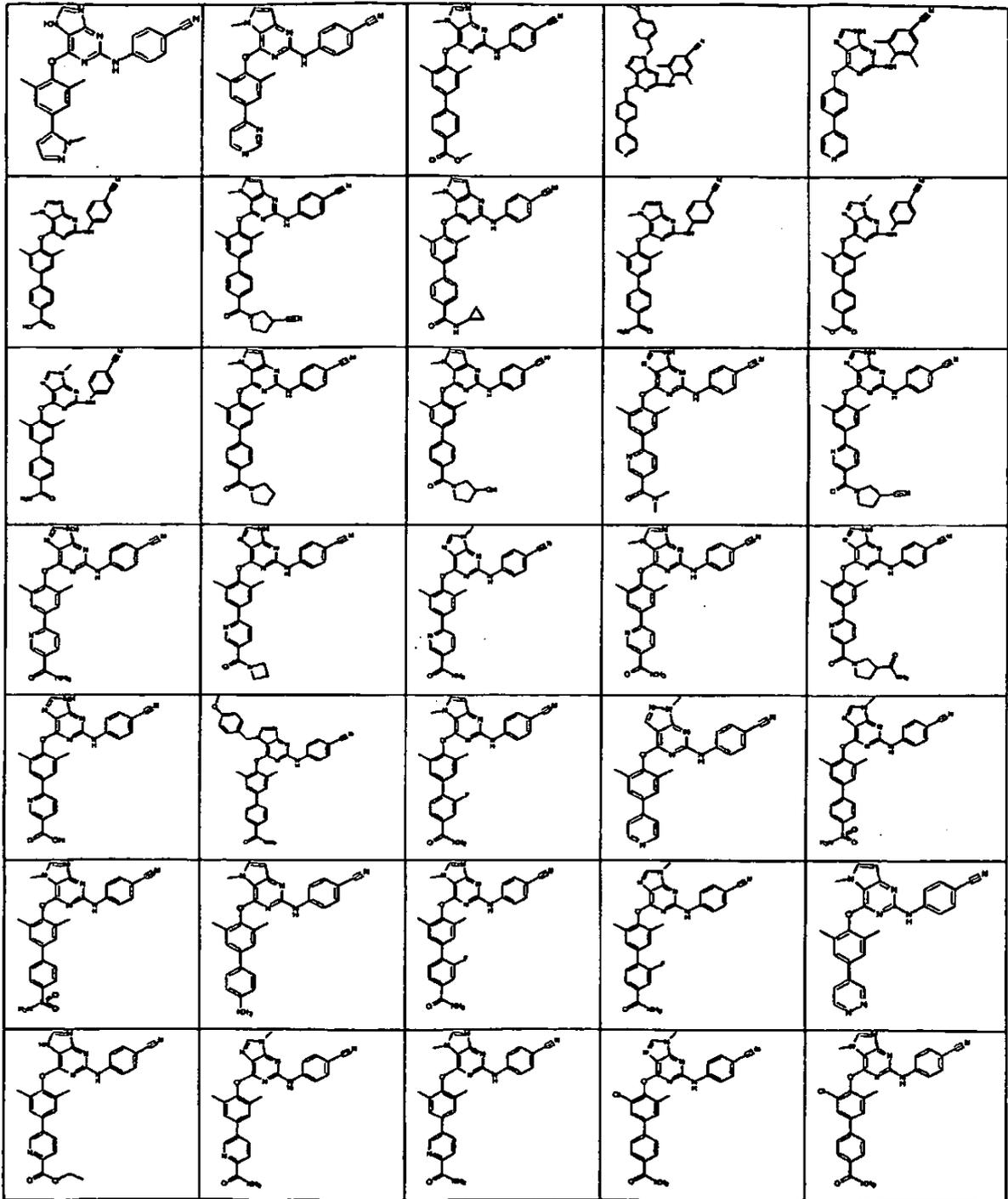


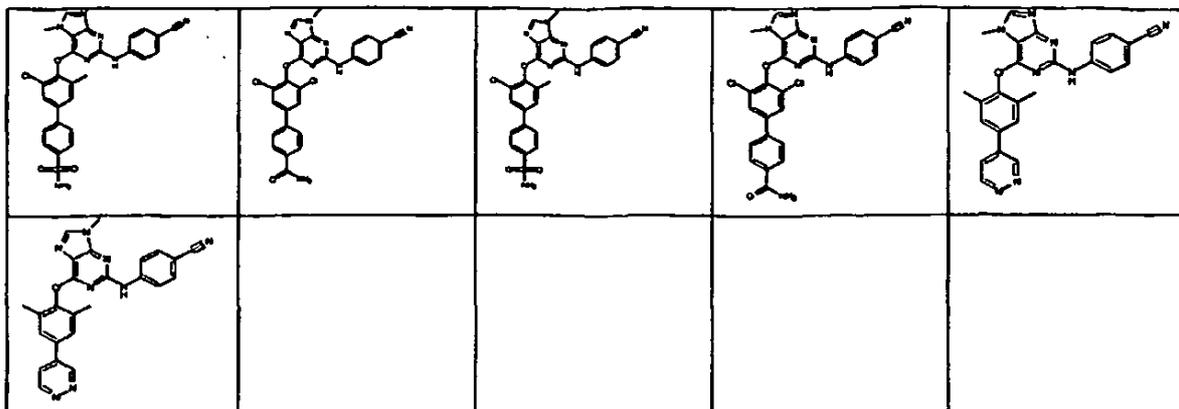
- 5 En algunas formas de realización, un compuesto descrito en la presente memoria o una sal, solvato, polimorfo, éster o tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo se selecciona de entre:











En algunas formas de realización, R^P es arilo o arilo sustituido.

- 5 En formas de realización ulteriores o adicionales, R^P es heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. En formas de realización ulteriores o adicionales, R^P es un heterociclo sustituido o no sustituido seleccionado de entre furanilo, tiofuranilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piranilo, piridilo, piperidinilo, morfolinilo, piridazilo, pirimidilo, pirazinilo, piperazinilo, triazinilo, tetrazolilo, piranilo, piridilo, piperidinilo, morfolinilo, piridazilo, pirimidilo, pirazinilo, piperazinilo, triazinilo, tetrazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo o indolilo. En formas de realización ulteriores o adicionales, R^P es piridilo, piridilo sustituido, furanilo, furanilo sustituido, tiofuranilo, tiofuranilo sustituido, pirrolilo, pirrolilo sustituido, pirazolilo, pirazolilo sustituido, pirimidilo, pirimidilo sustituido, isoxazolilo, isoxazolilo sustituido, quinolinilo, quinolinilo sustituido, isoquinolinilo, isoquinolinilo sustituido, indolilo, o indolilo sustituido. En formas de realización ulteriores o adicionales, R^P es fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. En formas de realización ulteriores o adicionales, R^P es heteroarilo. En formas de realización ulteriores o adicionales, R^P es heteroarilo sustituido. En formas de realización ulteriores o adicionales, R^P es piridilo. En formas de realización ulteriores o adicionales, R^P es 2-piridilo. En formas de realización ulteriores o adicionales, R^P es 3-piridilo. En formas de realización ulteriores o adicionales, R^P es 4-piridilo. En formas de realización ulteriores o adicionales, R^P es piridilo sustituido. En formas de realización ulteriores o adicionales, R^P es 2-piridilo sustituido. En formas de realización ulteriores o adicionales, R^P es 3-piridilo sustituido. En formas de realización ulteriores o adicionales, R^P es 4-piridilo sustituido. En formas de realización ulteriores o adicionales, R^P es fenilo. En formas de realización ulteriores o adicionales, R^P es fenilo sustituido. En formas de realización ulteriores o adicionales, R^P es fenilo sustituido en la posición 2. En formas de realización ulteriores o adicionales, R^P es fenilo sustituido en la posición 3. En formas de realización ulteriores o adicionales, R^P es fenilo sustituido en la posición 4. En formas de realización ulteriores o adicionales, R^P es piridilo sustituido o fenilo sustituido, sustituidos en la posición 2. En formas de realización ulteriores o adicionales, R^P es piridilo sustituido o fenilo sustituido, sustituidos en la posición 3. En formas de realización ulteriores o adicionales, R^P es piridilo sustituido o fenilo sustituido, sustituidos en la posición 4. En formas de realización ulteriores o adicionales, R^P es piridilo monosustituido o fenilo monosustituido. En formas de realización ulteriores o adicionales, R^P es piridilo disustituido o fenilo disustituido.

En formas de realización ulteriores o adicionales, R^P es arilo sustituido, heterociclilo sustituido o heteroarilo sustituido, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente de entre:

- 35 F, Cl, Br, I, CFH_2 , CF_2H , CF_3 , CN, $CH=CHCN$, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, NH_2 , NHR' , $NR'R''$, OH, OR' , SH, SR' , $C(O)R'$, CO_2H , $COOR'$, $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'R''$, SO_3H , $S(O)_2R'$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NHR'$, $S(O)_2NR'R''$, arilo, bencilo, heterociclilo, heteroarilo; en los que
- 40 R' es metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopropilmetilo;
- R'' es metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopropilmetilo; o
- 45 R' y R'' , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; y
- 50 los restos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de entre F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, CF_3 , y O-alquilo de C_1-C_3 .

En formas de realización posteriores o adicionales, R^P es arilo sustituido, heterociclilo sustituido o heteroarilo sustituido, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente de entre F, Cl, Br, I, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'', SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR' y S(O)₂NR'R''.

En formas de realización posteriores o adicionales, R^P es fenilo sustituido o piridilo sustituido, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente de entre:

F, Cl, Br, I, CFH₂, CF₂H, CF₃, CN, CH=CHCN, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, NH₂, NHR', NR'R'', OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'', SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR', S(O)₂NR'R'', arilo, bencilo, heterociclilo, heteroarilo; en los que

R' es metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopropilmetilo;

R'' es metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopropilmetilo; o

R' y R'', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; y

los restos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de entre F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CF₃, y O-alquilo de C₁-C₃.

También se describen en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, o tautómero del mismo. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas comprenden además un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. En formas de realización posteriores o adicionales, las composiciones farmacéuticas comprenden además un agente terapéutico. En formas de realización posteriores o adicionales, el agente terapéutico es un fármaco anti-VIH o anti-SIDA. En formas de realización posteriores o adicionales, el agente terapéutico es un inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de proteasa vírica, un inhibidor de la fusión, una citocina, un inhibidor de citocina, un inhibidor de la glucosilación, un inhibidor del procesamiento de ARNm vírico, un inhibidor de la entrada, un inhibidor de integrasa o un inhibidor de la maduración. En formas de realización posteriores o adicionales, el agente terapéutico es adefovir, abacavir, amprenavir, apricitabina, atazanavir, bevirimat, darunavir, delavirdina, didanosina, efavirenz, emtricitabina, elvitegravir, enfuvirtida, etravirina, fosamprenavir, fuseon, indinavir, lamivudina, lopinavir, maraviroc, nelfinavir, nevirapina, racivir, raltegravir, reveset, ritonavir, saquinavir, estavudina, tenofovir, tipranavir, vicriviroc, zalcitabina, zidovudina, interferón- α , interferón- β o interferón- γ , o una combinación de dos o más de los mismos.

También se describen en la presente memoria composiciones farmacéuticas para tratar o prevenir una infección por virus de inmunodeficiencia, que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, o tautómero del mismo. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas comprenden además un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. En formas de realización posteriores o adicionales, las composiciones farmacéuticas comprenden además un agente terapéutico. En formas de realización posteriores o adicionales, el agente terapéutico es un fármaco anti-VIH o anti-SIDA. En formas de realización posteriores o adicionales, el agente terapéutico es un inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de proteasa vírica, un inhibidor de la fusión, una citocina, un inhibidor de citocina, un inhibidor de la glucosilación, un inhibidor del procesamiento de ARNm vírico, un inhibidor de la entrada, un inhibidor de integrasa o un inhibidor de la maduración. En formas de realización posteriores o adicionales, el agente terapéutico es adefovir, abacavir, amprenavir, apricitabina, atazanavir, bevirimat, darunavir, delavirdina, didanosina, efavirenz, emtricitabina, elvitegravir, enfuvirtida, etravirina, fosamprenavir, fuseon, indinavir, lamivudina, lopinavir, maraviroc, nelfinavir, nevirapina, racivir, raltegravir, reveset, ritonavir, saquinavir, estavudina, tenofovir, tipranavir, vicriviroc, zalcitabina, zidovudina, interferón- α , interferón- β o interferón- γ , o una combinación de dos o más de los mismos. En algunas formas de realización, la infección se produce en un mamífero, y la composición farmacéutica está destinada a la administración a un mamífero. En algunas formas de realización, la infección se produce en un ser humano, y la composición farmacéutica está destinada a la administración a seres humanos.

También se describen en la presente memoria composiciones farmacéuticas para tratar o prevenir una infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), o tratar SIDA o CRS, que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o un metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco del mismo. En algunos casos, las composiciones farmacéuticas comprenden además un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. En casos posteriores o adicionales, las composiciones farmacéuticas comprenden además un agente terapéutico. En casos posteriores o adicionales, el agente terapéutico es un fármaco anti-VIH o anti-SIDA. En casos posteriores o adicionales, las composiciones farmacéuticas que

comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster o tautómero del mismo, son administradas a un individuo al que se ha prescrito un fármaco anti-VIH o anti-SIDA. En casos posteriores o adicionales, el agente terapéutico es un inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de proteasa vírica, un inhibidor de la fusión, una citocina, un inhibidor de citocina, un inhibidor de la glucosilación, un inhibidor del procesamiento de ARNm vírico, un inhibidor de la entrada, un inhibidor de integrasa o un inhibidor de la maduración. En casos posteriores o adicionales, el agente terapéutico es adefovir, abacavir, amprenavir, apricitabina, atazanavir, bevirimat, darunavir, delavirdina, didanosina, efavirenz, emtricitabina, elvitegravir, enfuvirtida, etravirina, fosamprenavir, fuseon, indinavir, lamivudina, lopinavir, maraviroc, nelfinavir, nevirapina, raltegravir, reverset, ritonavir, saquinavir, estavudina, tenofovir, tipranavir, vicriviroc, zalcitabina, zidovudina, interferón- α , interferón- β o interferón- γ , o una combinación de dos o más de los mismos.

También se describen en la presente memoria métodos para inhibir una transcriptasa inversa, que comprenden poner en contacto la transcriptasa inversa con un compuesto de fórmula (I), sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster o tautómero del mismo. En algunos casos, la transcriptasa inversa es una transcriptasa inversa retrovírica. En casos posteriores o adicionales, la transcriptasa inversa retrovírica es una transcriptasa inversa de VIH. En casos posteriores o adicionales, la transcriptasa inversa de VIH es transcriptasa inversa de VIH-1 o VIH-2. En casos posteriores o adicionales, la transcriptasa inversa de VIH es transcriptasa inversa de tipo salvaje. En casos posteriores o adicionales, la transcriptasa inversa retrovírica muestra una mutación comparada con virus de tipo salvaje. En casos posteriores o adicionales, la mutación proporciona resistencia a fármacos frente al virus mutante en comparación con el virus de tipo salvaje. En casos posteriores o adicionales, la mutación proporciona resistencia a múltiples fármacos frente al virus mutante en comparación con el virus de tipo salvaje. En casos posteriores o adicionales, la mutación proporciona resistencia a inhibidores de transcriptasa inversa nucleosídicos. En casos posteriores o adicionales, la mutación proporciona resistencia a inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos. En casos posteriores o adicionales, la mutación proporciona resistencia a inhibidores de proteasa. En casos posteriores o adicionales, el contacto se produce in vitro. En formas de realización posteriores o adicionales, el contacto se produce in vivo. En casos posteriores o adicionales, el contacto se produce en una célula. En casos posteriores o adicionales, la célula es una célula de mamífero. En casos posteriores o adicionales, la célula es una célula humana. En casos posteriores o adicionales, la transcriptasa inversa es inhibida al menos aproximadamente 10%. En casos posteriores o adicionales, la transcriptasa inversa es inhibida al menos aproximadamente 20%. En casos posteriores o adicionales, la transcriptasa inversa es inhibida al menos aproximadamente 50%.

También se describen en la presente memoria métodos para inhibir la replicación del VIH, que comprenden poner en contacto el VIH con un compuesto de fórmula (I), o un metabolito, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster o tautómero del mismo. En algunos casos, el VIH es VIH-1 o VIH-2. En casos posteriores o adicionales, el VIH es VIH de tipo salvaje. En casos posteriores o adicionales, el VIH muestra una mutación comparado con VIH de tipo salvaje. En casos posteriores o adicionales, la mutación proporciona resistencia a fármacos frente al virus mutante en comparación con el virus de tipo salvaje. En casos posteriores o adicionales, la mutación proporciona resistencia a múltiples fármacos frente al virus mutante en comparación con el virus de tipo salvaje. En casos posteriores o adicionales, la mutación proporciona resistencia a inhibidores de transcriptasa inversa nucleosídicos. En casos posteriores o adicionales, la mutación proporciona resistencia a inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos. En casos posteriores o adicionales, la mutación proporciona resistencia a inhibidores de proteasa. En casos posteriores o adicionales, el contacto se produce in vitro. En casos posteriores o adicionales, el contacto se produce in vivo. En casos posteriores o adicionales, el contacto se produce en una célula. En casos posteriores o adicionales, el contacto se produce en una célula de mamífero. En casos posteriores o adicionales, el contacto se produce en una célula humana. En casos posteriores o adicionales, la replicación del VIH es inhibida al menos aproximadamente 10%. En casos posteriores o adicionales, la replicación del VIH es inhibida al menos aproximadamente 20%. En casos posteriores o adicionales, la replicación del VIH es inhibida al menos aproximadamente 30%.

También se describen en la presente memoria métodos para tratar una infección vírica en un individuo que lo necesita, que comprenden administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster o tautómero del mismo. En algunas formas de realización, la infección vírica está provocada por un virus seleccionado de entre el grupo constituido por virus de inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1), virus de inmunodeficiencia humana 2 (VIH-2), virus de la leucemia humana de células T de tipo 1 (HTLV-1), virus de la leucemia humana de células T de tipo 2 (HTLV-2), virus sincitial respiratorio (RSV), virus del papiloma humano (HPV), adenovirus, virus de la hepatitis B (HBV), virus de la hepatitis C (HCV), virus de Epstein-Barr (EBV), virus de la varicela-zóster (VZV), citomegalovirus (CMV), virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1), virus del herpes simple tipo 2 (HSV-2), virus del herpes humano tipo 8 (HHV-8) virus de la fiebre amarilla, del virus de dengue, encefalitis japonesa y virus del Nilo occidental.

También se describen en la presente memoria métodos para prevenir la infección por virus de inmunodeficiencia (VIH) en un individuo que lo necesita, que comprenden administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster o tautómero del mismo. En algunas formas de realización, el método comprende además administrar una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico. En casos posteriores o adicionales, el segundo agente terapéutico es un fármaco anti-VIH o anti-SIDA. En casos posteriores o adicionales, el segundo agente terapéutico es un inhibidor de la transcriptasa inversa, un

inhibidor de proteasa vírica, un inhibidor de la fusión, una citocina, un inhibidor de citocina, un inhibidor de la glucosilación, un inhibidor del procesamiento de ARNm vírico, un inhibidor de la entrada, un inhibidor de integrasa o un inhibidor de la maduración. En casos posteriores o adicionales, el segundo agente terapéutico es adefovir, abacavir, amprenavir, apricitabina, atazanavir, bevirimat, darunavir, delavirdina, didanosina, efavirenz, emtricitabina, elvitegravir, enfuvirtida, etravirina, fosamprenavir, fuseon, indinavir, lamivudina, lopinavir, maraviroc, nelfinavir, nevirapina, racivir, raltegravir, reveset, ritonavir, saquinavir, estavudina, tenofovir, tipranavir, vicriviroc, zalcitabina, zidovudina, interferón- α , interferón- β o interferón- γ , o una combinación de dos o más de los mismos. En algunos casos, el compuesto de fórmula (I) y el segundo agente terapéutico se administran secuencialmente. En casos posteriores o adicionales, la administración secuencial es una terapia cíclica. En casos posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula (I) se administra antes que el segundo agente terapéutico. En casos posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula (I) se administra después del segundo agente terapéutico. En casos posteriores o adicionales, la administración es simultánea.

También se describen en la presente memoria métodos para tratar infección por virus de inmunodeficiencia (VIH) en un individuo que lo necesita, que comprenden administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster o tautómero del mismo. En algunos casos, el VIH es VIH-1 o VIH-2. En casos posteriores o adicionales, el VIH es una cepa que muestra una mutación comparada con VIH de tipo salvaje. En casos posteriores o adicionales, el VIH es una cepa de VIH resistente a un fármaco. En casos posteriores o adicionales, el VIH es una cepa de VIH resistente a múltiples fármacos. En casos posteriores o adicionales, el VIH es una cepa que muestra susceptibilidad reducida a inhibidores de transcriptasa inversa. En casos posteriores o adicionales, la mutación comunica resistencia a un compuesto terapéutico contra el SIDA o VIH. En algunos casos, el método comprende además administrar una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico. En casos posteriores o adicionales, el agente terapéutico es un fármaco anti-VIH o SIDA. En casos posteriores o adicionales, el agente terapéutico es un inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de proteasa vírica, un inhibidor de la fusión, una citocina, un inhibidor de citocina, un inhibidor de la glucosilación, un inhibidor del procesamiento de ARNm vírico, un inhibidor de la entrada, un inhibidor de integrasa o un inhibidor de la maduración. En casos posteriores o adicionales, el agente terapéutico es adefovir, abacavir, amprenavir, apricitabina, atazanavir, bevirimat, darunavir, delavirdina, didanosina, efavirenz, emtricitabina, elvitegravir, enfuvirtida, etravirina, fosamprenavir, fuseon, indinavir, lamivudina, lopinavir, maraviroc, nelfinavir, nevirapina, racivir, raltegravir, reveset, ritonavir, saquinavir, estavudina, tenofovir, tipranavir, vicriviroc, zalcitabina, zidovudina, interferón- α , interferón- β o interferón- γ , o una combinación de dos o más de los mismos. En algunos casos, el compuesto de fórmula (I) y el otro agente terapéutico se administran secuencialmente. En casos posteriores o adicionales, la administración secuencial es una terapia cíclica. En casos posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula (I) se administra antes que el otro agente terapéutico. En casos posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula (I) se administra después del agente terapéutico. En casos posteriores o adicionales, la administración es simultánea.

También se describen en la presente memoria métodos para tratar complejo relacionado con SIDA (CRS) en un individuo que lo necesita, que comprenden administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster o tautómero del mismo. En algunos casos, el VIH es VIH-1 o VIH-2. En casos posteriores o adicionales, el VIH es una cepa que muestra una mutación comparada con VIH de tipo salvaje. En casos posteriores o adicionales, el VIH es una cepa de VIH resistente a un fármaco. En casos posteriores o adicionales, el VIH es una cepa de VIH resistente a múltiples fármacos. En casos posteriores o adicionales, el VIH es una cepa que muestra susceptibilidad reducida a inhibidores de transcriptasa inversa. En casos posteriores o adicionales, la mutación comunica resistencia a un compuesto terapéutico contra el SIDA o VIH. En algunos casos, el método comprende además administrar una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico. En casos posteriores o adicionales, el agente terapéutico es un fármaco anti-VIH o anti-SIDA. En casos posteriores o adicionales, el agente terapéutico es un inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de proteasa vírica, un inhibidor de la fusión, una citocina, un inhibidor de citocina, un inhibidor de la glucosilación, un inhibidor del procesamiento de ARNm vírico, un inhibidor de la entrada, un inhibidor de integrasa o un inhibidor de la maduración. En casos posteriores o adicionales, el agente terapéutico es adefovir, abacavir, amprenavir, apricitabina, atazanavir, bevirimat, darunavir, delavirdina, didanosina, efavirenz, emtricitabina, elvitegravir, enfuvirtida, etravirina, fosamprenavir, fuseon, indinavir, lamivudina, lopinavir, maraviroc, nelfinavir, nevirapina, racivir, raltegravir, reveset, ritonavir, saquinavir, estavudina, tenofovir, tipranavir, vicriviroc, zalcitabina, zidovudina, interferón- α , interferón- β o interferón- γ , o una combinación de dos o más de los mismos. En algunos casos, el compuesto de fórmula (I) y el otro agente terapéutico se administran secuencialmente. En casos posteriores o adicionales, la administración secuencial es una terapia cíclica. En casos posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula (I) se administra antes que el otro agente terapéutico. En casos posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula (I) se administra después del agente terapéutico. En casos posteriores o adicionales, la administración es simultánea.

También se describen en la presente memoria métodos para la profilaxis de CRS en un individuo que lo necesita, que comprenden administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster o tautómero del mismo. En algunos casos, el VIH es VIH-1 o VIH-2. En casos posteriores o adicionales, el VIH es una cepa que muestra una mutación comparada con VIH de tipo salvaje. En casos posteriores o adicionales, el VIH es una cepa de VIH resistente a un fármaco. En casos posteriores o adicionales, el VIH es una cepa de VIH resistente a múltiples fármacos. En casos posteriores o

adicionales, el VIH es una cepa que muestra susceptibilidad reducida a inhibidores de transcriptasa inversa. En casos posteriores o adicionales, la mutación comunica resistencia a un compuesto terapéutico contra el SIDA o VIH. En algunos casos, el método comprende además administrar una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico. En casos posteriores o adicionales, el agente terapéutico es un fármaco anti-VIH o anti-SIDA. En casos posteriores o adicionales, el agente terapéutico es un inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de proteasa vírica, un inhibidor de la fusión, una citocina, un inhibidor de citocina, un inhibidor de la glucosilación, un inhibidor del procesamiento de ARNm vírico, un inhibidor de la entrada, un inhibidor de integrasa o un inhibidor de la maduración. En casos posteriores o adicionales, el agente terapéutico es adefovir, abacavir, amprenavir, apricitabina, atazanavir, bevirimat, darunavir, delavirdina, didanosina, efavirenz, emtricitabina, elvitegravir, enfuvirtida, etravirina, fosamprenavir, fuseon, indinavir, lamivudina, lopinavir, maraviroc, nelfinavir, nevirapina, racivir, raltegravir, reverse, ritonavir, saquinavir, estavudina, tenofovir, tipranavir, vicriviroc, zalcitabina, zidovudina, interferón- α , interferón- β o interferón- γ , o una combinación de dos o más de los mismos. En algunos casos, el compuesto de fórmula (I) y el otro agente terapéutico se administran secuencialmente. En casos posteriores o adicionales, la administración secuencial es una terapia cíclica. En casos posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula (I) se administra antes que el otro agente terapéutico. En casos posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula (I) se administra después del agente terapéutico. En casos posteriores o adicionales, la administración es simultánea.

También se describen en la presente memoria métodos para retrasar el comienzo de CRS en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster o tautómero del mismo. En algunos casos, el VIH es VIH-1 o VIH-2. En casos posteriores o adicionales, el VIH es una cepa que muestra una mutación comparada con VIH de tipo salvaje. En casos posteriores o adicionales, el VIH es una cepa de VIH resistente a un fármaco. En casos posteriores o adicionales, el VIH es una cepa de VIH resistente a múltiples fármacos. En casos posteriores o adicionales, el VIH es una cepa que muestra susceptibilidad reducida a inhibidores de transcriptasa inversa. En casos posteriores o adicionales, la mutación comunica resistencia a un compuesto terapéutico contra el SIDA o VIH. En algunos casos, el método comprende además administrar una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico. En casos posteriores o adicionales, el agente terapéutico es un fármaco anti-VIH o anti-SIDA. En casos posteriores o adicionales, el agente terapéutico es un inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de proteasa vírica, un inhibidor de la fusión, una citocina, un inhibidor de citocina, un inhibidor de la glucosilación, un inhibidor del procesamiento de ARNm vírico, un inhibidor de la entrada, un inhibidor de integrasa o un inhibidor de la maduración. En casos posteriores o adicionales, el agente terapéutico es adefovir, abacavir, amprenavir, apricitabina, atazanavir, bevirimat, darunavir, delavirdina, didanosina, efavirenz, emtricitabina, elvitegravir, enfuvirtida, etravirina, fosamprenavir, fuseon, indinavir, lamivudina, lopinavir, maraviroc, nelfinavir, nevirapina, racivir, raltegravir, reverse, ritonavir, saquinavir, estavudina, tenofovir, tipranavir, vicriviroc, zalcitabina, zidovudina, interferón- α , interferón- β o interferón- γ , o una combinación de dos o más de los mismos. En algunos casos, el compuesto de fórmula (I) y el otro agente terapéutico se administran secuencialmente. En casos posteriores o adicionales, la administración secuencial es una terapia cíclica. En casos posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula (I) se administra antes que el otro agente terapéutico. En casos posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula (I) se administra después del agente terapéutico. En casos posteriores o adicionales, la administración es simultánea.

También se describen en la presente memoria métodos para tratar SIDA en un individuo que lo necesita, que comprenden administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster o tautómero del mismo. En algunos casos, el VIH es VIH-1 o VIH-2. En casos posteriores o adicionales, el VIH es una cepa que muestra una mutación comparada con VIH de tipo salvaje. En casos posteriores o adicionales, el VIH es una cepa de VIH resistente a un fármaco. En casos posteriores o adicionales, el VIH es una cepa de VIH resistente a múltiples fármacos. En casos posteriores o adicionales, el VIH es una cepa que muestra susceptibilidad reducida a inhibidores de transcriptasa inversa. En casos posteriores o adicionales, la mutación comunica resistencia a un compuesto terapéutico contra el SIDA o VIH. En algunos casos, el método comprende además administrar una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico. En casos posteriores o adicionales, el agente terapéutico es un fármaco anti-VIH o anti-SIDA. En casos posteriores o adicionales, el agente terapéutico es un inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de proteasa vírica, un inhibidor de la fusión, una citocina, un inhibidor de citocina, un inhibidor de la glucosilación, un inhibidor del procesamiento de ARNm vírico, un inhibidor de la entrada, un inhibidor de integrasa o un inhibidor de la maduración. En casos posteriores o adicionales, el agente terapéutico es adefovir, abacavir, amprenavir, apricitabina, atazanavir, bevirimat, darunavir, delavirdina, didanosina, efavirenz, emtricitabina, elvitegravir, enfuvirtida, etravirina, fosamprenavir, fuseon, indinavir, lamivudina, lopinavir, maraviroc, nelfinavir, nevirapina, racivir, raltegravir, reverse, ritonavir, saquinavir, estavudina, tenofovir, tipranavir, vicriviroc, zalcitabina, zidovudina, interferón- α , interferón- β o interferón- γ , o una combinación de dos o más de los mismos. En algunos casos, el compuesto de fórmula (I) y el otro agente terapéutico se administran secuencialmente. En casos posteriores o adicionales, la administración secuencial es una terapia cíclica. En casos posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula (I) se administra antes que el otro agente terapéutico. En casos posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula (I) se administra después del agente terapéutico. En casos posteriores o adicionales, la administración es simultánea.

También se describen en la presente memoria métodos para la profilaxis del SIDA en un individuo que lo necesita, que comprenden administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o

una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster o tautómero del mismo. En algunos casos, el VIH es VIH-1 o VIH-2. En casos posteriores o adicionales, el VIH es una cepa que muestra una mutación comparada con VIH de tipo salvaje. En casos posteriores o adicionales, el VIH es una cepa de VIH resistente a fármaco. En casos posteriores o adicionales, el VIH es una cepa de VIH resistente a múltiples fármacos. En casos posteriores o adicionales, el VIH es una cepa que muestra susceptibilidad reducida a inhibidores de transcriptasa inversa. En casos posteriores o adicionales, la mutación comunica resistencia a un compuesto terapéutico contra el SIDA o VIH. En algunos casos, el método comprende además administrar una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico. En casos posteriores o adicionales, el agente terapéutico es un fármaco anti-VIH o anti-SIDA. En casos posteriores o adicionales, el agente terapéutico es un inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de proteasa vírica, un inhibidor de la fusión, una citocina, un inhibidor de citocina, un inhibidor de la glucosilación, un inhibidor del procesamiento de ARNm vírico, un inhibidor de la entrada, un inhibidor de integrasa o un inhibidor de la maduración. En casos posteriores o adicionales, el agente terapéutico es adefovir, abacavir, amprenavir, apricitabina, atazanavir, bevirimat, darunavir, delavirdina, didanosina, efavirenz, emtricitabina, elvitegravir, enfuvirtida, etravirina, fosamprenavir, fuseon, indinavir, lamivudina, lopinavir, maraviroc, nelfinavir, nevirapina, racivir, raltegravir, reverset, ritonavir, saquinavir, estavudina, tenofovir, tipranavir, vicriviroc, zalcitabina, zidovudina, interferón- α , interferón- β o interferón- γ , o una combinación de dos o más de los mismos. En algunos casos, el compuesto de fórmula (I) y el otro agente terapéutico se administran secuencialmente. En casos posteriores o adicionales, la administración secuencial es una terapia cíclica. En casos posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula (I) se administra antes que el otro agente terapéutico. En casos posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula (I) se administra después del agente terapéutico. En casos posteriores o adicionales, la administración es simultánea.

También se describen en la presente memoria métodos para retrasar el comienzo de SIDA en un individuo que lo necesita, que comprenden administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster o tautómero del mismo. En algunos casos, el VIH es VIH-1 o VIH-2. En casos posteriores o adicionales, el VIH es una cepa que muestra una mutación comparada con VIH de tipo salvaje. En casos posteriores o adicionales, el VIH es una cepa de VIH resistente a un fármaco. En casos posteriores o adicionales, el VIH es una cepa de VIH resistente a múltiples fármacos. En casos posteriores o adicionales, el VIH es una cepa que muestra susceptibilidad reducida a inhibidores de transcriptasa inversa. En casos posteriores o adicionales, la mutación comunica resistencia a un compuesto terapéutico contra el SIDA o VIH. En algunos casos, el método comprende además administrar una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico. En casos posteriores o adicionales, el agente terapéutico es un fármaco anti-VIH o anti-SIDA. En casos posteriores o adicionales, el agente terapéutico es un inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de proteasa vírica, un inhibidor de la fusión, una citocina, un inhibidor de citocina, un inhibidor de la glucosilación, un inhibidor del procesamiento de ARNm vírico, un inhibidor de la entrada, un inhibidor de integrasa o un inhibidor de la maduración. En casos posteriores o adicionales, el agente terapéutico es adefovir, abacavir, amprenavir, apricitabina, atazanavir, bevirimat, darunavir, delavirdina, didanosina, efavirenz, emtricitabina, elvitegravir, enfuvirtida, etravirina, fosamprenavir, fuseon, indinavir, lamivudina, lopinavir, maraviroc, nelfinavir, nevirapina, racivir, raltegravir, reverset, ritonavir, saquinavir, estavudina, tenofovir, tipranavir, vicriviroc, zalcitabina, zidovudina, interferón- α , interferón- β o interferón- γ , o una combinación de dos o más de los mismos. En algunos casos, el compuesto de fórmula (I) y el otro agente terapéutico se administran secuencialmente. En casos posteriores o adicionales, la administración secuencial es una terapia cíclica. En casos posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula (I) se administra antes que el otro agente terapéutico. En casos posteriores o adicionales, el compuesto de fórmula (I) se administra después del agente terapéutico. En casos posteriores o adicionales, la administración es simultánea.

También se describen en la presente memoria métodos para tratar infección por VIH en un individuo que lo necesita con terapia de combinación, que comprenden administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de una combinación de un compuesto de fórmula (I) con un segundo compuesto seleccionado de entre el grupo constituido por inhibidores de transcriptasa inversa, inhibidores de proteasa vírica, citocinas, inhibidores de citocina, inhibidores de la glucosilación, inhibidores del procesamiento de ARNm vírico, inhibidores de la entrada, inhibidores de integrasa o inhibidores de la maduración.

También se describen en la presente memoria métodos para tratar infección por VIH en un individuo que lo necesita con terapia de combinación, que comprenden administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de una combinación de un compuesto de fórmula (I) con un segundo compuesto seleccionado de entre el grupo constituido por adefovir, abacavir, amprenavir, apricitabina, atazanavir, bevirimat, darunavir, delavirdina, didanosina, efavirenz, emtricitabina, elvitegravir, enfuvirtida, etravirina, fosamprenavir, fuseon, indinavir, lamivudina, lopinavir, maraviroc, nelfinavir, nevirapina, racivir, raltegravir, reverset, ritonavir, saquinavir, estavudina, tenofovir, tipranavir, vicriviroc, zalcitabina, zidovudina, interferón- α , interferón- β o interferón- γ , o una combinación de dos o más de los mismos.

También se describen en la presente memoria kits, que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster o tautómero del mismo. En algunos casos, el kit comprende además instrucciones para la administración del compuesto a un mamífero para tratar infección por VIH, CRS o SIDA.

Se describe en la presente memoria además un método para tratar un trastorno o afección que resulta de una

infección con un virus en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato o hidrato del mismo, eficaz para modular dicha cascada. La dosis apropiada para un individuo particular se determina mediante cualquier método adecuado.

5 Se describe en la presente memoria además, en ciertas formas de realización, una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster o tautómero del mismo. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica está en una forma adecuada para la administración oral. En formas de realización posteriores o adicionales, la composición farmacéutica está en forma de un comprimido, cápsula, pastilla, polvo, formulación de liberación sostenida, disolución, suspensión, para inyección parenteral como una disolución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica como un ungüento o crema, o para administración rectal como un supositorio. En formas de realización posteriores o adicionales, la composición farmacéutica está en formas de dosis unitaria, adecuadas para la administración individual de dosis precisas. En formas de realización posteriores o adicionales, la cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria está en el intervalo de aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal/día. En formas de realización posteriores o adicionales, la cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria está en el intervalo de aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 50 mg/kg/día. En formas de realización posteriores o adicionales, la cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria es aproximadamente 0,001 a aproximadamente 7 g/día. En formas de realización posteriores o adicionales, la cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria es aproximadamente 0,002 a aproximadamente 6 g/día. En formas de realización posteriores o adicionales, la cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria es aproximadamente 0,005 a aproximadamente 5 g/día. En formas de realización posteriores o adicionales, la cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria es aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 g/día. En formas de realización posteriores o adicionales, la cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria es de aproximadamente 0,02 hasta aproximadamente 5 g/día. En formas de realización posteriores o adicionales, la cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria es aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En formas de realización posteriores o adicionales, la cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria es aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 g/día. En formas de realización posteriores o adicionales, son adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior de los intervalos mencionados anteriormente. En casos posteriores o adicionales, se requieren niveles de dosificación por encima del límite superior de los intervalos mencionados anteriormente. En formas de realización posteriores o adicionales, un compuesto descrito en la presente memoria se administra en una única dosis, una vez al día. En formas de realización posteriores o adicionales, un compuesto descrito en la presente memoria se administra en múltiples dosis, más de una vez por día. En formas de realización posteriores o adicionales, un compuesto descrito en la presente memoria se administra dos veces al día. En formas de realización posteriores o adicionales, un compuesto descrito en la presente memoria se administra tres veces por día. En formas de realización posteriores o adicionales, un compuesto descrito en la presente memoria se administra cuatro veces por día. En formas de realización posteriores o adicionales, un compuesto descrito en la presente memoria se administra más de cuatro veces por día. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica es para la administración a un mamífero. En formas de realización posteriores o adicionales, el mamífero es un ser humano. En formas de realización posteriores o adicionales, la composición farmacéutica comprende además un vehículo, excipiente y/o adyuvante farmacéutico. En formas de realización posteriores o adicionales, la composición farmacéutica comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito en la presente memoria.

Se describe en la presente memoria, en ciertos casos, un método para inhibir una enzima de transcriptasa inversa. En algunos casos, el método comprende poner en contacto dicha enzima de transcriptasa inversa con una cantidad de una composición que comprende un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster o tautómero del mismo, suficiente para inhibir dicha enzima, con lo que se inhibe dicha enzima. En formas de realización posteriores o adicionales, la enzima es inhibida al menos aproximadamente 1%. En formas de realización posteriores o adicionales, la enzima es inhibida al menos aproximadamente 2%. En formas de realización posteriores o adicionales, la enzima es inhibida al menos aproximadamente 3%. En formas de realización posteriores o adicionales, la enzima es inhibida al menos aproximadamente 4%. En formas de realización posteriores o adicionales, la enzima es inhibida al menos aproximadamente 5%. En formas de realización posteriores o adicionales, la enzima es inhibida al menos aproximadamente 10%. En formas de realización posteriores o adicionales, la enzima es inhibida al menos aproximadamente 20%. En formas de realización posteriores o adicionales, la enzima es inhibida al menos aproximadamente 25%. En formas de realización posteriores o adicionales, la enzima es inhibida al menos aproximadamente 30%. En formas de realización posteriores o adicionales, la enzima es inhibida al menos aproximadamente 40%. En formas de realización posteriores o adicionales, la enzima es inhibida al menos aproximadamente 50%. En formas de realización posteriores o adicionales, la enzima es inhibida al menos aproximadamente 60%. En formas de realización posteriores o adicionales, la enzima es inhibida al menos aproximadamente 70%. En formas de realización posteriores o adicionales, la enzima es inhibida al menos aproximadamente 75%. En formas de realización posteriores o adicionales, la enzima es inhibida al menos aproximadamente 80%. En formas de realización posteriores o adicionales, la enzima es inhibida al menos aproximadamente 90%. En formas de realización posteriores o adicionales, la enzima es inhibida esencialmente por completo. En casos posteriores o adicionales, el contacto se produce en una célula. En casos posteriores o adicionales, la célula es una célula de mamífero. En casos posteriores o adicionales, la célula de mamífero es una célula humana. En casos posteriores o adicionales la enzima de

transcriptasa es inhibida con una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito en la presente memoria.

5 Se describe en la presente memoria, en ciertos casos, un método para tratar una enfermedad en un individuo que sufre dicha enfermedad, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster o tautómero del mismo.

10 Se describe en la presente memoria, en ciertos casos, un método para tratar infección por virus de inmunodeficiencia en un individuo infectado con un virus de la inmunodeficiencia, que comprende administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster o tautómero del mismo. En algunos casos, la composición que comprende un compuesto descrito en la presente memoria se administra oralmente, intraduodenalmente, parenteralmente (que incluye intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o mediante infusión), tópicamente o rectalmente. En algunos casos, la composición farmacéutica está en una forma adecuada para administración oral. En casos posteriores o adicionales, la composición farmacéutica está en forma de un comprimido, cápsula, pastilla, polvo, formulación de liberación sostenida, disolución, suspensión, para inyección parenteral como una disolución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica como un ungüento o crema, o para administración rectal como un supositorio. En formas de realización posteriores o adicionales, la composición farmacéutica está en formas de dosis unitaria, adecuadas para la administración individual de dosis precisas. En casos posteriores o adicionales, la composición farmacéutica comprende además un vehículo, excipiente y/o adyuvante farmacéutico.

25 En casos posteriores o adicionales, la cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal/día. En casos posteriores o adicionales, la cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg/kg/día. En casos posteriores o adicionales, la cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria es aproximadamente 0,001 a aproximadamente 7 g/día. En casos posteriores o adicionales, la cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria es aproximadamente 0,01 a aproximadamente 7 g/día. En casos posteriores o adicionales, la cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria es aproximadamente 0,02 a aproximadamente 5 g/día. En casos posteriores o adicionales, la cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria es aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 g/día. En casos posteriores o adicionales, la cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria es aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 g/día. En casos posteriores o adicionales, son adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente. En casos posteriores o adicionales, se requieren niveles de dosificación por encima del límite superior del intervalo mencionado anteriormente. En formas de realización posteriores o adicionales, un compuesto descrito en la presente memoria se administra en una única dosis, una vez al día. En formas de realización posteriores o adicionales, un compuesto descrito en la presente memoria se administra en múltiples dosis, más de una vez por día. En formas de realización posteriores o adicionales, un compuesto descrito en la presente memoria se administra dos veces al día. En formas de realización posteriores o adicionales, un compuesto descrito en la presente memoria se administra tres veces por día. En formas de realización posteriores o adicionales, un compuesto descrito en la presente memoria se administra cuatro veces por día. En formas de realización posteriores o adicionales, un compuesto descrito en la presente memoria se administra más de cuatro veces por día. En algunos casos, el individuo infectado con VIH es un mamífero. En formas de realización posteriores o adicionales, el individuo es un ser humano. En algunos casos, la composición que comprende un compuesto descrito en la presente memoria se administra en combinación con una terapia adicional.

50 Se describe en la presente memoria, en ciertos casos, un método para degradar, inhibir el crecimiento de o matar una célula infectada con un virus de inmunodeficiencia, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad de una composición eficaz para degradar, inhibir el crecimiento de o matar dicha célula, comprendiendo la composición un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster o tautómero del mismo. En algunas formas de realización, las células son exterminadas. En formas de realización posteriores o adicionales, el 1% de las células es exterminado. En formas de realización posteriores o adicionales, el 2% de las células es exterminado. En formas de realización posteriores o adicionales, el 3% de las células es exterminado. En formas de realización posteriores o adicionales, el 4% de las células es exterminado. En formas de realización posteriores o adicionales, el 5% de las células es exterminado. En formas de realización posteriores o adicionales, el 10% de las células es exterminado. En formas de realización posteriores o adicionales, el 20% de las células es exterminado. En formas de realización posteriores o adicionales, el 25% de las células es exterminado. En formas de realización posteriores o adicionales, el 30% de las células es exterminado. En formas de realización posteriores o adicionales, el 40% de las células es exterminado. En formas de realización posteriores o adicionales, el 50% de las células es exterminado. En formas de realización posteriores o adicionales, el 60% de las células es exterminado. En formas de realización posteriores o adicionales, el 70% de las células es exterminado. En formas de realización posteriores o adicionales, el 75% de las células es exterminado. En formas de realización posteriores o adicionales, el 80% de las células es exterminado. En formas de realización posteriores o adicionales, el 90% de las células es exterminado. En formas de realización posteriores o adicionales, el 100% de las células es exterminado. En formas de realización posteriores o adicionales, esencialmente todas las células son exterminadas.

En formas de realización posteriores o adicionales, se inhibe el crecimiento de las células. En formas de realización posteriores o adicionales, el crecimiento de las células es inhibido aproximadamente 1%. En formas de realización posteriores o adicionales, el crecimiento de las células es inhibido aproximadamente 2%. En formas de realización posteriores o adicionales, el crecimiento de las células es inhibido aproximadamente 3%. En formas de realización posteriores o adicionales, el crecimiento de las células es inhibido aproximadamente 4%. En formas de realización posteriores o adicionales, el crecimiento de las células es inhibido aproximadamente 5%. En formas de realización posteriores o adicionales, el crecimiento de las células es inhibido aproximadamente 10%. En formas de realización posteriores o adicionales, el crecimiento de las células es inhibido aproximadamente 20%. En formas de realización posteriores o adicionales, el crecimiento de las células es inhibido aproximadamente 25%. En formas de realización posteriores o adicionales, el crecimiento de las células es inhibido aproximadamente 30%. En formas de realización posteriores o adicionales, el crecimiento de las células es inhibido aproximadamente 40%. En formas de realización posteriores o adicionales, el crecimiento de las células es inhibido aproximadamente 50%. En formas de realización posteriores o adicionales, el crecimiento de las células es inhibido aproximadamente 60%. En formas de realización posteriores o adicionales, el crecimiento de las células es inhibido aproximadamente 75%. En formas de realización posteriores o adicionales, el crecimiento de las células es inhibido aproximadamente 80%. En formas de realización posteriores o adicionales, el crecimiento de las células es inhibido aproximadamente 90%. En formas de realización posteriores o adicionales, el crecimiento de las células es inhibido aproximadamente 100%. En formas de realización posteriores o adicionales, se usa una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito en la presente memoria.

Descripción detallada

Cierta terminología química

Excepto que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen los mismos significados como se entienden habitualmente por el experto en la técnica a la que pertenece la materia objeto reivindicada. En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para términos en la presente memoria, prevalecen aquellas en esta sección. Cuando se haga referencia a una dirección URL o a otro identificador o dirección, se entiende que tales identificadores pueden cambiar y la información particular en la internet puede variar, pero se puede encontrar información equivalente buscando en internet o en otra fuente de referencia apropiada. La referencia a ellos pone de manifiesto la disponibilidad y diseminación pública de tal información.

Se entenderá que la descripción general anterior y la descripción detallada siguiente son ejemplares y explicativas solamente, y no son restrictivas de ninguna materia objeto reivindicada. En esta solicitud, el uso de un singular incluye el plural, excepto que se señale específicamente de otro modo. Se debe observar que, como se usan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones anejas, las formas singulares “un”, “una”, y “el/la” incluyen referentes plurales, excepto que el contexto dicte claramente otra cosa. Se debería observar que el uso de “o” significa “y/o”, excepto que se indique de otro modo.

Las definiciones de términos de química estándar se encuentran en trabajos de referencia, tales como Carey y Sundberg “ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4ª ED.” Vols. A (2000) y B (2001), Plenum Press, Nueva York. Excepto que se indique de otro modo, se emplean métodos convencionales de espectroscopía de masas, RMN, HPLC, espectroscopía de IR y de UV/Vis, y farmacología. Excepto que se proporcionen definiciones específicas, la nomenclatura empleada en relación con, y los procedimientos y técnicas de laboratorio de, química analítica, química orgánica sintética y química médica y farmacéutica descritos en la presente memoria son los conocidos en la técnica. Para las síntesis químicas, los análisis químicos, la preparación, formulación, y suministro farmacéuticos, y para el tratamiento de individuos, se usa cualquier técnica adecuada. En algunas formas de realización, las reacciones y técnicas de purificación se llevan a cabo, por ejemplo, usando kits de especificaciones del fabricante o como se llevan a cabo normalmente en la técnica, o como se describen en la presente memoria. Las técnicas y procedimientos anteriores se llevan a cabo mediante cualquier método adecuado. A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y sus sustituyentes se escogen para proporcionar restos y compuestos estables.

Cuando se especifican grupos sustituyentes por sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, engloban igualmente los sustituyentes químicamente idénticos que resultarían de escribir la estructura de derecha a izquierda. Como ejemplo, $-\text{CH}_2\text{O}-$ es equivalente a $-\text{OCH}_2-$.

Excepto que se indique de otro modo, el uso de términos químicos generales, tales como, aunque no se limitan a, “alquilo”, “amina”, “arilo”, son equivalentes a sus formas opcionalmente sustituidas. Por ejemplo, “alquilo”, cuando se usa en la presente memoria, incluye alquilo opcionalmente sustituido.

En algunas formas de realización, los compuestos presentados en la presente memoria poseen uno o más estereocentros, y cada centro existe en la configuración R o S, o sus combinaciones. Igualmente, en algunas formas de realización, los compuestos presentados en la presente memoria poseen uno o más dobles enlaces, y cada uno existe en la configuración E (*trans*) o Z (*cis*), o sus combinaciones. Se debe entender que la presentación de un estereoisómero, regioisómero, diastereoisómero, enantiómero o epímero particular incluye todos los

estereoisómeros, regioisómeros, diastereoisómeros, enantiómeros o epímeros posibles, y sus mezclas. De este modo, los compuestos presentados en la presente memoria incluyen todas las formas estereoisoméricas, regioisoméricas, diastereoméricas, enantioméricas, y epiméricas configuracionales separadas, así como las mezclas correspondientes de las mismas. Para las técnicas de invertir o dejar sin cambio un estereocentro particular, y/o resolver mezclas de estereoisómeros, véase, por ejemplo, Furniss et al. (eds.), VOGEL'S TEXTBOOK OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5ª Edición, Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, UK, 1991, 809-816.

Las expresiones "resto", "resto químico", "grupo" y "grupo químico", como se usan en la presente memoria, se refieren a un segmento o grupo funcional específico de una molécula. Los restos químicos son a menudo entidades químicas reconocidas embebidas o anejas a una molécula.

El término "enlace" o "enlace sencillo" se refiere a un enlace químico entre dos átomos, o dos restos cuando los átomos unidos mediante el enlace se consideran parte de una subestructura más grande.

La expresión "grupo catalítico" se refiere a un grupo funcional químico que ayuda en la catálisis actuando para reducir la barrera de activación para la reacción.

El término "opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o circunstancia descrito subsiguientemente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho suceso o circunstancia ocurre y casos en los que no. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" significa "alquilo" o "alquilo sustituido" como se define más abajo. Además, en algunas formas de realización, un grupo opcionalmente sustituido no está sustituido (por ejemplo, -CH₂CH₃), está completamente sustituido (por ejemplo, -CF₂CF₃), está monosustituido (por ejemplo, -CH₂CHF₂), o está sustituido a un nivel cualquiera entre completamente sustituido y monosustituido (por ejemplo, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CF₂CH₃, -CFHCHF₂, etc.). Tales grupos no pretenden introducir ninguna sustitución o patrones de sustitución (por ejemplo, alquilo sustituido incluye grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos, que a su vez incluyen grupos alquilo opcionalmente sustituidos potencialmente hasta el infinito) que sean estéricamente inaplicables y/o sintéticamente no factibles. De este modo, cualesquiera sustituyentes descritos deberían entenderse generalmente como que tienen un peso molecular máximo de aproximadamente 1.000 daltons, y más típicamente hasta aproximadamente 500 daltons (excepto en los casos en los que se pretendan claramente sustituyentes macromoleculares, por ejemplo polipéptidos, polisacáridos, polietilenglicoles, ADN, ARN, y similares).

Como se usa en la presente memoria, C₁-C_x incluye C₁-C₂, C₁-C₃ ... C₁-C_x. A título de ejemplo solamente, un grupo designado como "C₁-C₄" indica que hay 1 a 4 átomos de carbono en el resto, es decir, grupos que contienen un átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono o 4 átomos de carbono, así como los intervalos C₁-C₂ y C₁-C₃. De este modo, a título de ejemplo solamente, "alquilo de C₁-C₄" indica que hay uno a cuatro átomos de carbono en el grupo alquilo, es decir, el grupo alquilo se selecciona de entre metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, y t-butilo. Siempre que aparezca en la presente memoria, un intervalo numérico tal como "1 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "1 a 10 átomos de carbono" significa que, en algunas formas de realización, el grupo tiene 1 átomo de carbono; en algunas formas de realización, 2 átomos de carbono; en algunas formas de realización, 3 átomos de carbono; en algunas formas de realización, 4 átomos de carbono; en algunas formas de realización, 5 átomos de carbono; en algunas formas de realización, 6 átomos de carbono; en algunas formas de realización, 7 átomos de carbono; en algunas formas de realización, 8 átomos de carbono; en algunas formas de realización, 9 átomos de carbono; o, en algunas formas de realización, 10 átomos de carbono.

El término "hidrocarburo", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un compuesto o grupo químico que contiene solamente átomos de carbono e hidrógeno.

Los términos "heteroátomo" o "hetero", como se usan en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren a un átomo distinto de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos se seleccionan independientemente de entre oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, silicio, selenio y estaño, pero no se limitan a estos átomos. En algunas formas de realización, en las que están presentes dos o más heteroátomos, los dos o más heteroátomos son los mismos entre sí, o algunos o todos de los dos o más heteroátomos son cada uno diferentes de los demás.

El término "alquilo", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un monorrádical de hidrocarburo saturado de cadena lineal opcionalmente sustituido o de cadena ramificada opcionalmente sustituido, que tiene de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, más preferiblemente uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-amilo y hexilo, y grupos alquilo más largos, tales como heptilo, octilo, y similares. Siempre que aparezca en la presente memoria, un intervalo numérico tal como "alquilo de C₁-C₆" o "alquilo de C₁₋₆" significa que, en algunas formas de realización, el grupo alquilo consiste en 1 átomo de carbono; en algunas formas de realización, 2 átomos de carbono; en algunas formas de realización, 3 átomos de carbono; en algunas formas de realización, 4 átomos de carbono; en algunas formas de realización, 5 átomos de carbono; o, en algunas formas de realización, 6 átomos de carbono, aunque la presente definición

también cubre la aparición del término “alquilo” en la que no se designa un intervalo numérico.

El término “alquileo”, como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un dirradical derivado del monorradical alquilo definido anteriormente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metileno (-CH₂), etileno (-CH₂CH₂-), propileno (-CH₂CH₂CH₂-), isopropileno (-CH(CH₃)CH₂-), y similares.

El término “alqueno” como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un monorradical de hidrocarburo de cadena lineal opcionalmente sustituido o de cadena ramificada opcionalmente sustituido, que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono, y que tiene de dos a aproximadamente diez átomos de carbono, más preferiblemente dos a aproximadamente seis átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo está en la conformación *cis* alrededor del doble o dobles enlaces. En algunas formas de realización, el grupo está en la conformación *trans* alrededor del doble o dobles enlaces. Como se usa en la presente memoria, el término se debería entender para incluir ambos isómeros. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etenilo (-CH=CH₂), 1-propenilo (-CH₂CH=CH₂), isopropenilo [-C(CH₃)=CH₂], butenilo, 1,3-butadienilo y similares. Siempre que aparezca en la presente memoria, un intervalo numérico tal como “alqueno de C₂-C₆” o “alqueno de C₂₋₆” significa que, en algunas formas de realización, el grupo alqueno consiste en 2 átomos de carbono; en algunas formas de realización, 3 átomos de carbono; en algunas formas de realización, 4 átomos de carbono; en algunas formas de realización, 5 átomos de carbono; o, en algunas formas de realización, 6 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término “alqueno” en la que no se designa un intervalo numérico.

El término “alquenoileno”, como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un dirradical derivado del monorradical alqueno definido anteriormente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etenileno (-CH=CH-), los isómeros de propenileno (por ejemplo, -CH₂CH=CH- y -C(CH₃)=CH-), y similares.

El término “alquino”, como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un monorradical de hidrocarburo de cadena lineal opcionalmente sustituido o de cadena ramificada opcionalmente sustituido, que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono, y que tiene de dos a aproximadamente diez átomos de carbono, más preferiblemente de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, 2-propinilo, 2-butinilo, 1,3-butadiinilo y similares. Siempre que aparezca en la presente memoria, un intervalo numérico tal como “alquino de C₂-C₆” o “alquino de C₂₋₆” significa que, en algunas formas de realización, el grupo alquino consiste en 2 átomos de carbono; en algunas formas de realización, 3 átomos de carbono; en algunas formas de realización, 4 átomos de carbono; en algunas formas de realización, 5 átomos de carbono; o, en algunas formas de realización, 6 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término “alquino” en el que no se designa un intervalo numérico.

El término “alquinoileno”, como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un dirradical derivado del monorradical alquino definido anteriormente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinileno (-C≡C-), propargileno (-CH₂-C≡C-), y similares.

El término “alifático”, como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un hidrocarburo no aromático saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado, de cadena lineal o cadena ramificada, opcionalmente sustituido. De este modo, el término incluye colectivamente grupos alquilo, alqueno y alquino.

Los términos “heteroalquilo”, “heteroalqueno” y “heteroalquino”, como se usan en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren a estructuras alquílicas, alquenoílicas y alquinoílicas opcionalmente sustituidas, respectivamente, como se describen anteriormente, en las que uno o más de los átomos de carbono de la cadena esquelética (y cualesquiera átomos de hidrógeno asociados, según sea apropiado) están sustituidos cada uno independientemente por un heteroátomo (es decir, un átomo distinto de carbono, tal como, aunque no limitado a, oxígeno, nitrógeno, azufre, silicio, fósforo, estaño, o sus combinaciones), o grupo heteroatómico tal como, aunque sin limitarse a, -O-O-, -S-S-, -O-S-, -SO-, =N-N-, -N=N-, -N=N-NH-, -P(O)₂, -O-P(O)₂, -P(O)₂-O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -SnH₂- y similares.

Los términos “haloalquilo”, “haloalqueno” y “haloalquino”, como se describen en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren a grupos alquilo, alqueno y alquino opcionalmente sustituidos, respectivamente, como se definen anteriormente, en los que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, o sus combinaciones. En algunas formas de realización, dos o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de halógeno que son los mismos entre sí (por ejemplo, difluorometilo); en otras formas de realización, dos o más átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de halógeno que no son todos los mismos entre sí (por ejemplo, 1-cloro-1-fluoro-1-yodoetilo). Los ejemplos no limitantes de grupos haloalquilo son fluorometilo y bromoetilo. Un ejemplo no limitante de un grupo haloalqueno es bromoetenilo. Un ejemplo no limitante de un grupo haloalquino es cloroetinilo.

El término “perhalo”, como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a grupos en los que todos los átomos de hidrógeno están sustituidos por flúor, cloro, bromo, yodo, o sus combinaciones. De este modo, como ejemplo no limitante, el término “perhaloalquilo” se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, en el que todos los átomos de H se han sustituido por flúor, cloro, bromo o yodo, o sus combinaciones. Un

ejemplo no limitante de un grupo perhaloalquilo es bromo,cloro,fluorometilo. Un ejemplo no limitante de un grupo perhaloalqueno es tricloroetenilo. Un ejemplo no limitante de un grupo perhaloalquinilo es tribromopropinilo.

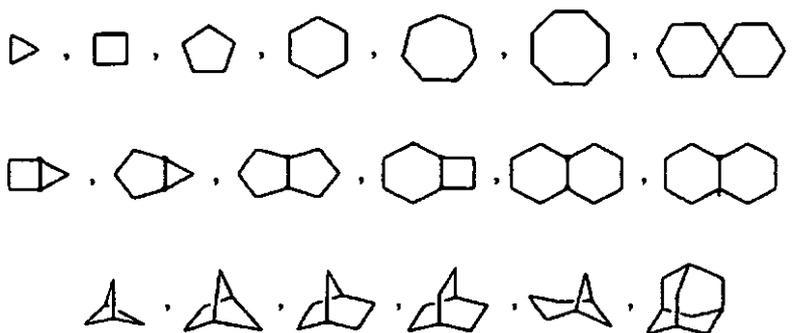
5 La expresión "cadena de carbono", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a cualquier grupo alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno o heteroalquino que es lineal, cíclico, o cualquier combinación de los mismos. Si la cadena es parte de un ligador, y ese ligador comprende uno o más anillos como parte de la cadena principal central, con el fin de calcular la longitud de cadena, la "cadena" sólo incluye los átomos de carbono que componen la parte inferior o la parte superior de un anillo dado, y no ambas, y, cuando la parte superior y la parte inferior del anillo o anillos no son equivalentes en longitud, se usará la distancia más corta a la hora de determinar la longitud de la cadena. Si la cadena contiene heteroátomos como parte de la cadena principal, esos átomos no se calculan como parte de la longitud de la cadena de carbono.

15 Los términos "ciclo", "cíclico", "anillo" y "anillo de miembros", como se usan en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren a cualquier estructura covalentemente cerrada, incluyendo sistemas anulares alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos y policíclicos condensados o no condensados, como se describe en la presente memoria. En algunas formas de realización, los anillos están opcionalmente sustituidos. En algunas formas de realización, los anillos forman parte de un sistema anular condensado. El término "miembro" pretende significar el número de átomos esqueléticos que constituyen el anillo. De este modo, a título de ejemplo solamente, ciclohexano, piridina, pirano y pirimidina son anillos de seis miembros, y ciclopentano, pirrol, tetrahidrofurano y tiofeno son anillos de cinco miembros.

El término "condensado", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a estructuras cíclicas en las que dos o más anillos comparten uno o más enlaces.

25 El término "cicloalquilo", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un anillo de monorrádical de hidrocarburo, saturado, opcionalmente sustituido, que contiene de tres a aproximadamente quince átomos de carbono anulares, o de tres a aproximadamente diez átomos de carbono anulares, aunque, en algunas formas de realización, incluye como sustituyentes átomos de carbono no anulares adicionales (por ejemplo, metilciclopropilo). Siempre que aparezca en la presente memoria, un intervalo numérico tal como "cicloalquilo de C₃₋₆" o "cicloalquilo de C₃₋₆" significa que, en algunas formas de realización, el grupo cicloalquilo consiste en 3 átomos de carbono; en algunas formas de realización, 4 átomos de carbono; en algunas formas de realización, 5 átomos de carbono; o, en algunas formas de realización, 6 átomos de carbono, es decir, es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o cicloheptilo, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "cicloalquilo" en la que no se designa un intervalo numérico. El término incluye radicales condensados, no condensados, en puente, y espiro. En algunas formas de realización, un cicloalquilo condensado contiene de dos a cuatro anillos condensados, en el que el anillo de unión es un anillo cicloalquílico. En algunas formas de realización, los otros anillos individuales son alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos, o cualquier combinación de los mismos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, sistemas anulares de ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decalinilo, y biciclo[2.2.1]heptilo y adamantilo. Los ejemplos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes restos:

40

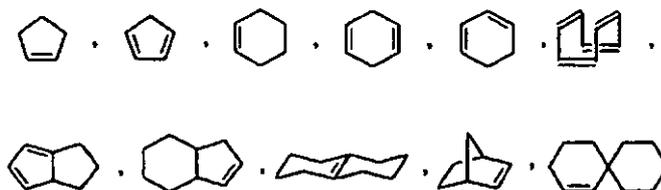


y similares.

45 El término "cicloalqueno", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un anillo monorrádical no aromático de hidrocarburo opcionalmente sustituido, que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono, y de tres a aproximadamente veinte átomos de carbono anulares, tres a aproximadamente doce átomos de carbono anulares, o de tres a aproximadamente diez átomos de carbono anulares. El término incluye radicales condensados, no condensados, en puente, y espiro. En algunas formas de realización, un cicloalqueno condensado contiene de dos a cuatro anillos condensados, en el que el anillo de unión es un anillo cicloalquénico. En algunas formas de realización, los otros anillos individuales son alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos, o cualquier combinación de los mismos. En algunas formas de realización, los sistemas de anillo condensados están condensados a través de un enlace que es un enlace sencillo carbono-carbono, o un enlace doble carbono-carbono. Los ejemplos de cicloalquenos incluyen, pero no se limitan a, sistemas anulares de

50

ciclohexenilo, ciclopentadienilo y biciclo[2.2.1]hept-2-eno. Los ejemplos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes restos:

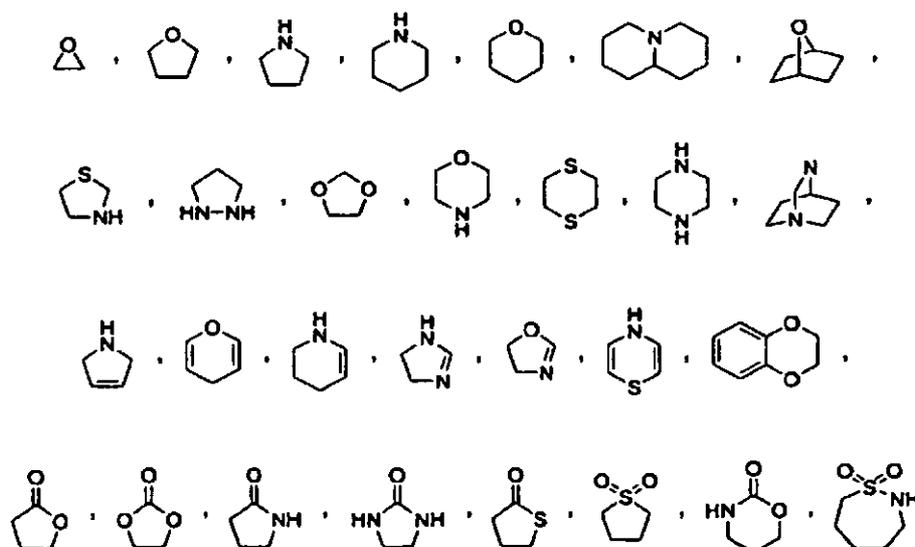


5 y similares.

10 Los términos “aliciclilo” o “alicíclico”, como se usan en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren a sistemas de anillos de hidrocarburos no aromáticos saturados, parcialmente insaturados o completamente insaturados, opcionalmente sustituidos, que contienen de tres a aproximadamente veinte átomos de carbono anulares, tres a aproximadamente doce átomos de carbono anulares, o de tres a aproximadamente diez átomos de carbono anulares. De este modo, los términos incluyen colectivamente grupos cicloalquilo y cicloalquenilo.

15 Las expresiones “heterociclilo no aromático” y “heteroaliciclilo”, como se usan en la presente memoria, solas o en combinación, se refieren monorradales anulares no aromáticos saturados, parcialmente insaturados o completamente insaturados, opcionalmente sustituidos, que contienen de tres a aproximadamente veinte átomos anulares, en los que uno o más de los átomos anulares son un átomo distinto de carbono, seleccionado independientemente de entre oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, silicio, selenio y estaño, pero no se limitan a estos átomos. En formas de realización en las que están presentes en el anillo dos o más heteroátomos, los dos o más heteroátomos son iguales entre sí, o algunos o todos de los dos o más heteroátomos son cada uno diferentes de los demás. Los términos incluyen radicales condensados, no condensados, en puente, y espiro. Un radical heterocíclico no aromático condensado contiene de dos a cuatro anillos condensados, en el que el anillo de unión es un heterociclo no aromático; los otros anillos individuales son alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos, o cualquier combinación de los mismos. En algunas formas de realización, los sistemas de anillos condensados están condensados a través de un enlace sencillo o un enlace doble, así como a través de enlaces que son carbono-carbono, carbono-heteroátomo, o heteroátomo-heteroátomo. Los términos también incluyen radicales que tienen de tres a aproximadamente doce átomos anulares esqueléticos, así como los que tienen de tres a aproximadamente diez átomos anulares esqueléticos. En algunas formas de realización, la unión de una subunidad heterocíclica no aromática a su molécula progenitora es vía un heteroátomo o un átomo de carbono. Igualmente, en algunas formas de realización, la sustitución adicional es vía un heteroátomo o un átomo de carbono. Como ejemplo no limitante, un heterociclo no aromático de imidazolidina se une a una molécula progenitora vía sus átomos de N (imidazolidin-1-ilo o imidazolidin-3-ilo) o cualquiera de sus átomos de carbono (imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo o imidazolidin-5-ilo). En ciertas formas de realización, los heterociclos no aromáticos contienen uno o más grupos carbonilo o tiocarbonilo, tales como, por ejemplo, grupos que contienen oxo y tío. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, dihidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioanilo, piperazinilo, azetidino, oxetano, tietano, homopiperidinilo, oxepano, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxano, 1,3-dioxolano, pirazolinilo, ditiano, ditiano, dihidropirano, dihidrotienilo, dihidrofurano, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, 3-azabicyclo[4.1.0]heptano, 3H-indolilo y quinolizinilo. Los ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo, también denominados como heterociclos no aromáticos, incluyen:

40



y similares. Los términos también incluyen todas las formas anulares de los hidratos de carbono, incluyendo, pero sin limitarse a, los monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos.

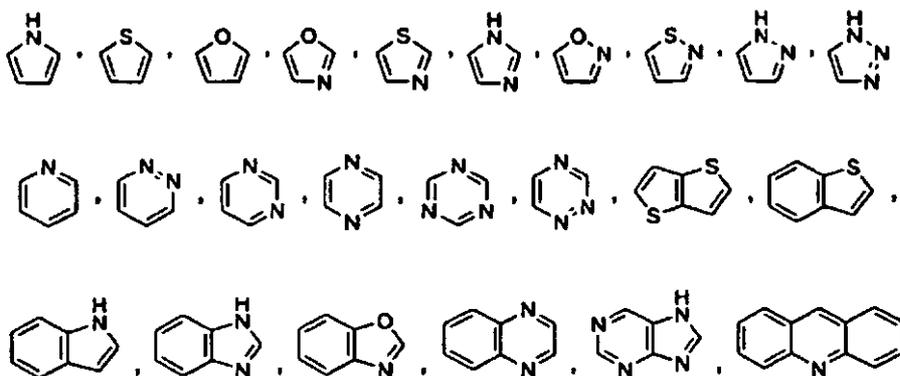
5 El término "aromático", como se usa en la presente memoria, se refiere a un resto anular plano, cíclico o policíclico, que tiene un sistema de electrones π deslocalizados que contiene $4n + 2$ electrones π , en los que n es un número entero. En ciertos casos, los anillos aromáticos se forman mediante cinco, seis, siete, ocho, nueve, o más de nueve
10 átomos. En ciertos casos, los aromáticos están opcionalmente sustituidos, y son monocíclicos o policíclicos de anillos condensados. El término aromático engloba tanto los anillos que contienen carbono (por ejemplo, fenilo) como los anillos que contienen uno o más heteroátomos (por ejemplo, piridina).

15 El término "arilo", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical de hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido de seis a aproximadamente veinte átomos de carbono anulares, e incluye anillos arílicos condensados y no condensados. Un radical anular arílico condensado contiene de dos a cuatro anillos condensados, en el que el anillo de unión es un anillo arílico, y los otros anillos individuales son alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos, o cualquier combinación de los mismos. Además, el término arilo incluye anillos condensados y no condensados que contienen de seis a aproximadamente doce átomos de carbono anulares, así como los que contienen de seis a aproximadamente diez átomos de carbono anulares. Un ejemplo no limitante de un grupo arílico anular individual incluye fenilo; un grupo arílico anular condensado incluye naftilo, fenantrenilo, antraceno, azuleno; y un grupo biarílico no condensado incluye bifenilo.

20 El término "arileno", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un dirradical derivado del monorradical arílico definido anteriormente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, 1,2-fenileno, 1,3-fenileno, 1,4-fenileno, 1,2-naftileno y similares.

25 El término "heteroarilo", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a monorradicales aromáticos opcionalmente sustituidos que contienen de aproximadamente cinco a aproximadamente veinte átomos anulares esqueléticos, en los que uno o más de los átomos anulares es un heteroátomo seleccionado independientemente de entre oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, silicio, selenio y estaño, pero no limitado a estos átomos, y con la condición de que el anillo de dicho grupo no contenga dos átomos adyacentes de O o S. En formas de realización en las que están presentes dos o más heteroátomos en el anillo, los dos o más heteroátomos son iguales entre sí, o algunos o todos de los dos o más heteroátomos son diferentes de los demás. El término heteroarilo incluye radicales heteroarílicos condensados y no condensados, opcionalmente sustituidos, que tienen al menos un heteroátomo. El término heteroarilo también incluye heteroarilos condensados y no condensados que tienen de cinco a aproximadamente doce átomos anulares esqueléticos, así como los que tienen de cinco a aproximadamente diez átomos anulares esqueléticos. En ciertos casos, el enlazamiento a un grupo heteroarilo es vía un átomo de carbono o un heteroátomo. De este modo, como ejemplo no limitante, un grupo imidazol se une a una molécula progenitora vía cualquiera de sus átomos de carbono (imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imidazol-5-ilo), o sus átomos de nitrógeno (imidazol-1-ilo o imidazol-3-ilo). Igualmente, en algunas formas de realización, un grupo heteroarilo está sustituido además vía cualquiera o todos sus átomos de carbono, y/o cualquiera o todos sus heteroátomos. Un radical heteroarilo condensado contiene de dos a cuatro anillos condensados, en el que el anillo de unión es un anillo heteroaromático, y los otros anillos individuales son alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos, o cualquier combinación de los mismos. Un ejemplo de un grupo heteroarilo anular sencillo incluye piridilo; los grupos heteroarilo anulares condensados incluyen bencimidazolilo, quinolinilo, acridinilo; y un grupo biheteroarilo no condensado incluye bipyridinilo. Otros ejemplos de heteroarilos incluyen, sin limitación,
40
45

- 5 furanilo, tienilo, oxazolilo, acridinilo, fenazinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiofenilo, benzoxadiazolilo, benzotriazolilo, imidazolilo, indolilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, indolizínilo, isotiazolilo, isoindoliloxadiazolilo, indazolilo, piridilo, piridazilo, pirimidilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazinilo, pirazolilo, purinilo, ftalazinilo, pteridinilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, triazinilo, tiadiazolilo, y similares, y sus óxidos, tales como, por ejemplo, N-óxido de piridilo. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen los siguientes restos:



- 10 y similares.

El término "heteroarileno", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un dirradical derivado del monorradical heteroarilo definido anteriormente. Los ejemplos incluyen piridinilo y pirimidinilo.

- 15 El término "heterociclilo", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere colectivamente a grupos heteroariliciclilo y heteroarilo. En la presente memoria, siempre que se indique el número de átomos de carbono en un heterociclo (por ejemplo, heterociclo de C₁-C₆), debe de estar presente en el anillo al menos un átomo que no sea carbono (el heteroátomo). Las denominaciones tales como "heterociclo de C₁-C₆" se refieren sólo al número de átomos de carbono en el anillo, y no se refieren al número total de átomos en el anillo. Las denominaciones tales como "heterociclo de 4-6 miembros" se refiere al número total de átomos que están contenidos en el anillo (es decir, un anillo de cuatro, cinco, o seis miembros, en los que al menos un átomo es un átomo de carbono, al menos un átomo es un heteroátomo, y los otros dos a cuatro átomos son átomos de carbono o heteroátomos). Para heterociclos que tienen dos o más heteroátomos, esos dos o más heteroátomos son los mismos o diferentes de los demás. En algunas formas de realización, los heterociclos están opcionalmente sustituidos. Los grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que tienen sólo tres átomos en el anillo, mientras que los grupos heterocíclicos aromáticos deben tener al menos cinco átomos en el anillo. En ciertos casos, el enlazamiento (es decir, unión a una molécula progenitora o sustitución adicional) a un heterociclo es vía un heteroátomo o un átomo de carbono.

- 30 El término "carbociclilo", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere colectivamente a grupos aliciclilo y arilo; es decir, estructuras anulares covalentemente cerradas, de todo carbono, que están saturadas, parcialmente insaturadas, completamente insaturadas, o son aromáticas. En ciertos casos, los anillos carbocíclicos están formados por tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, o más de nueve átomos de carbono. En algunas formas de realización, los carbociclos están opcionalmente sustituidos. El término distingue anillos carbocíclicos de heterocíclicos, en los que la cadena principal anular contiene al menos un átomo que es diferente de carbono.

Los términos "halógeno", "halo" o "haluro", como se usan en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren a fluro, cloro, bromo y yodo.

- 40 El término "hidroxi", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere al monorradical -OH.

El término "ciano", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere al monorradical -CN.

- 45 El término "cianometilo", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere al monorradical -CH₂CN.

El término "nitro", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere al monorradical -NO₂.

- 50 El término "oxi", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere al monorradical -O-

El término "oxo", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere al dirradical =O.

El término “carbonilo”, como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere al dirradical $-C(=O)-$, que también se escribe como $-C(O)-$.

- 5 Los términos “carboxi” o “carboxilo”, como se usan en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren al resto $-C(O)OH$, que también se escribe como $-COOH$.

10 El término “alcoxi”, como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical de éter alquílico, $-O$ -alquilo, incluyendo los grupos $-O$ -alifático y $-O$ -carbociclilo, en el que, en algunas formas de realización, los grupos alquilo, alifático y carbociclilo están opcionalmente sustituidos, y en el que los términos alquilo, alifático y carbociclilo son como se definen en la presente memoria. Los ejemplos de radicales alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y similares.

15 El término “sulfinilo”, como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere al dirradical $-S(=O)$.

El término “sulfonilo”, como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere al dirradical $-S(=O)_2-$.

20 Los términos “sulfonamida”, “sulfonamido” y “sulfonamidilo”, como se usan en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren a los grupos dirradicálicos $-S(=O)_2-NH-$ y $-NH-S(=O)_2-$.

Los términos “sulfamida”, “sulfamido” y “sulfamidilo”, como se usan en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren al grupo dirradicálico $-NH-S(=O)_2-NH-$.

25 La expresión “agente reaccionante”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un nucleófilo o electrófilo usado para crear enlaces covalentes.

30 Se entenderá que en los casos en los que se usan dos o más radicales en sucesión para definir un sustituyente unido a una estructura, el primer radical nombrado se considera que es el terminal, y el último radical nombrado se considera que está unido a la estructura en cuestión. De este modo, por ejemplo, el radical arilalquilo está unido a la estructura en cuestión mediante el grupo alquilo.

Cierta terminología farmacéutica

35 La expresión “inhibidor de transcriptasa inversa”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un compuesto que muestra una IC_{50} , con respecto a la actividad de transcriptasa inversa, de no más de aproximadamente $100 \mu M$, o no más de aproximadamente $50 \mu M$, según se mide en el ensayo de enzima de transcriptasa inversa descrito generalmente en la presente memoria. “ IC_{50} ” es la concentración de inhibidor que reduce la actividad de una enzima hasta el nivel semimáximo. Los compuestos descritos en la presente memoria presentan inhibición frente a transcriptasa inversa, preferiblemente presentando una IC_{50} con respecto a transcriptasa inversa de no más de aproximadamente $10 \mu M$, más preferiblemente no más de aproximadamente $5 \mu M$, incluso más preferiblemente no más de $1 \mu M$, y lo más preferible no más de aproximadamente $200 nM$, según se mide en el ensayo de transcriptasa inversa descrito en la presente memoria.

45 El término “sujeto”, “paciente” o “individuo”, como se usa en la presente memoria con referencia a individuos que padecen un trastorno, y similar, engloba mamíferos y no mamíferos. Los mamíferos son cualquier miembro de la clase de mamíferos, incluyendo, pero sin limitarse a, seres humanos, primates no humanos tales como chimpancés, y otras especies de simios y monos; animales de granjas tales como ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros, y gatos; animales de laboratorio que incluyen roedores, tales como ratas, ratones y cerdos, y similares. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no se limitan a, pájaros, peces y similares. En algunas formas de realización de los métodos y composiciones proporcionados en la presente memoria, el individuo es un mamífero. En formas de realización preferidas, el individuo es un ser humano. Ninguno de los términos se ha de interpretar que requiera la supervisión o cuidado de un profesional médico.

55 Los términos “tratar”, “tratando” o “tratamiento”, y otros equivalentes gramaticales usados en la presente memoria, incluyen aliviar, disminuir o mejorar una enfermedad o síntomas de la afección, evitando síntomas adicionales, mejorando o evitando las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibiendo la enfermedad o afección, por ejemplo deteniendo el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviando la enfermedad o afección, provocando la regresión de la enfermedad o afección, aliviando una afección provocada por la enfermedad o afección, o deteniendo los síntomas de la enfermedad o afección, y están destinados a incluir profilaxis. Los términos incluyen además lograr un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se quiere decir la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando. También, un beneficio terapéutico se logra con la erradicación o mejora de uno de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de manera que se observa una mejora en el individuo, a pesar de que el individuo continúa sufriendo el trastorno subyacente. Para el beneficio profiláctico, las composiciones se administran a un individuo con riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un individuo que comunica uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso aunque no se haya hecho un diagnóstico de la enfermedad.

5 Los términos “administrar”, “que administra”, “administración”, y similares, como se usan en la presente memoria, se refieren a los métodos que se usan para permitir el suministro de compuestos o composiciones al sitio deseado de acción biológica. Estos métodos incluyen, pero no se limitan a, vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intravascular, o por infusión), administración tópica y rectal. En formas de realización preferidas, los compuestos y composiciones descritos en la presente memoria se administran oralmente.

10 Las expresiones “cantidad eficaz”, “cantidad terapéuticamente eficaz” o “cantidad farmacéuticamente eficaz”, como se usan en la presente memoria, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o compuesto que se administra que aliviará en cierto grado uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se esté tratando. En algunas formas de realización, el resultado es la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas, o causas de una enfermedad, o cualquier alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una “cantidad eficaz” para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se describe en la presente memoria requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativa en una enfermedad. En algunas formas de realización, una cantidad “eficaz” apropiada difiere de un individuo a otro. Una cantidad “eficaz” apropiada en cualquier caso individual se determina usando técnicas, tales como un estudio de aumento de la dosis.

20 El término “aceptable”, como se usa en la presente memoria, con respecto a una formulación, composición o ingrediente, significa que no tiene un efecto perjudicial persistente sobre la salud general del individuo que se esté tratando.

25 La expresión “farmacéuticamente aceptable”, como se refiere en la presente memoria, se refiere a un material, tal como un vehículo o diluyente, que no anula la actividad biológica o propiedades de los compuestos descritos en la presente memoria, y es relativamente no tóxico, es decir, el material se administra a un individuo sin provocar efectos biológicos indeseables o sin actuar de manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en la que está contenido.

30 La expresión “sal farmacéuticamente aceptable”, como se usa en la presente memoria, se refiere a sales que retienen la eficacia biológica de los ácidos y bases libres del compuesto específico, y que no son biológicamente indeseables o indeseables de otro modo. En algunas formas de realización, los compuestos descritos en la presente memoria poseen grupos ácidos o básicos, y por lo tanto reaccionan con cualquiera de un número de bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos u orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, estas sales se preparan *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de un compuesto descrito en la presente memoria, o haciendo reaccionar separadamente un compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal así formada.

40 La expresión “composición farmacéutica”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un compuesto biológicamente activo, opcionalmente mezclado con un componente químico farmacéuticamente aceptable, tal como, aunque no limitado a, vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, excipientes, y similares.

45 El término “vehículo”, como se usa en la presente memoria, se refiere a compuestos químicos o agentes relativamente no tóxicos que facilitan la incorporación de un compuesto en las células o tejidos.

El término “agonista”, como se usa en la presente memoria, se refiere a una molécula, tal como un compuesto, un fármaco, un activador enzimático, o un modulador hormonal, que potencia la actividad de otra molécula o la actividad de un sitio receptor.

50 El término “antagonista”, como se usa en la presente memoria, se refiere a una molécula tal como un compuesto, un fármaco, un inhibidor enzimático, o un modulador hormonal, que disminuye o evita la acción de otra molécula o la actividad de un sitio receptor.

55 El término “modular”, como se usa en la presente memoria, significa interactuar con una diana, ya sea directa o indirectamente, para alterar la actividad de la diana, incluyendo, a título de ejemplo solamente, potenciar la actividad de la diana, inhibir la actividad de la diana, limitar la actividad de la diana, o prolongar la actividad de la diana.

60 El término “modulador”, como se usa en la presente memoria, se refiere a una molécula que interactúa con una diana, ya sea directa o indirectamente. Las interacciones incluyen, pero no se limitan a, las interacciones de un agonista y un antagonista.

65 Los términos “potenciar” o “que potencia”, como se usan en la presente memoria, significan incrementar o prolongar en potencia o duración un efecto deseado. De este modo, con respecto a la potenciación del efecto de agentes terapéuticos, el término “potenciar” se refiere a la capacidad para incrementar o prolongar, ya sea en potencia o duración, el efecto de otros agentes terapéuticos en un sistema. Una “cantidad potenciadoramente eficaz”, como se usa en la presente memoria, se refiere a una cantidad adecuada para potenciar el efecto de otro agente terapéutico

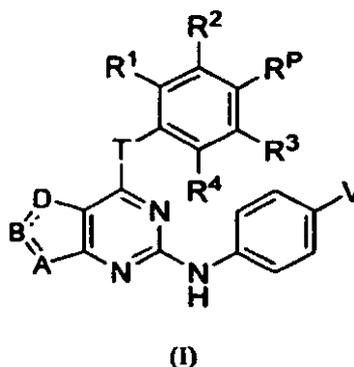
en un sistema deseado.

Las expresiones "combinación farmacéutica", "administrar una terapia adicional", "administrar un agente terapéutico adicional", y similares, como se usan en la presente memoria, se refieren a una terapia farmacéutica que resulta de mezclar o combinar más de un ingrediente activo, e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los ingredientes activos. La expresión "combinación fija" significa que un compuesto descrito en la presente memoria, o un coagente, se administran ambos a un individuo simultáneamente en forma de una sola entidad o dosis. La expresión "combinación no fija" significa que un compuesto descrito en la presente memoria, y un coagente, se administran a un individuo como entidades separadas, ya sea simultánea, concurrente o secuencialmente con límites de tiempo que intervienen variables, en el que tal administración proporciona niveles eficaces de los dos o más compuestos en el cuerpo del individuo. Esto también se aplica a las terapias de cóctel, por ejemplo a la administración de tres o más ingredientes activos.

Las expresiones "coadministración", "administrado en combinación con", y sus equivalentes gramaticales o similares, como se usan en la presente memoria, pretenden englobar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo individuo, y están destinadas a incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes se administran mediante la misma vía o una vía diferente de administración, o al mismo tiempo o en tiempos diferentes. En algunas formas de realización, los compuestos descritos en la presente memoria se coadministrarán con otros agentes. Estas expresiones engloban la administración de dos o más agentes a un animal de manera que tanto los agentes como sus metabolitos están presentes en el animal al mismo tiempo. Incluyen la administración simultánea en composiciones separadas, la administración en diferentes tiempos en composiciones separadas, y/o la administración en una composición en la que están presentes ambos agentes. De este modo, en algunas formas de realización, un compuesto descrito en la presente memoria y el otro agente o agentes se administran en una única composición. En algunas formas de realización, un compuesto descrito en la presente memoria y el otro agente o agentes se mezclan en la composición.

Compuestos

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula I, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, polimorfos, ésteres o tautómeros de los mismos,



en la que

---- representa un doble enlace entre A y B o B y D;

A es -N=, -NZ- o -CZ=;

B es -CY= o -N=;

D es -N=, -NW- o -CW=;

con la condición de que al menos uno de A y D sea -N= o NZ o NW;

W, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente de entre H, F, Cl, Br, alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, O-alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, O-cicloalquilo de C₃-C₆, fenilo o bencilo, en los que el alquilo, alqueno, cicloalquilo, fenilo y el resto fenilo del grupo bencilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de entre F, Cl, Br, I, OH, CF₃, alquilo de C₁-C₃ y O-alquilo de C₁-C₃;

V es H, F, Cl, CN, CF₃, SO₂CH₃, SO₂NH₂, SO₂NHCH₃, NH₂, NH(alquilo de C₁-C₆) o N(alquilo de C₁-C₆)₂;

T es NH, O o S;

R^P es arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; y

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de entre H, F, Cl, Br, I, CFH_2 , CF_2H , CF_3 , CN, $CH=CHCN$, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, NH_2 , NHR' , $NR'R''$, OH, OR' , SH, SR' , $C(O)R'$, CO_2H , $COOR'$, $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'R''$, SO_3H , $S(O)_2R'$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NHR'$, $S(O)_2NR'R''$, arilo, heterociclilo, heteroarilo; en los que

R' es metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopropilmetilo;

R'' es metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopropilmetilo; o

R' y R'' , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; y

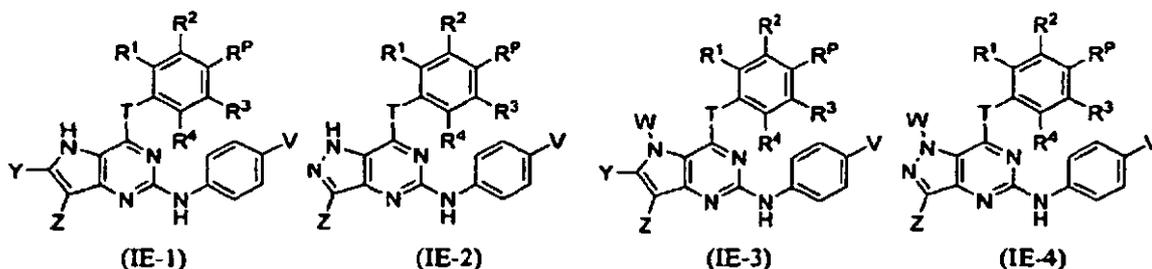
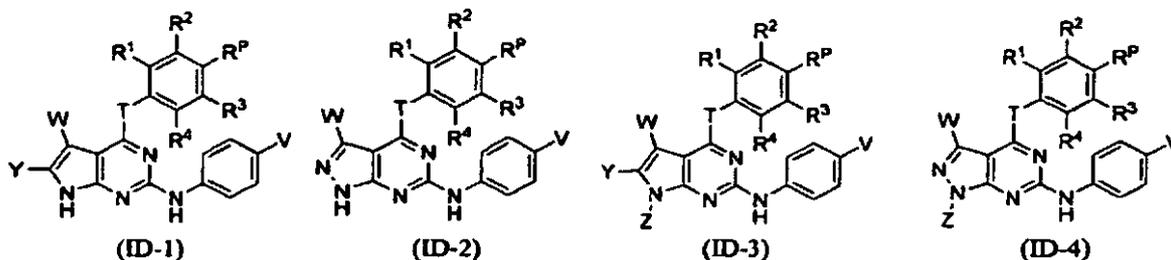
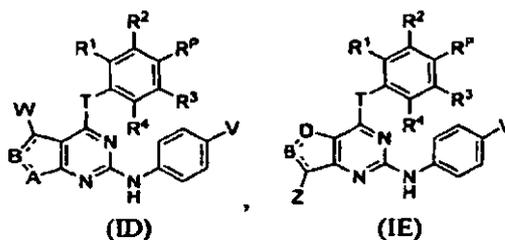
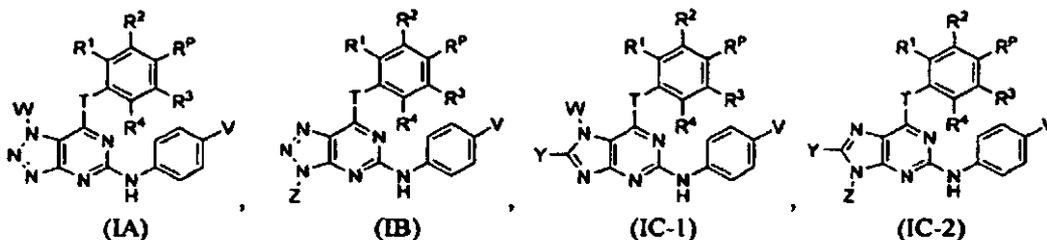
los restos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de entre F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, CF_3 , y O-alquilo de C_1 - C_3 .

En formas de realización posteriores o adicionales, un compuesto descrito en la presente memoria se proporciona como una sal farmacéuticamente aceptable. En formas de realización posteriores o adicionales, un compuesto descrito en la presente memoria se proporciona como un solvato. En formas de realización posteriores o adicionales, un compuesto descrito en la presente memoria se proporciona como un polimorfo farmacéuticamente aceptable. En formas de realización posteriores o adicionales, un compuesto descrito en la presente memoria se proporciona como un éster farmacéuticamente aceptable. En formas de realización posteriores o adicionales, un compuesto descrito en la presente memoria se proporciona como un tautómero farmacéuticamente aceptable.

En algunas formas de realización, A es -N=. En otras formas de realización, A es -NZ-. En todavía otras formas de realización, A es -CZ=. En algunas formas de realización, D es -N=. En otras formas de realización, D es -NW-. En todavía otras formas de realización, D es -CW-. En algunas formas de realización, B es -CY=. En otras formas de realización, B es -N=. En formas de realización posteriores o adicionales, A es -CZ=; B es -CY=; y D es -NW-. En algunas formas de realización, Z es H, F, Cl o metilo. En algunas formas de realización, Y es H. En algunas formas de realización, W es alquilo de C_1 - C_6 o alquilo de C_1 - C_6 sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de entre F, Cl, Br, I, OH, CF_3 . En formas de realización posteriores o adicionales, W es metilo, etilo, CH_2CF_3 o CH_2CH_2OH . En algunas formas de realización, Z es H, F, Cl o metilo; Y es H; y W es metilo, etilo, CH_2CF_3 o CH_2CH_2OH . En algunas formas de realización, W, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente de entre H, F, Cl, Br, alquilo de C_1 - C_6 o alquilo de C_1 - C_6 sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de entre F, Cl, Br, I, OH, CF_3 . En algunas formas de realización, Y es H. En algunas formas de realización, V es CN. En algunas formas de realización, T es O. En formas de realización posteriores o adicionales, T es S. En formas de realización posteriores o adicionales, T es NH. En algunas formas de realización, V es CN y T es O o S. En formas de realización posteriores o adicionales, A es -CZ=; B es -CH=; D es -NW-; Z es H, F, Cl o metilo; W es metilo, etilo, CH_2CF_3 o CH_2CH_2OH ; V es CN; y T es O o S. En algunas formas de realización, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de entre H, F, Cl, Br, I, CFH_2 , CF_2H , CF_3 , CN, $CH=CHCN$, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclopropilmetilo. En formas de realización posteriores o adicionales, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de entre H, metilo, etilo, *n*-propilo e *i*-propilo. En formas de realización posteriores o adicionales, R^1 y R^4 se seleccionan independientemente de entre metilo, etilo, *n*-propilo e *i*-propilo; y R^2 y R^3 son H. En algunas formas de realización, R^P es arilo o arilo sustituido. En formas de realización posteriores o adicionales, R^P es fenilo no sustituido. En formas de realización posteriores o adicionales, R^P es fenilo sustituido. En algunas formas de realización, R^P es heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. En formas de realización posteriores o adicionales, R^P es heteroarilo no sustituido. En formas de realización posteriores o adicionales, R^P es heteroarilo sustituido. En algunas formas de realización, R^P es un heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos, seleccionados independientemente de entre O, N o S. En formas de realización posteriores o adicionales, R^P es un heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1, 2 o 3 átomos de N. En formas de realización posteriores o adicionales, R^P es un heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1 átomo de N. En formas de realización posteriores o adicionales, R^P es un heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido que comprende 2 átomos de N. En formas de realización posteriores o adicionales, R^P es un heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido que comprende 3 átomos de N. En formas de realización posteriores o adicionales, R^P es un heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1 átomo de O. En formas de realización posteriores o adicionales, R^P es un heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1 átomo de S. En formas de realización posteriores o adicionales, R^P es un heterociclo sustituido o no sustituido seleccionado de entre furanilo, tiofuranilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piranilo, piridilo, piperidinilo, morfolinilo, piridazilo, pirimidilo, pirazinilo, piperazinilo, triazinilo o tetrazolilo. En formas de realización posteriores o adicionales, R^P es piridilo, piridilo sustituido, furanilo, furanilo sustituido, tiofuranilo, tiofuranilo sustituido, pirrolilo, pirrolilo sustituido, pirazolilo, pirazolilo sustituido, pirimidilo o pirimidilo sustituido. En algunas

formas de realización, R^P es un arilo de 5 miembros, arilo de 5 miembros sustituido, heterociclilo de 5 miembros, heterociclilo de 5 miembros sustituido, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 5 miembros sustituido. En otras formas de realización, R^P es un arilo de 6 miembros, arilo de 6 miembros sustituido, heterociclilo de 6 miembros, heterociclilo de 6 miembros sustituido, heteroarilo de 6 miembros o heteroarilo de 6 miembros sustituido. En todavía otras formas de realización, R^P es un arilo de 7 miembros, arilo de 7 miembros sustituido, heterociclilo de 7 miembros, heterociclilo de 7 miembros sustituido, heteroarilo de 7 miembros o heteroarilo de 7 miembros sustituido.

También se describen en la presente memoria compuestos de Fórmula (IA), (1B), (IC-1), (IC-2), (ID), (ID-1), (ID-2), (ID-3), (ID-4), (IE), (IE-1), (IE-2), (IE-3) y (IE-4):



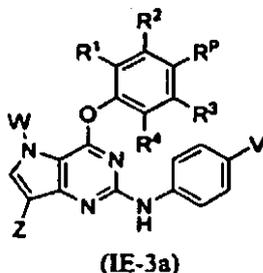
En algunas formas de realización del compuesto de fórmula (IE), Y es H. En otras formas de realización, Z es H, F, Cl o metilo. En otras formas de realización, W es metilo, etilo, CH_2CF_3 o $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. En formas de realización posteriores o adicionales, Z es H, F, Cl o metilo; Y es H; y W es metilo, etilo, CH_2CF_3 o $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. En algunas formas de realización, V es CN. En otras formas de realización, T es O. En otras formas de realización, T es S. En otras formas de realización, T es NH. En formas de realización posteriores o adicionales, Z es H, F, Cl o metilo; Y es H; W es metilo, etilo, CH_2CF_3 o $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; V es CN; y T es O o S.

En algunas formas de realización del compuesto de fórmula (IE-3), Y es H. En otras formas de realización, Z es H, F, Cl o metilo. En otras formas de realización, W es metilo, etilo, CH_2CF_3 o $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. En formas de realización posteriores o adicionales, Z es H, F, Cl o metilo; Y es H; y W es metilo, etilo, CH_2CF_3 o $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. En algunas formas de realización, V es CN. En otras formas de realización, T es O. En otras formas de realización, T es S. En otras

formas de realización, T es NH. En formas de realización posteriores o adicionales, Z es H, F, Cl o metilo; Y es H; W es metilo, etilo, CH₂CF₃ o CH₂CH₂OH; V es CN; y T es O o S.

También se describen en la presente memoria los compuestos de Fórmula (IC-3a):

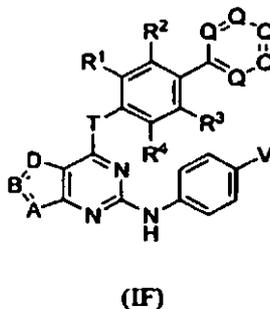
5



En algunas formas de realización del compuesto de fórmula (IE-3a), Z es H, F, Cl o metilo. En otras formas de realización, W es metilo, etilo, CH₂CF₃ o CH₂CH₂OH. En formas de realización posteriores o adicionales, Z es H, F, Cl o metilo; y W es metilo, etilo, CH₂CF₃ o CH₂CH₂OH. En algunas formas de realización, V es CN. En formas de realización posteriores o adicionales, Z es H, F, Cl o metilo; y W es metilo, etilo, CH₂CF₃ o CH₂CH₂OH, y V es CN. En algunas formas de realización del compuesto de fórmula (IE-3a), R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de entre H, metilo, etilo, *n*-propilo e *i*-propilo. En formas de realización posteriores o adicionales, R¹ y R⁴ se seleccionan independientemente de entre metilo, etilo, *n*-propilo e *i*-propilo; y R² y R³ son H. En formas de realización posteriores o adicionales, R^P es arilo o arilo sustituido. En formas de realización posteriores o adicionales, R^P es fenilo o fenilo sustituido. En formas de realización posteriores o adicionales, R^P es un heterociclo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de entre O, N o S. En formas de realización posteriores o adicionales, R^P es heterociclilo o heterociclilo sustituido. En formas de realización posteriores o adicionales, R^P es heteroarilo o heteroarilo sustituido. En formas de realización posteriores o adicionales, R^P es piridilo sustituido, furanilo, furanilo sustituido, tiofuranilo, tiofuranilo sustituido, pirimidilo o pirimidilo sustituido.

20

También se describen en la presente memoria compuestos de Fórmula (IF):



25

en la que

cada Q es independientemente CR^a o N, con la condición de que al menos un Q sea CR^a; y

30

cada R^a se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, Br, I, CFH₂, CF₂H, CF₃, CN, CH=CHCN, CH₂CF₃, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, NH₂, NHR', NR'R'', OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'', SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR', S(O)₂NR'R'', arilo, heterociclilo, heteroarilo; en los que

35

R' es metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopropilmetilo;

40

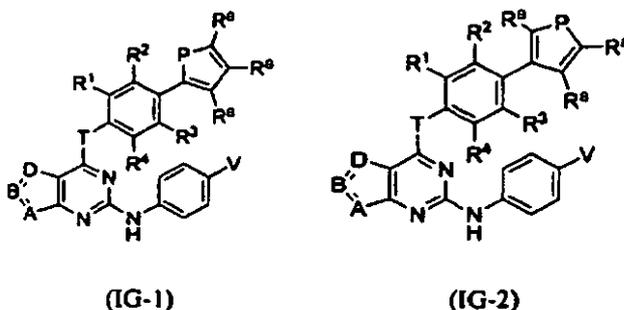
R'' es metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopropilmetilo; o

R' y R'', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; y

los restos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de entre F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CF₃, y O-alquilo de C₁-C₃.

En algunas formas de realización, un Q es N y el resto son CR^a. En formas de realización posteriores o adicionales, dos Q son N y el resto son CR^a. En formas de realización posteriores o adicionales, tres Q son N y el resto son CR^a. En formas de realización posteriores o adicionales, cuatro Q son N y el resto son CR^a.

También se describen en la presente memoria compuestos de Fórmula (IG-1) e (IG-2):



10

en las que

P es independientemente NH, O o S; y

15

cada R^a se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, Br, I, CFH₂, CF₂H, CF₃, CN, CH=CHCN, CH₂CF₃, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, NH₂, NHR', NR'R'', OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'', SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR', S(O)₂NR'R'', arilo, heterociclilo, heteroarilo; en los que

20

R' es metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopropilmetilo;

25

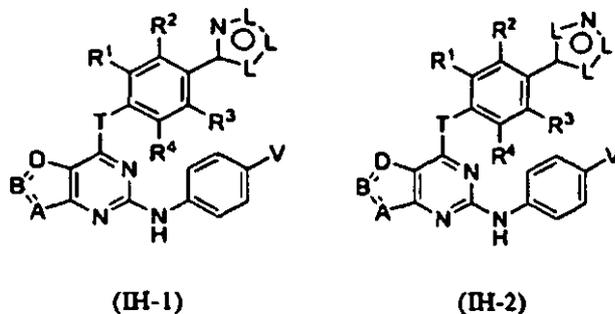
R'' es metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopropilmetilo; o

R' y R'', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; y

30

los restos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de entre F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CF₃, y O-alquilo de C₁-C₃.

También se describen en la presente memoria compuestos de Fórmula (IH-1) e (IH-2):



35

en las que

un L es NH, O o S y los otros dos son CR^a; y

40

cada R^a se selecciona independientemente de entre H, F, Cl, Br, I, CFH₂, CF₂H, CF₃, CN, CH=CHCN, CH₂CF₃, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, NH₂, NHR', NR'R'', OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'',

SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR', S(O)₂NR'R'', arilo, heterociclilo, heteroarilo; en los que

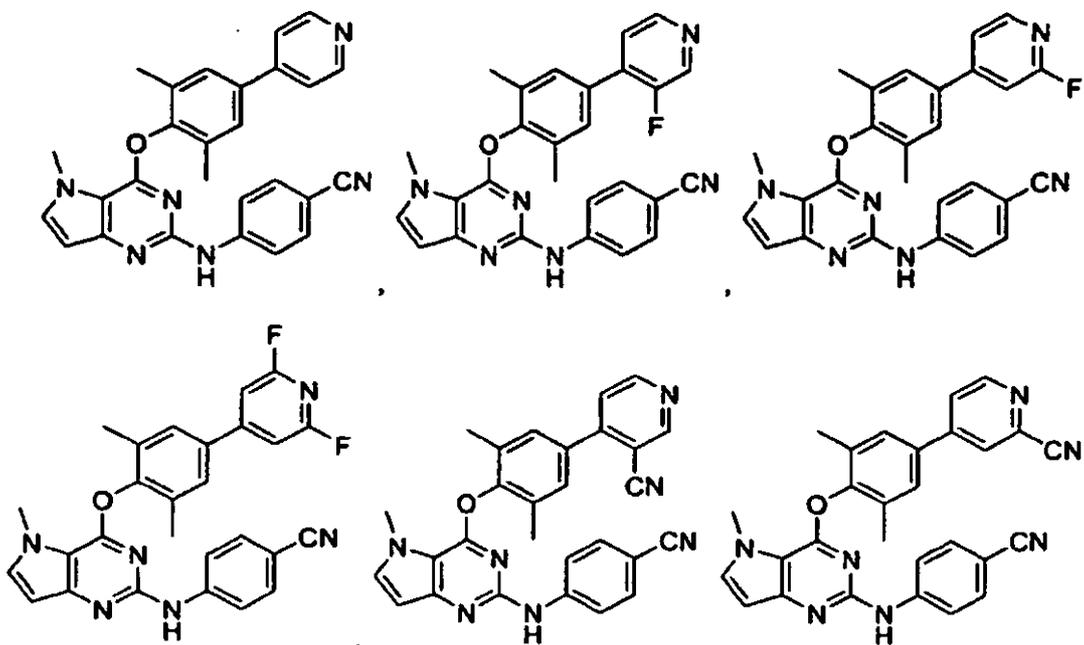
R' es metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopropilmetilo;

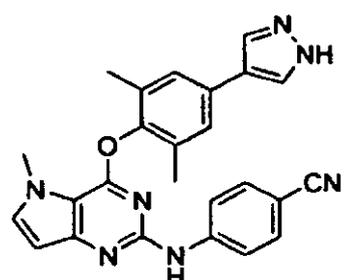
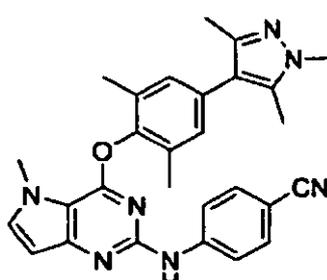
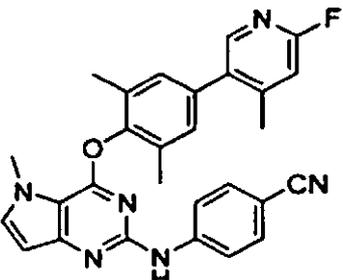
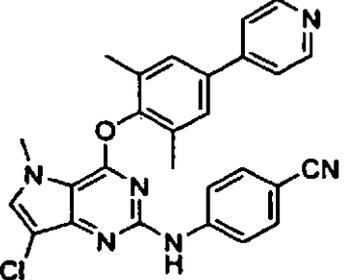
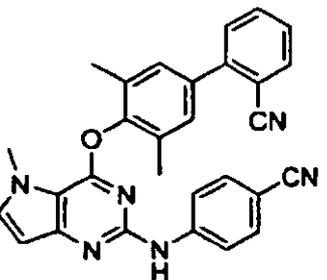
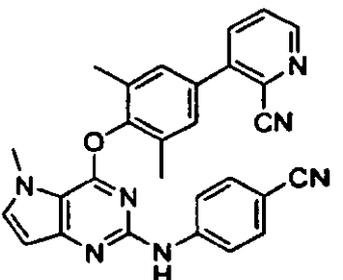
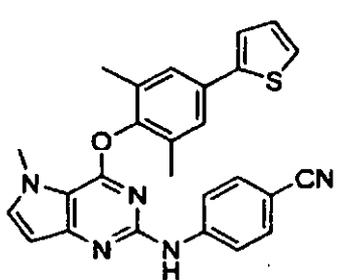
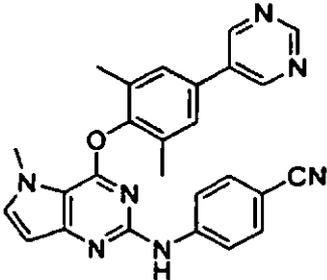
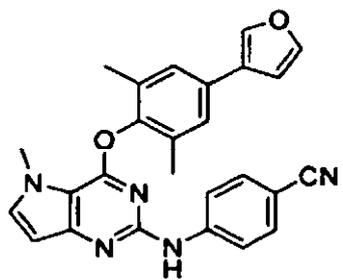
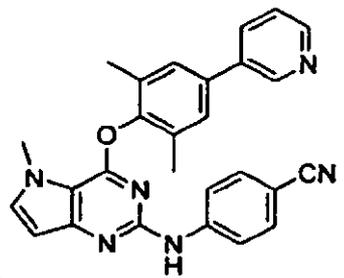
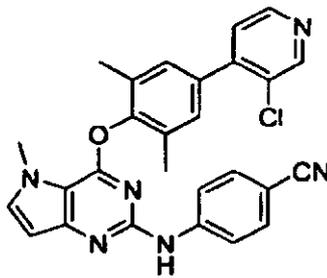
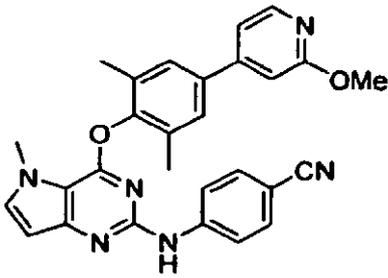
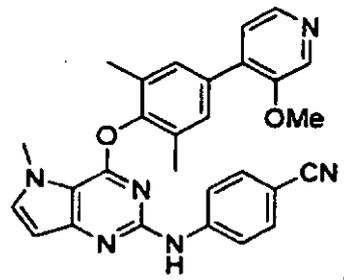
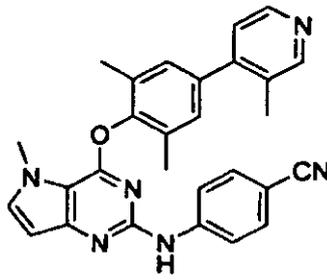
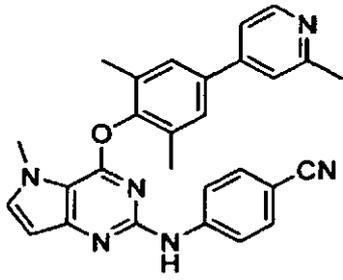
R'' es metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopropilmetilo; o

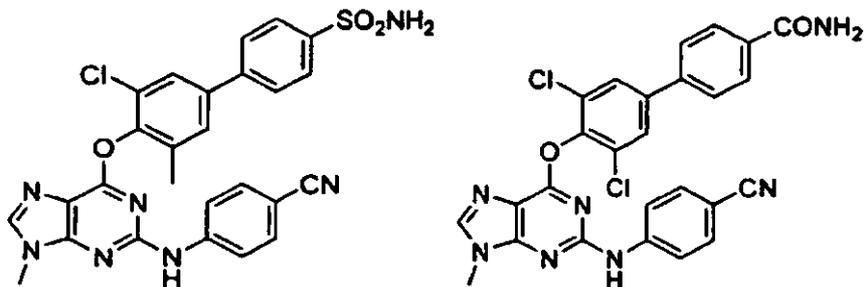
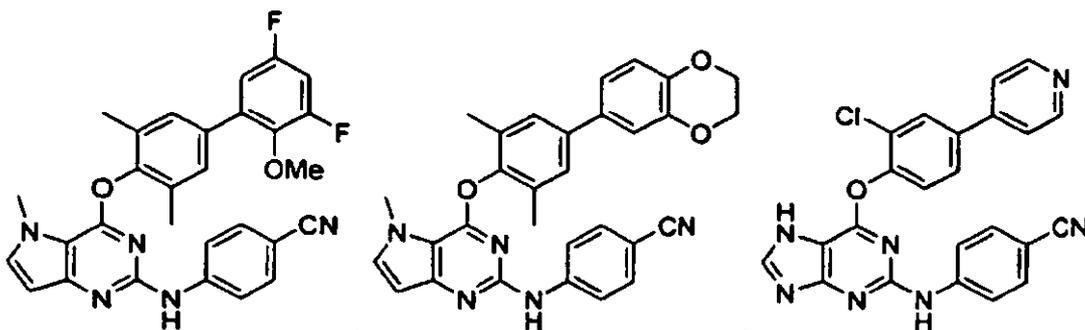
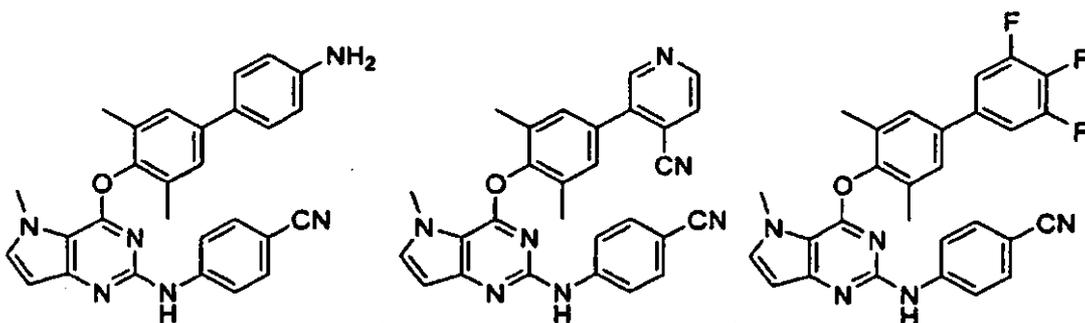
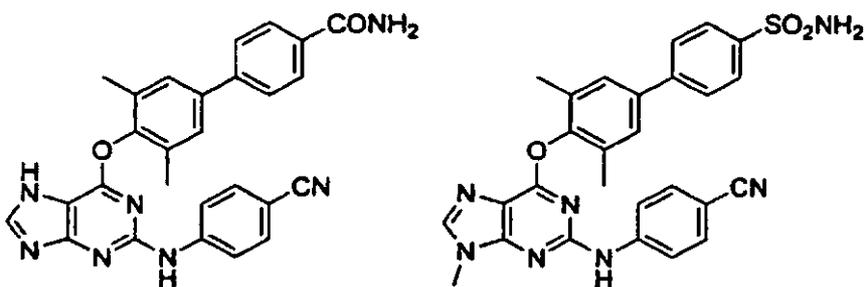
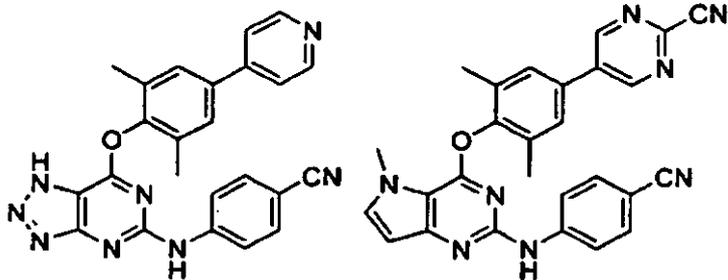
R' y R'', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; y

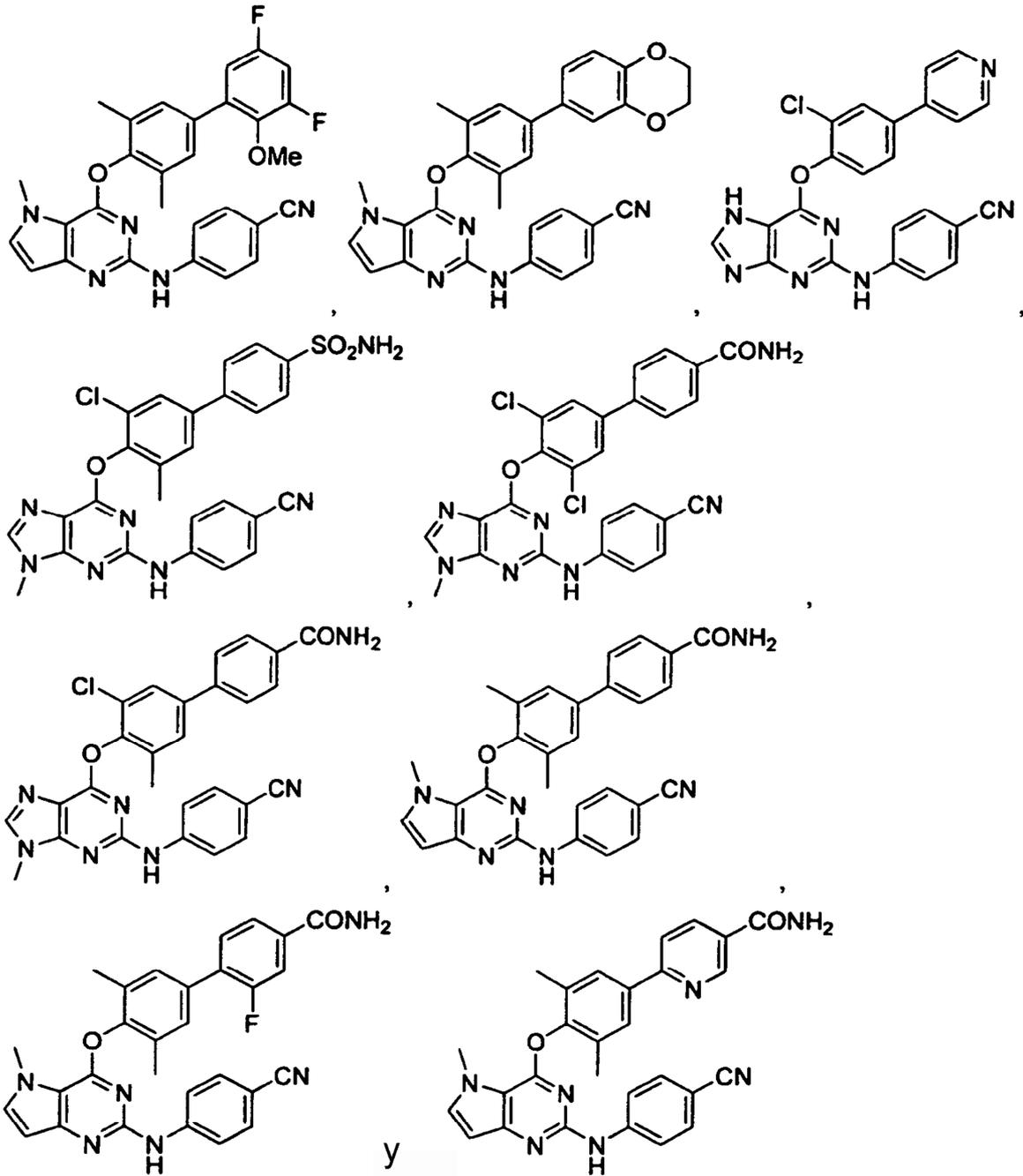
los restos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados de entre F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CF₃, y O-alquilo de C₁-C₃.

En algunas formas de realización, un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, o tautómero del mismo se selecciona de entre:



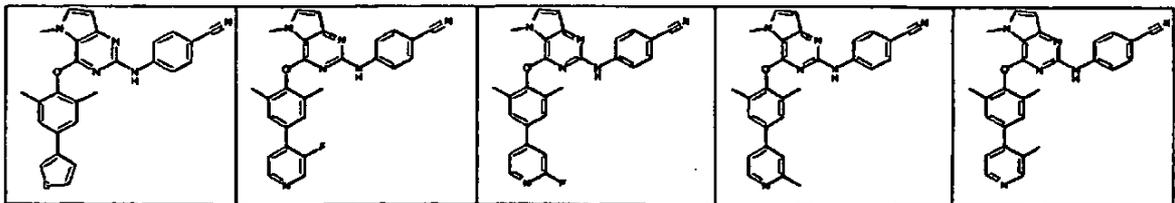


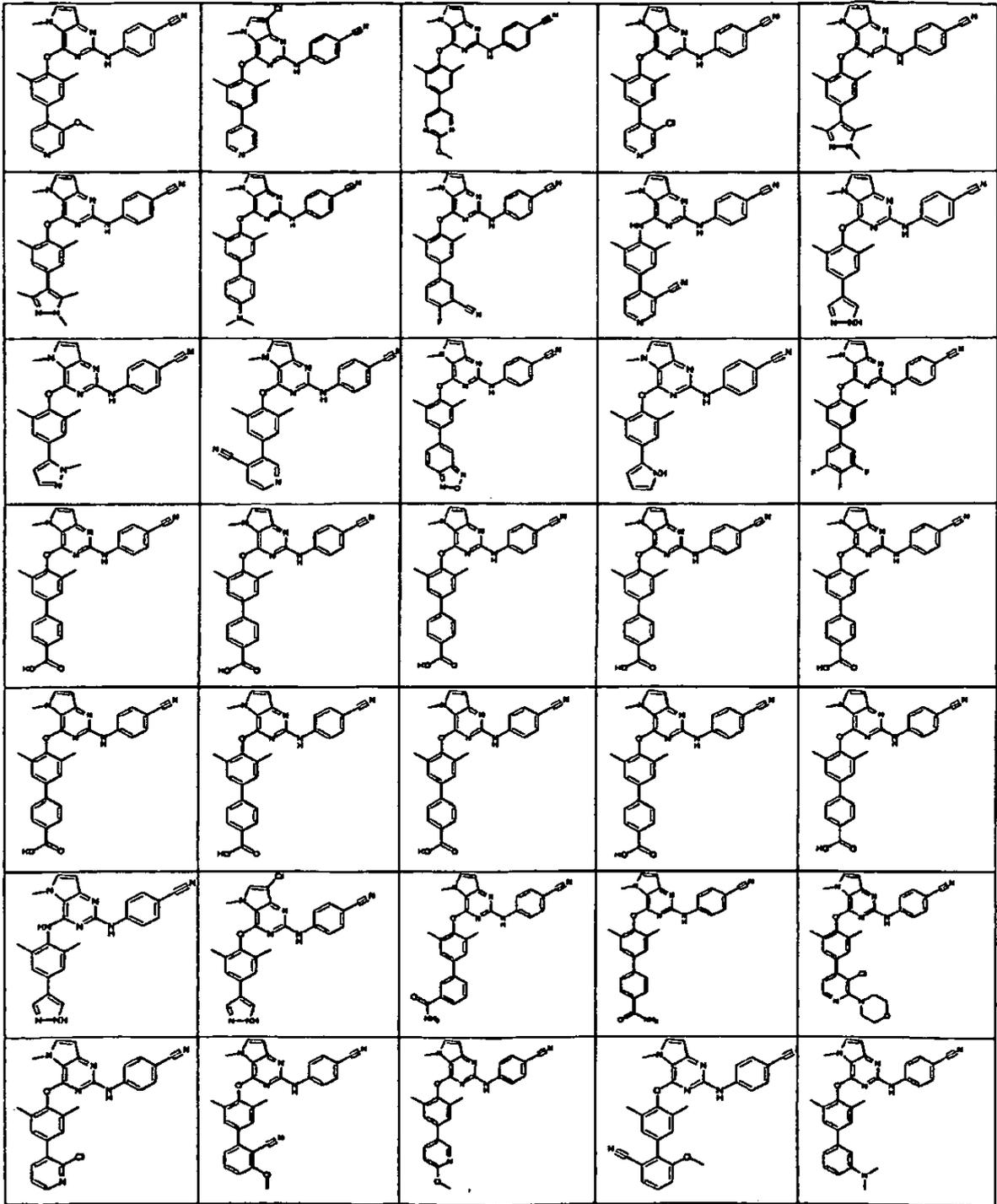


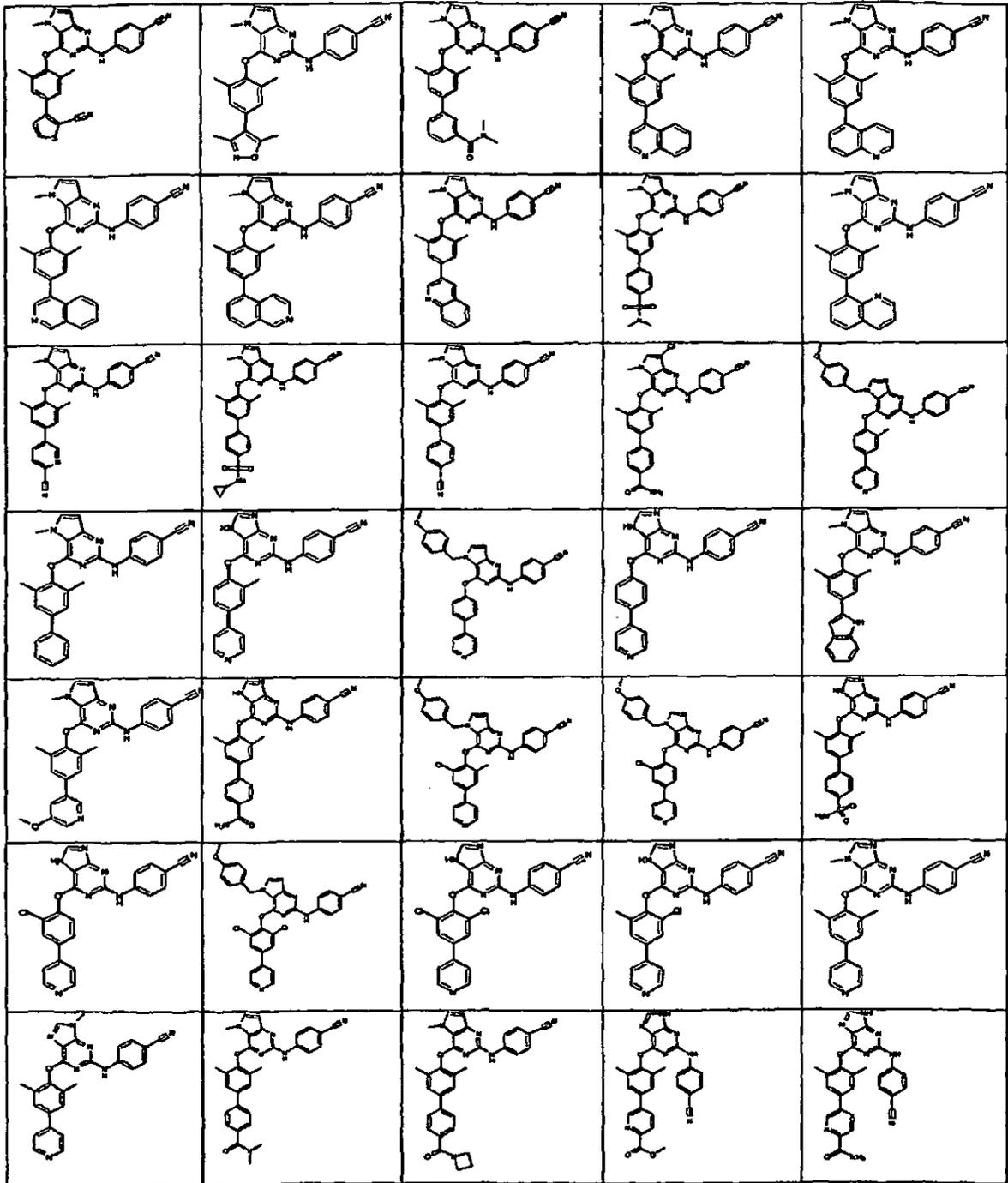


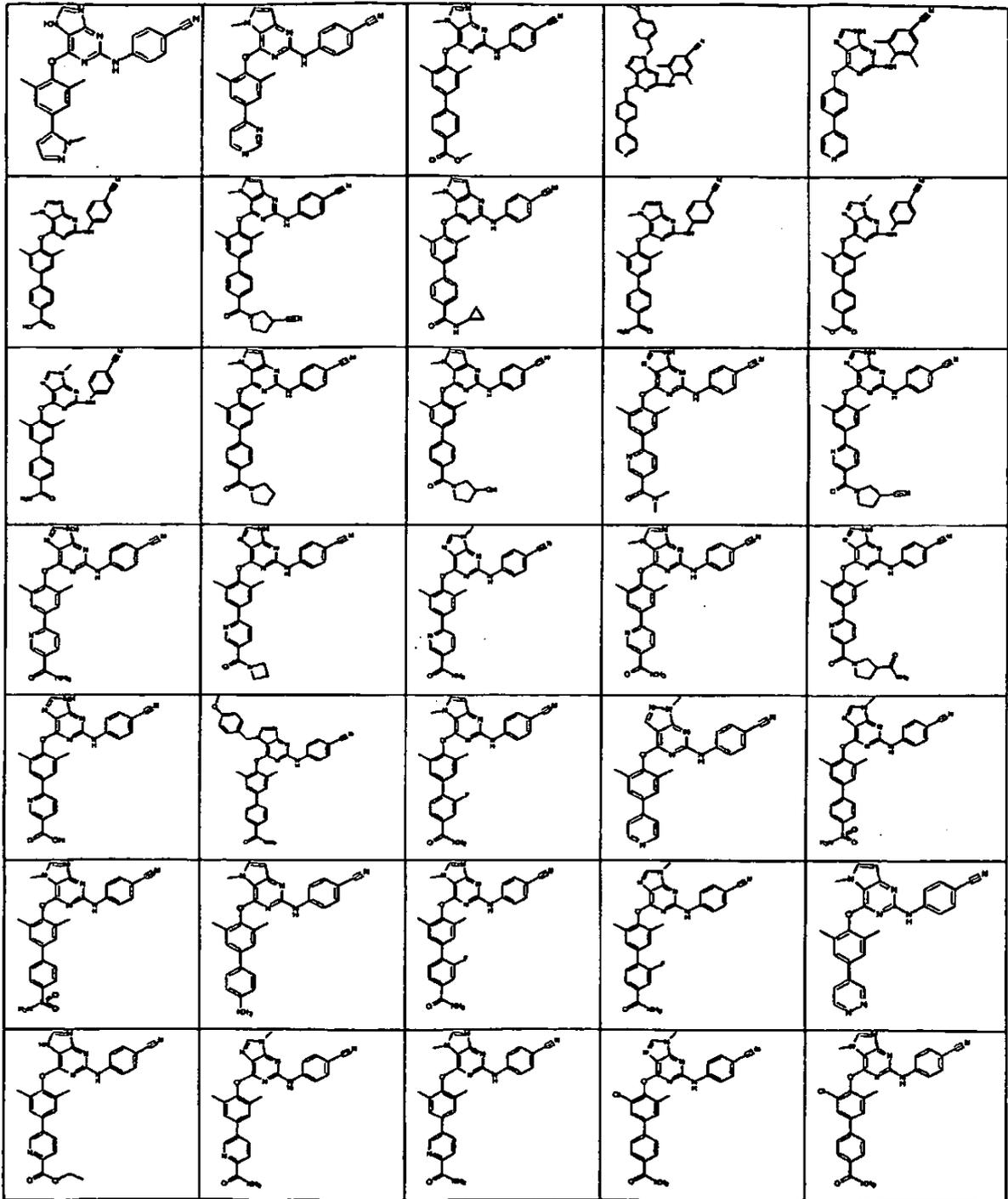
En algunas formas de realización, un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster o tautómero del mismo se selecciona de entre:

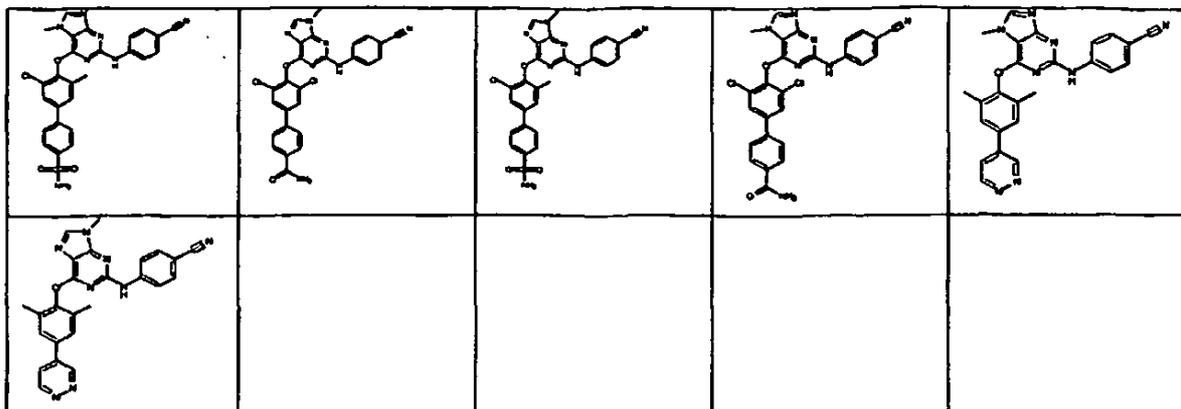
5











Procedimientos sintéticos

- 5 En otro aspecto, se proporcionan métodos para sintetizar los compuestos descritos en la presente memoria. En algunas formas de realización, los compuestos descritos en la presente memoria se preparan mediante los métodos descritos más abajo. Los procedimientos y ejemplos más abajo están destinados a ilustrar esos métodos. Ni los procedimientos ni los ejemplos se deberían de interpretar como limitantes de ninguna manera. Los compuestos descritos en la presente memoria se sintetizan usando cualquier método adecuado.
- 10 En algunas formas de realización, los materiales de partida usados para la síntesis de los compuestos como se describen en la presente memoria se obtienen a partir de fuentes comerciales, tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.). En algunas formas de realización, los materiales de partida se sintetizan. Los compuestos descritos en la presente memoria, y otros compuestos relacionados que tienen sustituyentes diferentes, se sintetizan usando cualquier técnica adecuada, tal como se describe, por ejemplo, en
- 15 March, *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY* 4ª Edición (John Wiley and Sons, 1992) y Carey y Sundberg, *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY* 4ª Edición, Vols. A y B (Plenum, 2000, 2001). En algunas formas de realización, los métodos generales para la preparación de compuestos como se describen en la presente memoria derivan de cualquier método adecuado, y las reacciones se modifican mediante el uso de reactivos y condiciones apropiados para la introducción de los diversos restos encontrados en las fórmulas según se proporcionan en la
- 20 presente memoria. Los métodos sintéticos adecuados incluyen, pero no se limitan a:

Formación de enlaces covalentes mediante reacción de un electrófilo con un nucleófilo

25 En algunas formas de realización, los compuestos descritos en la presente memoria se modifican usando diversos electrófilos o nucleófilos para formar nuevos grupos funcionales o sustituyentes. La tabla a continuación, titulada "Ejemplos de enlaces covalentes y sus precursores", da ejemplos selectos de enlaces covalentes y grupos funcionales precursores que producen y se usan como guía para la variedad de combinaciones de electrófilos y nucleófilos disponibles. Los grupos funcionales precursores se muestran como grupos electrófilos y

30 nucleófilos.

Producto de enlace covalente	Electrófilo	Nucleófilo
Carboxamidas	Ésteres activados	Aminas/anilinas
Carboxamidas	Azidas de acilo	Aminas/anilinas
Carboxamidas	Haluros de acilo	Aminas/anilinas
Ésteres	Haluros de acilo	Alcoholes/fenoles
Ésteres	Nitrilos de acilo	Alcoholes/fenoles
Carboxamidas	Nitrilos de acilo	Aminas/anilinas
Iminas	Aldehídos	Aminas/anilinas
Hidrazonas	Aldehídos o cetonas	Hidrazinas
Oximas	Aldehídos o cetonas	Hidroxilaminas
Alquilaminas	Haluros de alquilo	Aminas/anilinas
Ésteres	Haluros de alquilo	Ácidos carboxílicos
Tioéteres	Haluros de alquilo	Tioles
Ésteres	Haluros de alquilo	Alcoholes/fenoles
Tioéteres	Alquilsulfonatos	Tioles
Ésteres	Alquilsulfonatos	Ácidos carboxílicos
Ésteres	Alquilsulfonatos	Alcoholes/fenoles
Ésteres	Anhídridos	Alcoholes/fenoles
Carboxamidas	Anhídridos	Aminas/anilinas
Tiofenoles	Haluros de arilo	Tioles

Producto de enlazamiento covalente	Electrófilo	Nucleófilo
Arilaminas	Haluros de arilo	Aminas
Tioéteres	Aziridinas	Tioles
Ésteres de boronato	Boronatos	Glicoles
Carboxamidas	Ácidos carboxílicos	Aminas/anilinas
Ésteres	Ácidos carboxílicos	Alcoholes
Hidrazinas	Hidrazidas	Ácidos carboxílicos
N-acilureas o Anhídridos	Carbodiimidas	Ácidos carboxílicos
Ésteres	Diazoalcanos	Ácidos carboxílicos
Tioéteres	Epóxidos	Tioles
Tioéteres	Haloacetamidas	Tioles
Aminotriazinas	Halotriazinas	Aminas/anilinas
Triaziniléteres	Halotriazinas	Alcoholes/fenoles
Amidinas	Imidoésteres	Aminas/anilinas
Ureas	Isocianatos	Aminas/anilinas
Uretanos	Isocianatos	Alcoholes/fenoles
Tioureas	Isotiocianatos	Aminas/anilinas
Tioéteres	Maleimidias	Tioles
Ésteres de fosfito	Fosforamiditos	Alcoholes
Sililéteres	Haluros de sililo	Alcoholes
Alquilaminas	Ésteres de sulfonato	Aminas/anilinas
Tioéteres	Ésteres de sulfonato	Tioles
Ésteres	Ésteres de sulfonato	Ácidos carboxílicos
Éteres	Ésteres de sulfonato	Alcoholes
Sulfonamidas	Haluros de sulfonilo	Aminas/anilinas
Ésteres de sulfonato	Haluros de sulfonilo	Fenoles/alcoholes

Ejemplos de enlazamientos covalentes y sus precursores

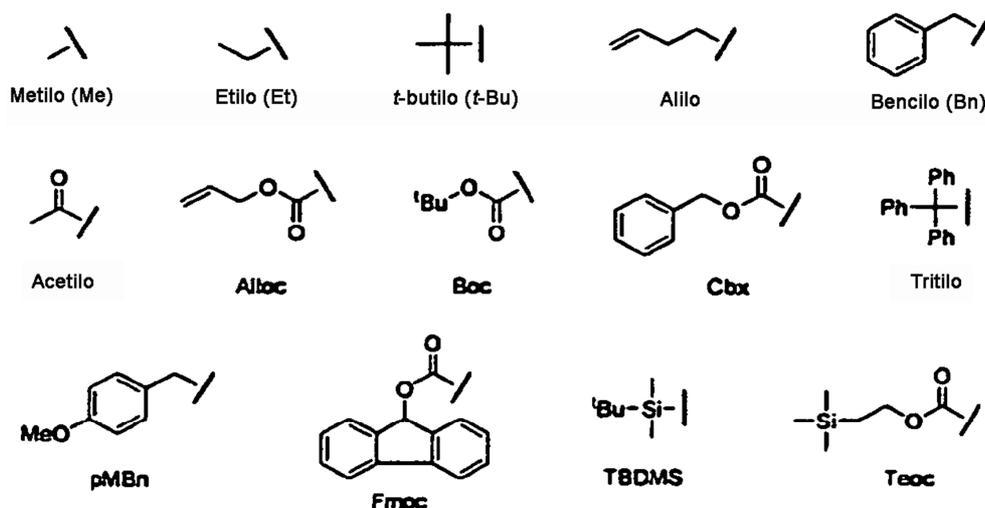
Uso de grupos protectores

5 En algunas formas de realización de las reacciones descritas, será necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, cuando se desee que estos estén en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Los grupos protectores se usan para bloquear algunos o todos los restos reactivos y evitar que tales grupos participen en las reacciones químicas hasta que se elimina el grupo protector. Se prefiere que cada grupo protector sea eliminable por medios diferentes. Los grupos protectores que se escinden en condiciones de reacción totalmente dispares satisfacen el requisito de eliminación diferencial. En algunas formas de realización, los grupos protectores se eliminan mediante ácido, base, e hidrogenólisis. En algunas formas de realización, los grupos tales como tritilo, dimetoxitritilo, acetal y t-butildimetilsililo son lábiles a ácidos, y se usan para proteger restos reactivos carboxílicos e hidroxílicos en presencia de grupos amino protegidos con grupos Cbz, que son eliminables mediante hidrogenólisis, y grupos Fmoc, que son lábiles a bases. En algunas formas de realización, los restos reactivos de ácido carboxílico y de hidroxilo se bloquean con grupos lábiles a bases, tales como, pero sin limitarse a, metilo, etilo, y acetilo, en presencia de aminas bloqueadas con grupos lábiles a ácidos, tales como t-butilcarbamatato, o con carbamatos que son estables tanto en ácidos como en bases pero hidrolíticamente eliminables.

20 En algunas formas de realización, los restos reactivos de ácido carboxílico e hidroxilo también se bloquean con grupos protectores hidrolíticamente eliminables, tales como el grupo bencilo. En algunas formas de realización, los grupos amina capaces de enlazarse mediante hidrógeno con ácidos se bloquean con grupos lábiles a bases, tales como Fmoc. En algunas formas de realización, los restos reactivos de ácido carboxílico se protegen mediante conversión en compuestos de éster simples, como se ejemplifica en la presente memoria, o se bloquean con grupos protectores eliminables de forma oxidativa, tales como 2,4-dimetoxibencilo, mientras que los grupos amino coexistentes se bloquean con sililcarbamatatos lábiles a fluoruro.

30 Los grupos de bloqueo de alilo son útiles en presencia de grupos protectores de ácidos y bases, puesto que los primeros son estables y, en ciertos casos, se eliminan subsiguientemente mediante catálisis con metales o con ácidos pi. Por ejemplo, un ácido carboxílico bloqueado con alilo se desprotege con una reacción catalizada por Pd en presencia de grupos protectores de t-butilcarbamatato lábil a ácidos o de acetatoamina lábil a bases. Todavía otra forma de grupo protector es una resina, a la que se une un compuesto o intermedio. En tanto que el resto esté unido a la resina, ese grupo funcional está bloqueado y no puede reaccionar. Una vez liberado de la resina, el grupo funcional está disponible para reaccionar.

35 En algunas formas de realización, los grupos protectores o de bloqueo se seleccionan de entre:

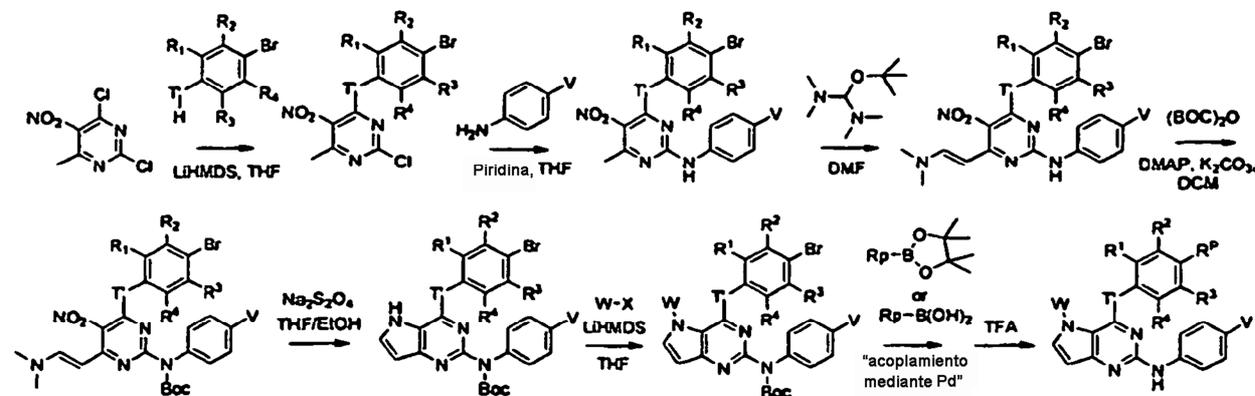


Otros grupos protectores, más una descripción detallada de técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación, se describen en Greene y Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 3ª Edición (John Wiley and Sons, 1999), y Kocienski, PROTECTIVE GROUPS (Thieme Verlag, 1994).

Preparando un compuesto descrito en la presente memoria

Se describen en la presente memoria procedimientos para la preparación de un compuesto descrito en la presente memoria, que se sintetizan de acuerdo con los esquemas de reacción más abajo.

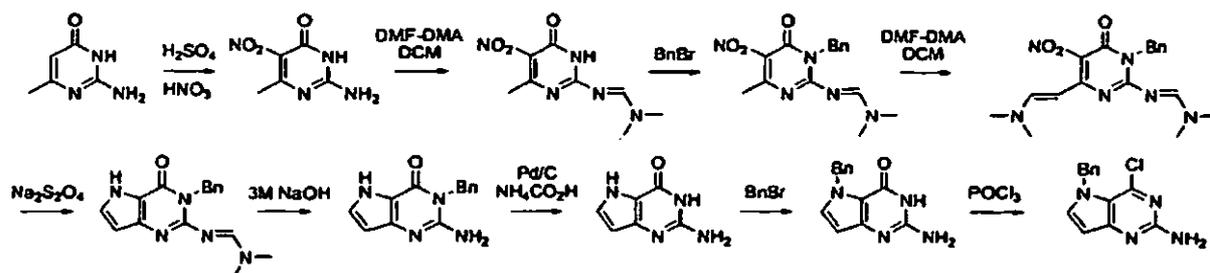
I. Preparación de un compuesto descrito en la presente memoria en el que A es -CH=; B es -CH=; D es -NW- y T es O o NH, según lo siguiente:



En algunas formas de realización, 2,4-dicloro-6-metil-5-nitropirimidina se acopla con un *para*-bromofenol o *para*-bromoanilina opcionalmente sustituidos (R^1 , R^2 , R^3 , R^4). En algunas formas de realización, la formación de la diarilamina se logra vía reacción con *para*-V-anilina. La reacción con *terc*-butoxi-N,N,N',N'-tetrametilmetanodiamina forma la dimetiletanamina, que tras la protección con Boc de la arilamina o arilaminas se cicla para formar la 5H-pirroló[3,2-d]pirimidina 2,4-disustituída. En algunas formas de realización, la desprotonación del nitrógeno pirrólico usando una base fuerte tal como hexametildisilazida de litio (LiHMDS), seguido del tratamiento con W-X (en el que X es un grupo saliente adecuado), permite la introducción del sustituyente W, si se desea. En algunas formas de realización, el grupo arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, R^P , se introduce mediante acoplamiento con paladio, y finalmente el grupo protector Boc se elimina mediante tratamiento con TFA.

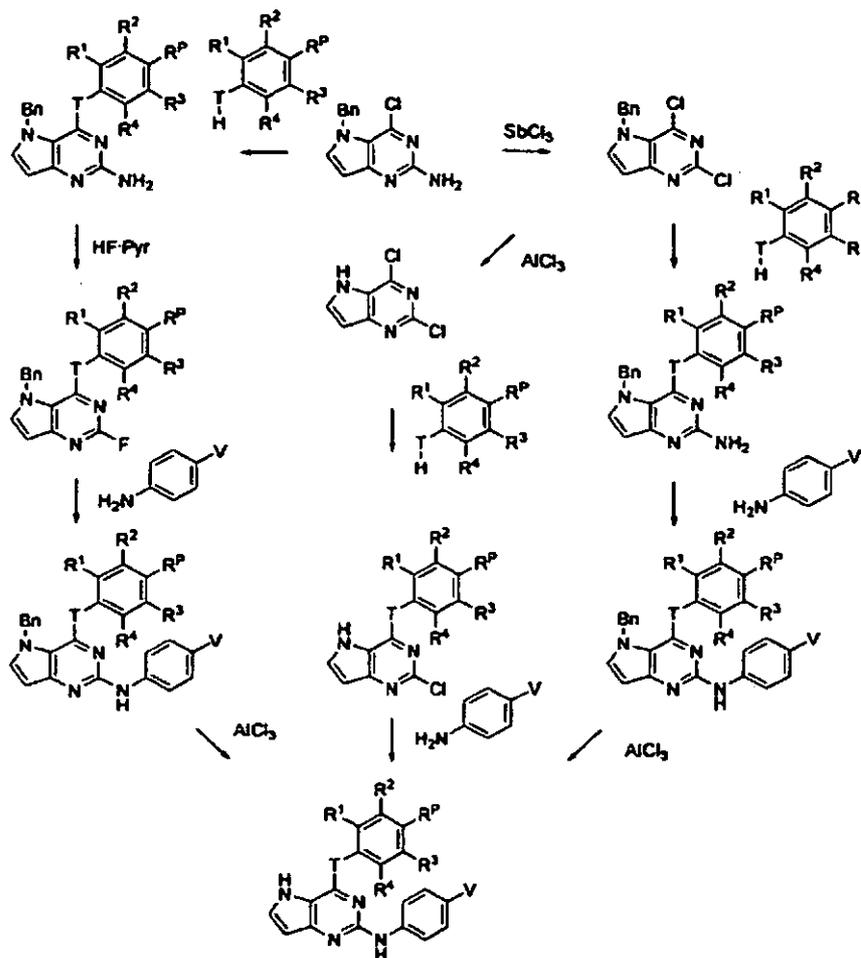
II. Preparación de un compuesto descrito en la presente memoria en el que A es -CH=; B es -CH=; D es -NH.

Preparación del material de partida, 5-bencil-4-cloro-5H-pirroló[3,2-d]pirimidin-2-amina, llevada a cabo según lo siguiente:



En algunas formas de realización, la 2-amino-6-metilpirimidin-4(3H)-ona se nitra con ácido nítrico, seguido del tratamiento del producto nitrado con acetal dimetilico de *N,N*-dimetilformamida (DMF-DMA) para dar el derivado 2-
 5 (dimetilamino)metilénimino correspondiente. En algunas formas de realización, la bencilación da 3-bencil-2-[[dimetilamino)metilénimino]-5-nitro-6-metilpirimidin-4-ona mediante tratamiento con bromuro de bencilo, que entonces se convierte en el derivado 2,6-bis-dimetilaminometilénico bencilado con DMF-DMA. En algunas formas de realización, la ciclación reductora con hidrosulfito sódico, seguido de la desprotección con hidróxido de sodio y desbencilación con Pd/C y $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{H}$ da 9-desazaguanina. En algunas formas de realización, la bencilación de 9-desazaguanina, seguido de la cloración con POCl_3 , da el producto de 9-desazapurina clorado.

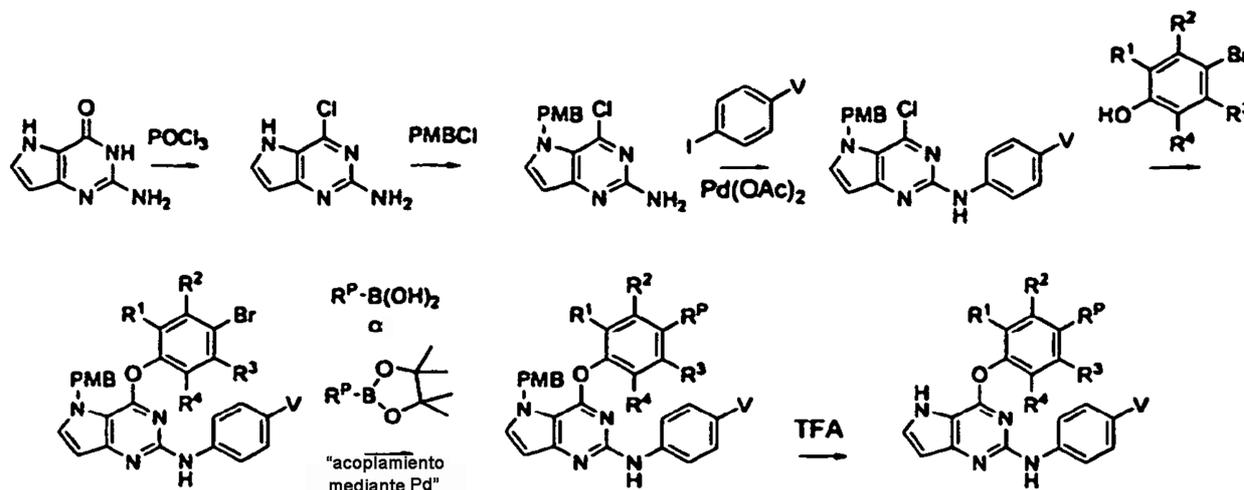
En algunas formas de realización, la conversión de 5-bencil-4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-amina al producto deseado se logra mediante una variedad de rutas, algunas de las cuales se ejemplifican a continuación. La más adecuada de estas rutas depende de diversos factores, tales como sustituyentes deseados, disponibilidad de los
 15 materiales de partida y agentes reaccionantes, etc.



En algunas formas de realización, la 5-bencil-4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-amina se acopla con una anilina, fenol o tiofenol, seguido de la fluoración mediante tratamiento con HF-piridina y nitrito de *t*-butilo, acoplado con *para*-V-anilina y finalmente desprotegiendo el bencilo con AlCl_3 . Como alternativa, en algunas formas de realización,

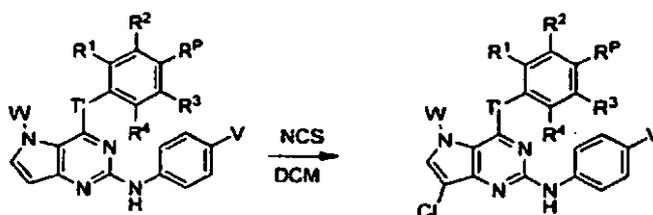
la 5-bencil-4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-amina se convierte en primer lugar en 5-bencil-2,4-dicloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina mediante tratamiento con SbCl_3 y nitrito de *t*-butilo, seguido del acoplamiento con una anilina, fenol o tiofenol, acoplado con *para*-V-anilina y finalmente desprotegiendo el bencilo con AlCl_3 . También, en algunas formas de realización, la 5-bencil-2,4-dicloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina se desprotege en primer lugar el bencilo con AlCl_3 , seguido del acoplamiento con una anilina, fenol o tiofenol, y finalmente el acoplamiento con *para*-V-anilina.

III. Preparación de un compuesto descrito en la presente memoria en el que A es -CH=; B es -CH=; D es -NW- y T es O según lo siguiente:



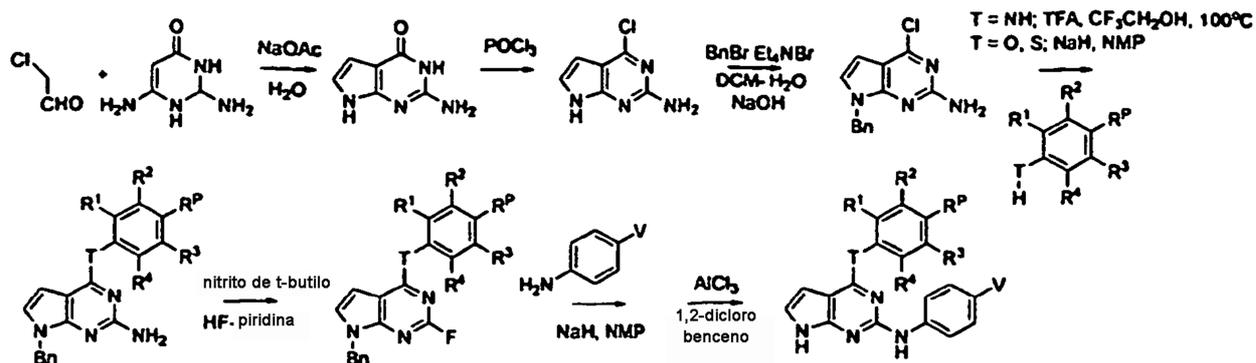
En algunas formas de realización, la 2-amino-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4(5H)-ona se convierte en 4-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-amina mediante tratamiento con POCl_3 , y después la amina se protege mediante reacción con cloruro de *para*-metoxibencilo (PMB-Cl). En algunas formas de realización, la formación de la diarilamina se logra vía la reacción con *para*-V-yodobenceno, que se acopla entonces con *para*-bromofenol opcionalmente sustituido (R^1 , R^2 , R^3 , R^4). En algunas formas de realización, el grupo arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, R^P , se introduce entonces mediante acoplamiento por paladio, y el grupo protector PMB se elimina con TFA. En algunas formas de realización, la 2-amino-3H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4(5H)-ona se prepara como se describe por Kielich, ed., Synthetic Communications, 2002, 32, 3797-3802.

IV. Preparación de un compuesto descrito en la presente memoria en el que A es -CCl=; B es -CH=; D es -NW- y T es O o NH, según lo siguiente:



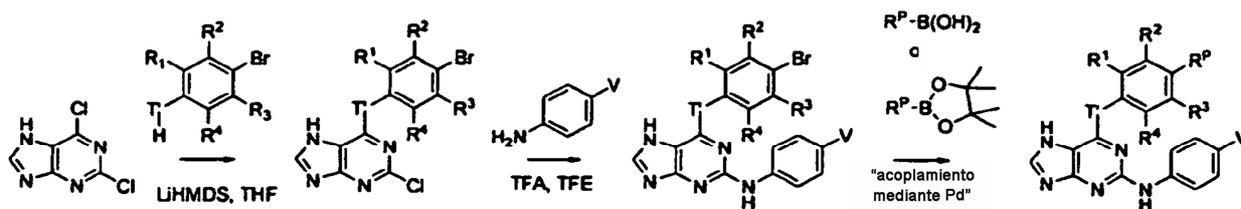
En algunas formas de realización, el anillo de pirrolo de la 5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina 2,4-disustituida, preparada como se describe anteriormente, se clora en la posición 7 mediante tratamiento con N-clorosuccinimida.

V. Preparación de un compuesto descrito en la presente memoria en el que A es -NH-; B es -CH=; D es -CH= y T es O, S o NH, según lo siguiente:



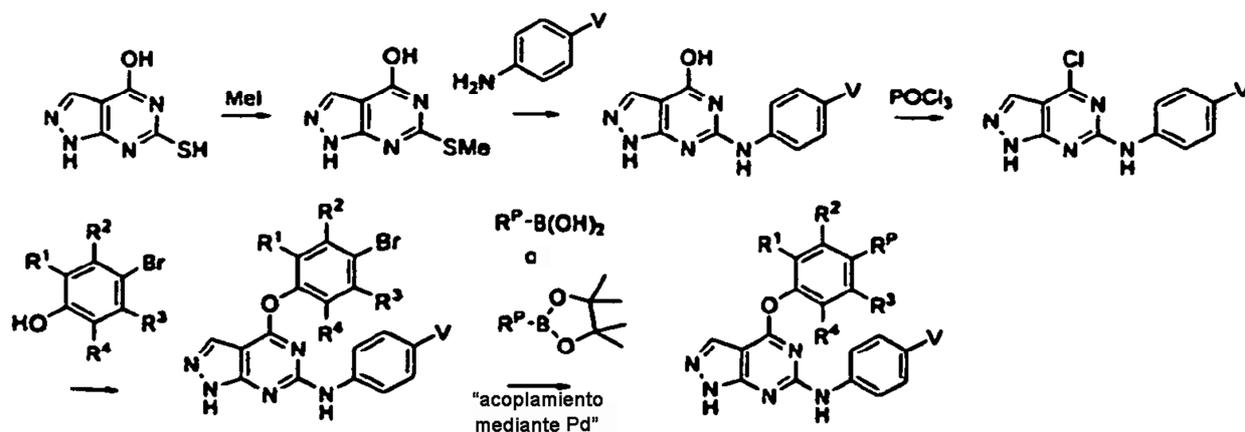
En algunas formas de realización, la condensación de 2,6-diamino-1,2-dihidro[3H]pirimidin-4-ona con cloroacetaldehído, seguido del tratamiento con oxiclورو de fósforo y la protección de la amina con bromuro de bencilo proporciona 7-bencil-4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-amina. En algunas formas de realización, ésta se acopla con *para*-bromofenol o tior (T = O, S) o *para*-bromoanilina (T = NH) opcionalmente sustituidos (R¹, R², R³, R⁴). En algunas formas de realización, la conversión de la amina en fluoro se logra mediante tratamiento con HF-piridina, y después se acopla con *para*-V-anilina. En algunas formas de realización, la desprotección del bencilo se logra mediante tratamiento con cloruro de aluminio para dar el compuesto deseado.

VI. Preparación de un compuesto descrito en la presente memoria en el que A es -N=; B es -CH=; D es -NH- y T es O o NH, según lo siguiente:



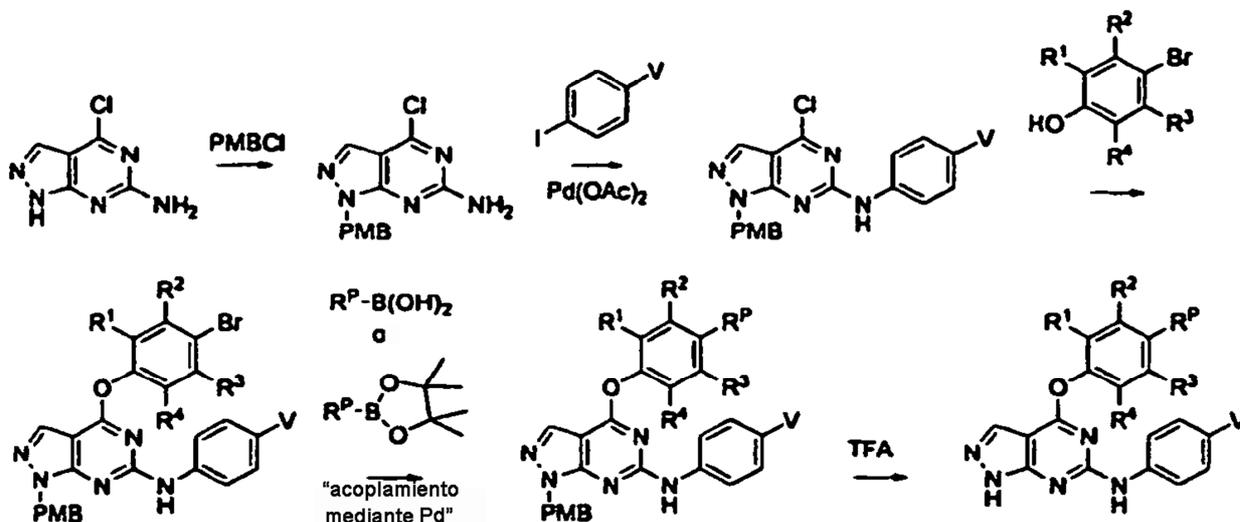
En algunas formas de realización, la 2,6-dicloro-7H-purina se acopla con *para*-bromofenol o *para*-bromoanilina opcionalmente sustituidos (R¹, R², R³, R⁴). En algunas formas de realización, la formación de la diarilamina se logra vía la reacción con *para*-V-anilina. En algunas formas de realización, el grupo arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, R^p, se introduce entonces mediante acoplamiento por paladio con la 2-cloropurina.

VIIa. Preparación de un compuesto descrito en la presente memoria en el que A es -NH-; B es -N=; D es -CH= y T es O, según lo siguiente:



En algunas formas de realización, el 6-mercapto-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ol (preparado según procedimientos publicados; véanse Youssif, et al., Bull. Kor. Chem. Soc., 2003, 24, 1429-32; Bontems, et al., J. Med. Chem. 1990, 33, 2174-8; Badger, et al., Aust. J. Chem. 1965, 18, 1267-71) se S-metila con yoduro de metilo. En algunas formas de realización, la formación de la diarilamina se logra vía la reacción con *para*-V-anilina. En algunas formas de realización, la conversión del hidroxilo en el cloro se logra mediante tratamiento con POCl₃, seguido del acoplamiento con *para*-bromofenol opcionalmente sustituido (R¹, R², R³, R⁴). En algunas formas de realización, el grupo arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, R^p, se introduce entonces mediante acoplamiento por paladio.

VIIb. Una síntesis alternativa de los compuestos anteriores es la siguiente:

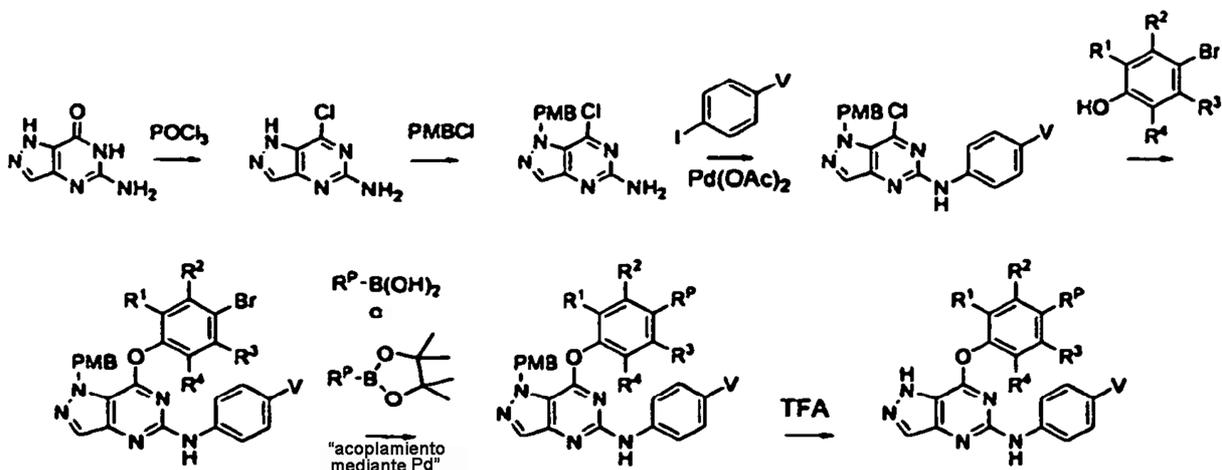


5

En algunas formas de realización, la 1-amina de 4-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina (preparada según procedimientos publicados, véanse Seela, *Helv. Chim. Act.* 1999, 82, 105-124; Taylor, *Tetrahedron* 1992, 48, 8089-100; Seela, *Helv. Chim. Act.* 1986, 69, 1602-1613) se protege mediante tratamiento con cloruro de *para*-metoxibencilo (PMB-Cl). En algunas formas de realización, la formación de la diarilamina se logra vía acoplamiento por Pd con *para*-V-yodobenceno. En algunas formas de realización, el éter arílico se prepara acoplado con *para*-bromofenol opcionalmente sustituido (R^1 , R^2 , R^3 , R^4). En algunas formas de realización, el grupo arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, R^P , se introduce entonces mediante acoplamiento por paladio, y el grupo protector PMB se elimina con TFA.

10

15 VIII. Preparación de un compuesto descrito en la presente memoria en el que A es -CH=; B es -N=; D es -NH- y T es O, según lo siguiente:



20 En algunas formas de realización, la 5-amino-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7(6H)-ona (preparada según procedimientos publicados, véase Lewis, et al., *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 104, 1073-78) se trata con POCl_3 para formar 7-cloro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-amina, y la amina se protege mediante reacción con cloruro de *para*-metoxibencilo (PMB-Cl). En algunas formas de realización, la formación de la diarilamina se logra vía la interacción con *para*-V-yodobenceno, que entonces se acopla con *para*-bromofenol opcionalmente sustituido (R^1 , R^2 , R^3 , R^4). En algunas formas de realización, el grupo arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, R^P , se introduce entonces mediante acoplamiento por paladio, y el grupo protector PMB se elimina con TFA.

25

Otras formas de un compuesto descrito en la presente memoria

30 Isómeros de un compuesto descrito en la presente memoria

En algunas formas de realización, los compuestos descritos en la presente memoria existen como isómeros

geométricos. En algunas formas de realización, los compuestos descritos en la presente memoria poseen uno o más dobles enlaces. Los compuestos presentados en la presente memoria incluyen isómeros todo cis, trans, syn, anti, entgegen (E), y zusammen (Z), así como las mezclas correspondientes de los mismos. En algunas situaciones, los compuestos existen como tautómeros. Los compuestos descritos en la presente memoria incluyen todos los tautómeros posibles en las fórmulas descritas en la presente memoria. En algunas formas de realización, los compuestos descritos en la presente memoria poseen uno o más centros quirales, y cada centro existe en la configuración R o S. Los compuestos descritos en la presente memoria incluyen todas las formas diastereómeras, enantiómeras, y epímeras, así como las mezclas correspondientes de las mismas. En formas de realización adicionales de los compuestos y métodos proporcionados en la presente memoria, para las aplicaciones descritas en la presente memoria también son útiles las mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, que resultan de una única etapa preparativa, combinación, o interconversión. En algunas formas de realización, los compuestos descritos en la presente memoria se preparan como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisómeros, separando los diastereoisómeros, y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. En algunas formas de realización, la resolución de los enantiómeros se lleva a cabo usando derivados diastereómeros covalentes de los compuestos descritos en la presente memoria. En algunas formas de realización, la resolución de los enantiómeros se lleva a cabo usando complejos disociables (por ejemplo, sales diastereómeras cristalinas). En ciertos casos, los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.), y se separan fácilmente aprovechando estas faltas de similitudes. En algunas formas de realización, los diastereómeros se separan mediante cromatografía quiral, o preferiblemente mediante técnicas de separación/resolución basadas en diferencias en la solubilidad. En ciertos casos, el enantiómero ópticamente puro se recupera entonces, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no dé como resultado la racemización. En Jacques et al, "ENANTIOMERS, RACEMATES AND RESOLUTIONS" (John Wiley And Sons, Nueva York, NY, 1981) se encuentra una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de compuestos procedentes de su mezcla racémica.

Compuesto marcado descrito en la presente memoria

En algunas formas de realización, los compuestos descritos en la presente memoria existen en sus formas isotópicamente marcadas. Se describen en la presente memoria, en ciertos casos, métodos para tratar enfermedades administrando tales compuestos isotópicamente marcados. Se describen en la presente memoria, en ciertos casos, métodos para tratar enfermedades administrando tales compuestos isotópicamente marcados como composiciones farmacéuticas. De este modo, en algunas formas de realización, un compuesto descrito en la presente memoria incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en la presente memoria, pero por el hecho de que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se incorporan en los compuestos descritos en la presente memoria incluyen isótopos de hidrógeno, de carbono, de nitrógeno, de oxígeno, de fósforo, de azufre, de flúor y de cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos descritos en la presente memoria, y las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, profármacos, solvato, hidratos o derivados de los mismos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos, están dentro del alcance de esta descripción. En ciertos casos, ciertos compuestos marcados isotópicamente, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radioactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritados, es decir, ^3H , y de carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, en algunas formas de realización, la sustitución con isótopos pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor semivida in vivo o menores requisitos de dosis, y, por tanto, se prefieren en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente, la sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado de los mismos, se pueden preparar generalmente llevando a cabo procedimientos descritos en la presente memoria, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo marcado isotópicamente.

En algunas formas de realización, los compuestos descritos en la presente memoria se marcan por otros medios, incluyendo, pero sin limitarse a, el uso de cromóforos o restos fluorescentes, marcadores bioluminiscentes, o marcadores quimioluminiscentes.

Sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto descrito en la presente memoria

En algunas formas de realización, los compuestos descritos en la presente memoria existen como sus sales farmacéuticamente aceptables. Se describen en la presente memoria, en ciertos casos, métodos para tratar enfermedades administrando tales sales farmacéuticamente aceptables. Se describen en la presente memoria, en ciertos casos, métodos para tratar enfermedades administrando tales sales farmacéuticamente aceptables como composiciones farmacéuticas.

En algunas formas de realización, los compuestos descritos en la presente memoria poseen grupos ácidos o básicos, y por lo tanto reaccionan con cualquiera de un número de bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos

inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, estas sales se preparan *in situ* durante el aislamiento y purificaciones finales de los compuestos descritos en la presente memoria, o haciendo reaccionar separadamente un compuesto purificado en su forma libre con un ácido o base adecuado, y aislando la sal así formada.

5 Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales preparadas mediante reacción de los compuestos descritos en la presente memoria con un ácido mineral, ácido orgánico o base inorgánica, incluyendo tales sales acetato, acrilato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, butin-1,4-dioato, canforato, canforsulfonato, caproato, caprilato, clorobenzoato, cloruro, citrato, ciclohexanopropionato, decanoato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hexin-1,6-dioato, hidroxibenzoato, γ -hidroxibutirato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isobutirato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metoxibenzoato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 1-naftalenosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, pirofosfato, pirofosfato, propiolato, ftalato, fenilacetato, fenilbutirato, propanosulfonato, salicilato, succinato, sulfato, sulfito, succinato, suberato, sebacato, sulfonato, tartrato, tiocianato, tosilato, undeconato y xilenosulfonato.

20 Además, en otras formas de realización, los compuestos descritos en la presente memoria se preparan como sales farmacéuticamente aceptables formadas haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable, incluyendo, pero sin limitarse a, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, y similares; y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido Q-toluenosulfónico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido arilsulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-metilbencilo-[2.2.2]oct-2-en-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilbis-(3-hidroxil-2-en-1-carboxílico), 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido laurilsulfónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico y ácido mucónico. En algunas formas de realización, otros ácidos, tales como oxálico, aunque en sí mismos no aceptables farmacéuticamente aceptable, se emplean en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de un compuesto descrito en la presente memoria y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

35 En algunas formas de realización, los compuestos descritos en la presente memoria que comprendan un grupo ácido libre reaccionan con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato, bicarbonato, sulfato, de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoníaco, o con una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria farmacéuticamente aceptable. Las sales alcalinas o alcalino-térreas representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, y aluminio, y similares. Los ejemplos ilustrativos de bases incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de colina, carbonato de sodio, N^+ (alquilo de C_{1-4})₄, y similares.

45 Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, y similares. Se debería entender que los compuestos descritos en la presente memoria también incluyen la cuaternización de cualesquiera grupos que contienen nitrógeno básicos contenidos en aquellos. En ciertos casos, mediante tal cuaternización se obtienen productos solubles o dispersables en agua o en aceite. En algunas formas de realización, los compuestos descritos en la presente memoria se preparan como sales farmacéuticamente aceptables formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto progenitor se sustituye por un ión metálico, por ejemplo un ión de metal alcalino, un ión alcalino-térreo, o un ión de aluminio; o se coordina por una base orgánica. En algunas formas de realización, las sales de adición de bases también se preparan haciendo reaccionar la forma de ácido libre de los compuestos descritos en la presente memoria con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable, incluyendo, pero sin limitarse a, bases orgánicas tales como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares, y bases inorgánicas tales como hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, y similares. Además, en algunas formas de realización, las formas salinas de los compuestos descritos se preparan usando sales de los materiales de partida o de los intermedios. Para una información adicional sobre sales farmacéuticas, véase, por ejemplo, Berge et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Solvatos de un compuesto descrito en la presente memoria

60 En algunas formas de realización, los compuestos descritos en la presente memoria existen como solvatos. Se describen en la presente memoria, en ciertos casos, métodos para tratar enfermedades administrando tales solvatos. Se describen en la presente memoria, en ciertos casos, métodos para tratar enfermedades administrando tales solvatos como composiciones farmacéuticas.

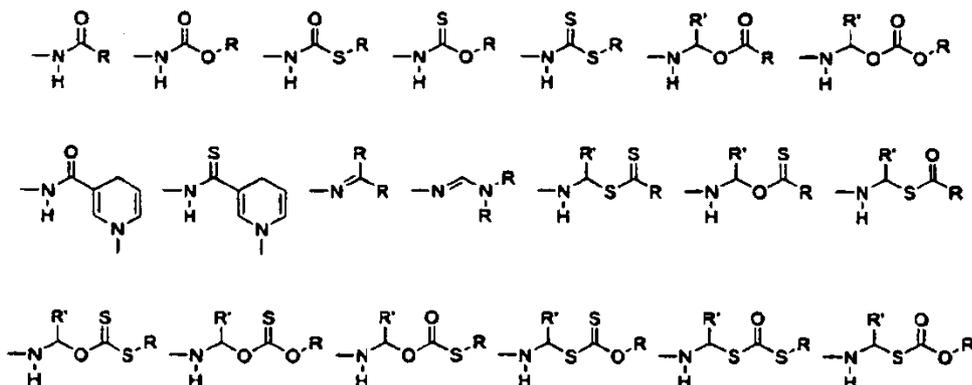
65 Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente, y se forman durante el

proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. En ciertos casos, los hidratos se forman cuando el disolvente es agua, o los alcoholatos se forman cuando el disolvente es alcohol. En algunas formas de realización, los solvatos de los compuestos descritos en la presente memoria se preparan convenientemente o se forman durante los procedimientos descritos en la presente memoria. A título de ejemplo solamente, los hidratos de los compuestos descritos en la presente memoria se preparan convenientemente mediante recristalización en una mezcla de disolventes acuosos/orgánicos, usando disolventes orgánicos que incluyen, pero no se limitan a, dioxano, tetrahidrofurano o metanol. Además, en algunas formas de realización, los compuestos proporcionados en la presente memoria existen en formas no solvatadas así como en formas solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de los compuestos y métodos proporcionados en la presente memoria.

Polimorfos de un compuesto descrito en la presente memoria

En algunas formas de realización, los compuestos descritos en la presente memoria existen como polimorfos. Se describen en la presente memoria, en ciertos casos, métodos para tratar enfermedades administrando tales polimorfos. Se describen en la presente memoria, en ciertos casos, métodos para tratar enfermedades administrando tales polimorfos como composiciones farmacéuticas.

De este modo, los compuestos descritos en la presente memoria incluyen todas sus formas cristalinas, conocidas como polimorfos. En ciertos casos, los polimorfos incluyen las diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino de la misma composición elemental de un compuesto. En ciertos casos, los polimorfos tienen diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad, y solubilidad. En ciertos casos, diversos factores tales como el disolvente de recristalización, la velocidad de cristalización, y la temperatura de almacenamiento pueden hacer que predomine una única forma cristalina.



así como sulfonamidas y fosfonamidas.

En ciertos casos, los sitios sobre cualesquiera porciones de anillos aromáticos son susceptibles a diversas reacciones metabólicas, y por lo tanto la incorporación de sustituyentes apropiados en las estructuras de los anillos aromáticos puede reducir, minimizar o eliminar esta ruta metabólica.

Composiciones farmacéuticas

Se describen en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en la presente memoria. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, solvato o hidrato del mismo. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, solvato o hidrato del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas son para el tratamiento de trastornos (por ejemplo, infección por VIH). En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas son para el tratamiento de trastornos en un mamífero. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas son para el tratamiento de trastornos en un ser humano.

Modulación de la transcriptasa inversa

También se describen en la presente memoria métodos para modular la actividad de transcriptasa inversa poniendo en contacto transcriptasa inversa con una cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria, suficiente para modular la actividad de transcriptasa inversa. Como se usa en la presente memoria, modular significa inhibir o activar la actividad de transcriptasa inversa. Se describen en la presente memoria, en ciertos casos, métodos para

inhibir la actividad de transcriptasa inversa poniendo en contacto la transcriptasa inversa con una cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria, suficiente para inhibir la actividad de transcriptasa inversa. Se describen en la presente memoria, en ciertos casos, métodos para inhibir la actividad de transcriptasa inversa en una disolución poniendo en contacto dicha disolución con una cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria, suficiente para inhibir la actividad de transcriptasa inversa en dicha disolución. Se describen en la presente memoria, en ciertos casos, métodos para inhibir la actividad de transcriptasa inversa en una célula poniendo en contacto la célula con una cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria, suficiente para inhibir la actividad de transcriptasa inversa en dicha célula. Se describen en la presente memoria, en ciertos casos, métodos para inhibir la actividad de transcriptasa inversa en un tejido poniendo en contacto dicho tejido con una cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria, suficiente para inhibir la actividad de transcriptasa inversa en dicho tejido. Se describen en la presente memoria, en ciertos casos, métodos para inhibir la actividad de transcriptasa inversa en un organismo poniendo en contacto dicho organismo con una cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria, suficiente para inhibir la actividad de transcriptasa inversa en dicho organismo. Se describen en la presente memoria, en ciertos casos, métodos para inhibir la actividad de transcriptasa inversa en un animal poniendo en contacto dicho animal con una cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria, suficiente para inhibir la actividad de transcriptasa inversa en dicho animal. Se describen en la presente memoria, en ciertos casos, métodos para inhibir la actividad de transcriptasa inversa en un mamífero poniendo en contacto dicho mamífero con una cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria, suficiente para inhibir la actividad de transcriptasa inversa en dicho mamífero. Se describen en la presente memoria, en ciertos casos, métodos para inhibir la actividad de transcriptasa inversa en un ser humano poniendo en contacto dicho ser humano con una cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria, suficiente para inhibir la actividad de transcriptasa inversa en dicho ser humano.

En algunos casos, la transcriptasa inversa es una transcriptasa inversa de VIH. En algunos casos, la transcriptasa inversa es una transcriptasa inversa de VIH-1. En algunos casos, la transcriptasa inversa es una transcriptasa inversa de VIH-2. En algunos casos, la transcriptasa inversa es una transcriptasa inversa de tipo salvaje. En algunos casos, la transcriptasa inversa es una transcriptasa inversa mutada.

Enfermedades

Se describen en la presente memoria métodos para tratar una enfermedad en un individuo que sufre dicha enfermedad, que comprenden administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster o tautómero del mismo.

También se describen en la presente memoria métodos para prevenir o retrasar el comienzo de una enfermedad en un individuo con riesgo de desarrollar dicha enfermedad, que comprenden administrar a dicho individuo una cantidad eficaz para prevenir o retrasar el comienzo de dicha enfermedad, de una composición que comprende un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster o tautómero del mismo.

Los métodos descritos en la presente memoria incluyen la profilaxis o el tratamiento de cualquier enfermedad o trastorno en el que la transcriptasa inversa desempeñe un papel, incluyendo, sin limitación, transcriptasa inversa en un ser humano, u otro mamífero. Los métodos descritos en la presente memoria incluyen el uso de un compuesto descrito en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para tratar tales enfermedades o trastornos. Además, los métodos descritos en la presente memoria incluyen la administración a un ser humano de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria para tratar cualquiera de tales enfermedades o trastornos.

En algunos casos, los individuos que se tratan con los compuestos descritos en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, solvato o hidrato de dichos compuestos, han sido diagnosticados que tienen una infección vírica.

Infecciones víricas

Se describen en la presente memoria métodos de tratamiento de infecciones víricas, y/o para prevenir o retrasar el comienzo de afecciones relacionadas con virus. En algunos casos, un compuesto descrito en la presente memoria se usa para tratar infecciones o afecciones asociadas con virus, incluyendo, pero sin limitarse a, virus 1 y 2 de la inmunodeficiencia humana (VIH-1 y VIH-2), incluyendo cepas resistentes a fármacos, los virus 1 y 2 de la leucemia de células T humana (HTLV-1 y HTLV-2), virus sincitial respiratorio (RSV), virus del papiloma humano (HPV), adenovirus, virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), virus de Epstein-Barr (EBV), el virus de la varicela zóster (VZV), citomegalovirus (CMV), el virus 1 y 2 del herpes simple (HSV-1 y HSV-2), el virus 8 del herpes humano (HHV-8, también conocido como virus asociado a sarcoma de Kaposi) y flavivirus, incluyendo el virus de la fiebre amarilla, el virus del Dengue, los virus de la encefalitis japonesa y del Nilo occidental. En algunos casos, un compuesto descrito en la presente memoria se usa para tratar infecciones por VIH. Además, en algunos casos, un compuesto descrito en la presente memoria se usa para prevenir y/o reducir la probabilidad de una infección vírica tal como infección por VIH, o una afección que se produce como consecuencia de una infección vírica, tal como

SIDA, linfoma relacionado con EBV o cáncer relacionado a HHV-8 (sarcoma).

VIH y SIDA

5 En ciertos casos, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), particularmente las cepas de tipo 1 (VIH-1) y de tipo 2 (VIH-2), es el agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). En ciertos casos, los individuos infectados con el VIH son inicialmente asintomáticos, pero eventualmente sufren la destrucción gradual del sistema inmunitario (particularmente las células T CD4⁺), con un debilitamiento resultante y en último lugar la susceptibilidad mortal a infecciones oportunistas. En ciertos casos, antes del comienzo de SIDA, los individuos infectados experimentan un complejo relacionado con SIDA (CRS) precursor, un síndrome caracterizado por
10 síntomas tales como linfadenopatía generalizada persistente, fiebre y pérdida de peso.

En ciertos casos, la replicación del VIH en una célula hospedante requiere la integración del genoma del VIH (que codifica precursores proteicos procesados por la proteasa vírica para producir la proteasa, transcriptasa inversa, endonucleasa/integrasa y proteínas estructurales maduras del núcleo del virus) en el ADN de la célula hospedante. En ciertos casos, la replicación del VIH requiere la transcripción del genoma de ARN vírico en ADN, vía la enzima transcriptasa inversa (RT).
15

En ciertos casos, la transcriptasa inversa tiene múltiples funciones enzimáticas. En ciertos casos, la enzima actúa como una ADN polimerasa dependiente de ARN, como una ribonucleasa, y/o como una ADN polimerasa dependiente de ADN. En su papel como una ADN polimerasa dependiente de ARN, en ciertos casos, RT transcribe una copia de ADN monocatenario del ARN vírico. Como una ribonucleasa, en ciertos casos, RT destruye el ARN vírico original y libera el ADN recién producido a partir del ARN original. Como una ADN polimerasa dependiente de ACN, en ciertos casos, RT crea una segunda hebra de ADN complementaria usando la primera hebra de ADN como molde. En ciertos casos, las dos hebras forman ADN bicatenario, que se integra en el genoma de la célula hospedante mediante la enzima integrasa.
20
25

Se han identificado dos clases generales de inhibidores de transcriptasa inversa, a saber, los inhibidores de transcriptasa inversa nucleosídicos (NRTI) y los inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos (NNRTI).
30

En ciertos casos, los NNRTIs se unen reversiblemente a sitios de unión no del sustrato en la transcriptasa inversa del VIH, alterando de ese modo la forma del sitio activo, o bloqueando la actividad de polimerasa (Buckheit, Expert Opin. Investig. Drugs, 2001, 10(8), 1423-1442). En ciertos casos, el VIH tiene una velocidad de mutación relativamente elevada. En ciertos casos, han surgido cepas de VIH con una resistencia notable a los inhibidores de transcriptasa inversa. En ciertos casos, la resistencia a los inhibidores de RT resulta de una mutación que se produce en el segmento de RT del gen pol. Las cepas mutantes de VIH incluyen, pero no se limitan a,
35

K103N (por ejemplo, K103N-P225H, K103N-V108I, K103N-K101Q, K103N-L100I, K103N-F227L, K103N-YI88L y K103NG190A), Y181C, K101E, G190S/A/E, Y188L/C, y V106I-Y188L.
40

Modos de administración y formas de dosificación

En algunos casos, los compuestos y composiciones descritos en la presente memoria se administran solos o en combinación con vehículos excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica, según la práctica farmacéutica estándar. En algunos casos, la administración de los compuestos y composiciones descritos en la presente memoria se efectúa por cualquier método que permita el suministro de los compuestos al sitio de acción. Estos métodos incluyen, aunque no se limitan a, el suministro vía rutas entéricas (incluyendo oral, tubo de alimentación gástrico o duodenal, supositorio rectal o enema rectal), rutas parenterales (inyección o infusión, incluyendo intraarterial, intracardiaca, intradérmica, intraduodenal, intramedular, intramuscular, intraósea, intraperitoneal, intratecal, intravascular, intravenosa, intravítrea, epidural y subcutánea), administración mediante inhalación, transdérmica, transmucosal, sublingual, bucal y tópica (incluyendo epicutánea, dérmica, enema, colirios, gotas para los oídos, intranasal, vaginal). En algunos casos, la ruta más adecuada depende, por ejemplo, del estado y trastorno del receptor. En algunos casos, los compuestos y composiciones descritos en la presente memoria se administran oralmente. Para las técnicas de formulación y administración, véanse, por ejemplo, Goodman et al., en "Goodman y Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics", 9ª edición, McGraw-Hill, Nueva York, NY, 1996 y Gennaro, (Ed.), en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18ª edición, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990). En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones farmacéuticos descritos en la presente memoria están en formas galénicas unitarias, adecuadas para la administración individual de dosis precisas. En algunos casos, los compuestos y composiciones farmacéuticos se presentan en forma de múltiples dosis en recipientes de múltiples dosis, con uno o más conservantes añadidos, según sea necesario.
45
50
55
60

En algunos casos, los compuestos descritos en la presente memoria se administran localmente al área que necesite tratamiento, por ejemplo mediante infusión local durante cirugía, aplicación tópica tal como cremas o ungüentos, inyección, catéter, o implante, estando hecho dicho implante, por ejemplo, de un material poroso, no poroso, o gelatinoso, incluyendo membranas, tales como membranas sialásticas, o fibras. En algunas formas de realización, la administración es también mediante inyección directa en el sitio de un tejido u órgano enfermo.
65

En algunos casos, los compuestos y composiciones farmacéuticos descritos en la presente memoria están en una forma adecuada para la administración oral. A título de ejemplo no limitante, las preparaciones orales incluyen comprimidos, trociscos, tabletas, pastillas, polvos, gránulos, sellos, cápsulas, incluyendo cápsulas de ajuste por presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas cerradas herméticamente hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Tales formas se presentan típicamente como unidades discretas que contienen una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Otras preparaciones farmacéuticas que se usan oralmente incluyen, pero no se limitan a, jarabes, elixires, disoluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos, emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite. En algunos casos, tales preparaciones se presentan en formas galénicas discretas de una única unidad, adecuadas para la administración única de dosis precisas que contienen una cantidad predeterminada del ingrediente activo, u en forma de múltiples unidades en recipientes de múltiples dosis con uno o más conservantes añadidos, según se requiera. En algunos casos, los comprimidos se preparan mediante cualquier método adecuado (por ejemplo, compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes complementarios). En algunos casos, los comprimidos prensados se preparan comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma que fluye libremente, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con aglutinantes, diluyentes inertes, o agentes lubricantes, tensioactivos o dispersantes. En algunos casos, los comprimidos moldeados se obtienen moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. En algunos casos, los comprimidos están revestidos o ranurados. En algunas formas de realización, los comprimidos se formulan para proporcionar liberación inmediata, controlada (por ejemplo, liberación lenta, liberación prolongada, liberación retrasada, liberación continua, o liberación en el tiempo) del ingrediente activo en ellos. En algunos casos, las cápsulas de cierre por presión contienen los ingredientes activos en mezcla con carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio, y, opcionalmente, estabilizantes. En algunos casos, se usa una cápsula blanda, en la que el compuesto activo se disuelve o suspende en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. En algunas formas de realización, se añaden estabilizantes. En algunos casos, a los núcleos de las grageas se les proporcionan revestimientos adecuados. En algunos casos, se usan disoluciones de azúcar concentradas, que opcionalmente contienen goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, disoluciones de lacas, y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. En algunas formas de realización, a los comprimidos o a los revestimientos de las grageas se les añaden colorantes o pigmentos para la identificación, o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo. En algunos casos, las composiciones farmacéuticas destinadas a la administración oral contienen uno o más agentes edulcorantes, saborizantes, o colorantes, a fin de proporcionar preparaciones agradables al paladar y de buen gusto.

En algunos casos, los compuestos descritos en la presente memoria se administran parenteralmente. En algunos casos, las formulaciones farmacéuticas usadas para la administración parenteral incluyen disoluciones, suspensiones o emulsiones estériles acuosas y no acuosas de uno o más compuestos activos en vehículos estériles acuosos u oleosos, tales como, aunque sin limitarse a, agua, propilenglicol acuoso, disoluciones de dextrosa, y similares. En algunos casos, tales formas galénicas están tamponadas. En algunos casos, las composiciones contienen agentes de formulación tales como, aunque sin limitarse a, agentes de suspensión, agentes dispersantes, agentes espesantes y agentes estabilizantes, antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, y similares. En algunos casos, se emplean agentes de formulación útiles para hacer a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. En algunos casos, las suspensiones para inyección acuosas contienen sustancias que incrementan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol, o dextrano. En algunos casos, la suspensión contiene estabilizantes adecuados o agentes que incrementan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones muy concentradas. En algunos casos, las preparaciones farmacéuticas se formulan para la administración parenteral mediante inyección, por ejemplo mediante inyección de bolo o infusión continua. En algunas formas de realización, las formulaciones para la administración parenteral se presentan en forma galénica unitaria, adecuada para la administración individual de dosis precisas, por ejemplo en recipientes cerrados herméticamente, ampollas o viales. En algunos casos, las formulaciones para administración parenteral se presentan en forma de múltiples dosis en recipientes de múltiples dosis, con uno o más conservantes añadidos según sea necesario. En algunos casos, las formulaciones para la administración parenteral se almacenan en forma de polvo o en una condición secada por congelación (liofilizada), que requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo disolución salina o agua estéril libre de pirógenos, inmediatamente antes del uso. En algunos casos, las disoluciones o suspensiones para inyección extemporáneas se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles de los tipos previamente descritos.

En algunos casos, las preparaciones farmacéuticas también se formulan como una preparación de depósito. En algunas formas de realización, las formulaciones se administran mediante implantación (por ejemplo, subcutáneamente o intramuscularmente) o mediante inyección intramuscular. De este modo, por ejemplo, los compuestos se formulan con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados apenas solubles, por ejemplo como una sal apenas soluble.

En algunos casos, las composiciones se formulan para la administración bucal o sublingual. En algunos casos, las composiciones toman la forma de comprimidos, tabletas, pastillas o geles. En algunos casos, las composiciones comprenden un agente saborizante (por ejemplo, sacarosa, goma arábica, o tragacanto).

- 5 En algunos casos, las preparaciones farmacéuticas también se formulan en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases para supositorios convencionales tales como manteca de cacao, polietilenglicol, u otros glicéridos.

10 En algunos casos, las preparaciones farmacéuticas se administran tópicamente, esto es, mediante administración no sistémica. En algunos casos, las preparaciones farmacéuticas se administran externamente a la epidermis o a la cavidad bucal. En algunas formas de realización, las preparaciones farmacéuticas se administran en el oído, ojo y nariz, de manera que el compuesto no entra significativamente en el torrente sanguíneo. Por el contrario, la administración sistémica se refiere a la administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

15 Las preparaciones farmacéuticas adecuadas para administración tópica incluyen, pero no se limitan a, preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel al sitio de inflamación, tales como geles, linimentos, lociones, cremas, ungüentos o pastas, y gotas adecuadas para la administración al ojo, oído o nariz. En algunos casos, el ingrediente activo comprende, para administración tópica, de 0,001% a 10% p/p, por ejemplo de 1% a 2% en peso de la formulación. En algunos casos, el ingrediente activo comprende tanto como 10%
20 p/p, pero preferiblemente comprenderá menos de 5% p/p, más preferiblemente de 0,1% a 1% p/p de la formulación.

25 En algunos casos, las preparaciones farmacéuticas se administran mediante inhalación. En algunas formas de realización, las preparaciones farmacéuticas se suministran desde un insuflador, envases a presión de nebulizadores, u otros medios adecuados para suministrar una pulverización en aerosol. En ciertos casos, los envases a presión comprenden un propelente adecuado tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En ciertos casos, tales como con un aerosol a presión, la unidad de dosificación se determina proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida.

30 En algunos casos, tal como una administración mediante inhalación o insuflamiento, la preparación farmacéutica toma la forma de una composición de polvo seco. En algunas formas de realización, la preparación farmacéutica comprende una mezcla de polvos del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón. En algunos casos, la composición de polvo se presenta en forma galénica unitaria, por ejemplo en cápsulas, cartuchos, envases de gelatina o de blíster a partir de los cuales se administra el polvo con la ayuda de un inhalador o insuflador.

35 Formulaciones

40 En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria contienen un compuesto descrito en la presente memoria en mezcla con uno o más excipientes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables (tales como, aunque sin limitarse a, vehículos farmacéuticos, excipientes, adyuvantes, y similares, así como otros agentes médicos o farmacéuticos) que son adecuados para la fabricación y administración de la composición, formulada según sea apropiada para el modo deseable de administración. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria contienen el ingrediente activo en una forma adecuada para la administración oral, por ejemplo como comprimidos, trociscos, tabletas, suspensiones
45 acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. En algunas formas de realización, las composiciones destinadas para uso oral se preparan según cualquier método adecuado. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria comprenden además uno o más agentes seleccionados de entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, a fin de proporcionar preparaciones
50 farmacéuticamente de buen gusto y de sabor agradable.

55 En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se administran como un comprimido. En algunas formas de realización, los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos, tales como, aunque sin limitarse a, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, tales como celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina, polivinilpirrolidona o goma arábica, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. En algunas formas de realización, los comprimidos están no revestidos o están revestidos para enmascarar el sabor del fármaco o retrasar la disgregación
60 y absorción en el tubo digestivo y proporcionar de ese modo una acción sostenida durante un período más prolongado. Los ejemplos de materiales de revestimiento incluyen, pero no se limitan a, un material enmascarante del sabor soluble en agua, tal como hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, o un material de retraso en el tiempo, tal como etilcelulosa, o acetato-butirato de celulosa.

65 En algunas formas de realización, las formulaciones para uso oral se presentan como cápsulas de gelatina duras, en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de

calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas, en las que el ingrediente activo se mezcla con un vehículo soluble en agua tal como polietilenglicol o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

5 En algunos casos, los compuestos o composiciones descritos en la presente memoria se suministran en una vesícula, tal como un liposoma. En algunos casos, los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos en la presente memoria se suministran en un sistema de liberación controlada, o un sistema de liberación controlada se coloca próximo a la diana terapéutica. En unos casos, se usa una bomba.

10 En algunos casos, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se administran como una suspensión acuosa. En algunos casos, la suspensión acuosa comprende el material activo en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen, pero no se limitan a, agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes que incluyen, pero no se limitan a, un fosfátido de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilensorbitán. En algunos casos, las suspensiones acuosas comprenden además uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

25 En algunas formas de realización, las composiciones descritas en la presente memoria comprenden además un vehículo farmacéutico (por ejemplo, diluyentes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos). En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas comprenden además ingredientes adicionales tales como saborizantes, aglutinantes, excipientes y similares. A título de ejemplo no limitante, se emplean comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico, junto con diversos agentes disgregantes tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos, y con agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, a menudo los agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco son útiles para los fines de formación de comprimidos. En algunas formas de realización, también se emplean composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina blandas y duras rellenas. Por lo tanto, los materiales preferidos incluyen lactosa o azúcar de leche, y polietilenglicoles de peso molecular elevado. En algunas formas de realización, las suspensiones o elixires acuosos comprenden diversos agentes edulcorantes o saborizantes, materias colorantes y tintes, y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes en suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina, o combinaciones de los mismos.

40 En algunos casos, una composición farmacéutica descrita en la presente memoria se administra como una suspensión oleosa. En algún caso, las suspensiones oleosas se formulan suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral tal como parafina líquida. En algunos casos, una suspensión oleosa comprende además un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. En algunos casos, una suspensión oleosa comprende además agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y agentes saborizantes. En algunos casos, una suspensión oleosa comprende además un antioxidante tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol.

50 En algunos casos, una composición farmacéutica descrita en la presente memoria se administra como un polvo dispersable y/o como gránulos dispersables. En algunos casos, un polvo dispersable y/o gránulos dispersables se combinan con agua para producir una suspensión acuosa. En algunos casos, el polvo dispersable y/o gránulos dispersables comprenden además un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. En algunos casos, también están presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes. En algunos casos, estas composiciones se conservan mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

60 En algunos casos, las composiciones farmacéuticas también están en forma de emulsiones de aceite en agua. En algunos casos, la fase oleosa es un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados son fosfátidos de origen natural, por ejemplo lecitina de haba de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de los mencionados ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán. En algunos casos, las emulsiones comprenden además agentes edulcorantes, agentes saborizantes, conservantes y antioxidantes.

65 En algunos casos, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se formulan como jarabes y/o elixires. En algunos casos, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria comprenden además

agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también contienen un emoliente, un conservante, agentes saborizantes y colorantes, y un antioxidante.

5 En algunos casos, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se formulan como una disolución acuosa inyectable estéril. En algunos casos, los vehículos y disolventes que se emplean para tales disoluciones incluyen, pero no se limitan a, agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio.

10 En algunos casos, la preparación inyectable estéril es una microemulsión inyectable estéril de aceite en agua. En algunos casos, el ingrediente activo se disuelve en la fase oleosa. En algunas formas de realización, el ingrediente activo se disuelve en primer lugar en una mezcla de aceite de haba de soja y lecitina. En algunas formas de realización, la disolución oleosa se introduce entonces en una mezcla de agua y glicerol y se procesa para formar una microemulsión.

15 En algunos casos, las disoluciones o microemulsiones inyectables se introducen en la corriente sanguínea del individuo mediante inyección de bolo local. En algunos casos, las disoluciones o microemulsiones inyectables se administran de tal manera para mantener una concentración circulante constante del compuesto actual (por ejemplo, mediante uso de un dispositivo de suministro intravenoso continuo). Los dispositivos de suministro intravenoso continuos incluyen, pero no se limitan a, la bomba intravenosa modelo 5400 de Deltec CADD-PLUS™.

20 En algunos casos, las composiciones farmacéuticas están en forma de una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril para administración intramuscular y subcutánea. En algunos casos, la suspensión comprende agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente.

25 En algunos casos, la preparación inyectable estéril es una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable. En algunos casos, el diluyente o disolvente es 1,3-butanodiol, mono- o diglicéridos sintéticos, ácidos grasos tales como ácido oleico, o sus combinaciones.

30 En algunos casos, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria también se administran en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. En algunos casos, las composiciones se preparan mezclando ingrediente activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, gelatina glicerada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares, y ésteres de ácidos grasos con polietilenglicol.

35 En algunos casos, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria también se administran tópicamente. En algunos casos, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se formulan como cremas, ungüentos, jaleas, disoluciones o suspensiones, etc. Como se usa en la presente memoria, aplicación tópica incluye colutorios y gárgaras.

40 En algunos casos, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria también se administran en forma intranasal vía uso tópico de vehículos intranasales adecuados y dispositivos de suministro, o vía rutas transdérmicas, usando cualquier parche para la piel transdérmico adecuado. En algunas formas de realización, la administración de la dosis será continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

45 En algunos casos, las formulaciones descritas en la presente memoria se presentan en forma galénica unitaria, y se preparan mediante cualquier método adecuado. En algunos casos, los métodos incluyen la etapa de asociar un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco o solvato del mismo ("ingrediente activo") con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En algunas formas de realización, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, conformando el producto en la formulación deseada.

50 Se debe entender que, además de los ingredientes mencionados particularmente antes, los compuestos y composiciones descritos en la presente memoria incluyen otros agentes convencionales en la técnica con respecto al tipo de formulación en cuestión.

Dosis

60 La cantidad de composición farmacéutica administrada depende de una variedad de factores. En algunas formas de realización, la cantidad dependerá en primer lugar del mamífero que se esté tratando. En los casos en los que las composiciones farmacéuticas se administran a un individuo humano, la dosis diaria normalmente se determinará por el médico prescriptor, variando la dosis generalmente según la edad, sexo, dieta, peso, salud general y respuesta del individuo, la gravedad de los síntomas del individuo, la indicación o afección precisa que se esté tratando, la gravedad de la indicación o afección que se esté tratando, el tiempo de administración, la ruta de administración, la disposición de la composición, la velocidad de excreción, la combinación farmacéutica, y el criterio del médico prescriptor. En algunas formas de realización, la ruta de administración varía dependiendo de la afección y su

5 gravedad. En algunos casos, la composición farmacéutica está en una forma galénica unitaria. En algunas formas de realización, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo una cantidad eficaz para lograr el fin deseado. En algunos casos, el tratamiento se inicia con dosis más pequeñas que son menores que la dosis óptima del compuesto. En algunos casos, la dosis se incrementa en cantidades pequeñas hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias. En algunos casos, la dosis diaria total se divide y se administra en porciones durante el día. La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos descritos en la presente memoria, y, si es aplicable, otros agentes terapéuticos y/o terapias, se regularán según el juicio del especialista (médico) considerando tales factores como se describen anteriormente.

10 En algunos casos, la dosis está entre aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día (administrada en una única dosis o en dosis individuales), más preferiblemente al menos aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal por día. En algunos casos, la dosis es de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 7000 mg de compuesto, e incluye preferiblemente, por ejemplo, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 2500 mg. En algunos casos, la cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación se varía o ajusta de aproximadamente 0,1 mg a 100 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 mg a 15 300 mg, más preferiblemente 10 mg a 200 mg, según la aplicación particular. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente son más que adecuados, mientras que en otros casos se emplean dosis todavía mayores sin provocar ningún efecto secundario pernicioso, por ejemplo dividiendo tales dosis más grandes en varias dosis pequeñas para la administración durante el día. En 20 algunos casos, la cantidad administrada variará dependiendo del valor de IC₅₀ particular del compuesto usado. En aplicaciones combinatorias en las que el compuesto no es la única terapia, es posible administrar menores cantidades de compuesto y tener todavía efecto terapéutico o profiláctico.

25 Terapias de combinación

En algunos casos, un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster, tautómero o profármaco del mismo se administra como una única terapia. En algunos casos, un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster o tautómero del mismo se administra en combinación con otro agente activo.

30 En algunos casos, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en la presente memoria se potencia mediante la administración de un adyuvante (es decir, por sí mismo, el adyuvante sólo tiene un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, el beneficio terapéutico global al individuo se potencia). O, a título de ejemplo solamente, el beneficio experimentado por un individuo aumenta administrando uno de los 35 compuestos descritos en la presente memoria con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene beneficio terapéutico. A título de ejemplo solamente, en el tratamiento para infección vírica que implica la administración de uno de los compuestos descritos en la presente memoria, resulta un beneficio terapéutico incrementado proporcionando al individuo otro agente terapéutico para infección vírica. O, a título de ejemplo solamente, si uno de los efectos secundarios experimentados por un individuo al recibir uno de los 40 compuestos descritos en la presente memoria es náusea, entonces es apropiado administrar un agente contra las náuseas en combinación con el compuesto. O, la terapia o terapias adicionales incluyen, pero no se limitan a, fisioterapia, psicoterapia, terapia de radiación, aplicación de compresas a un área enferma, descanso, dieta alterada, y similar. En algunos casos, independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que se esté tratando, el beneficio global experimentado por el individuo es aditivo de las dos terapias o agentes terapéuticos, o el individuo 45 experimenta un beneficio sinérgico.

En los casos en los que los compuestos descritos en la presente memoria se administran con otros agentes activos, los compuestos descritos en la presente memoria no necesitan ser administrados en la misma composición farmacéutica como otros agentes terapéuticos. En algunas formas de realización, los compuestos descritos en la presente memoria y un agente activo adicional se administran mediante una ruta diferente. Por ejemplo, los 50 compuestos/composiciones se administran oralmente para generar y mantener buenos niveles sanguíneos de los mismos, mientras que el otro agente activo se administra intravenosamente. En algunas formas de realización, los compuestos descritos en la presente memoria y un agente activo adicional se administran concurrentemente (por ejemplo, simultáneamente, esencialmente de forma simultánea, o en el mismo protocolo de tratamiento), secuencialmente, o en dosis separadas. En algunos casos, la dosis, los modos de administración y los tiempos de 55 administración se modifican por el médico experto. La elección particular de un compuesto y otro agente terapéutico dependerá del diagnóstico de los médicos en consulta y su criterio del estado del individuo y el protocolo de tratamiento apropiado.

60 En algunos casos, los compuestos descritos en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster o tautómero de los mismos, se administran en combinación con un compuesto terapéutico antiviral. En algunos casos, los compuestos descritos en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster o tautómero de los mismos, se administran en combinación con un compuesto terapéutico anti-VIH o anti-SIDA. En algunos casos, los compuestos descritos en la presente memoria, o una sal 65 farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster o tautómero de los mismos, se administran en combinación con inhibidores de transcriptasa inversa, inhibidores de proteasa vírica, inhibidores de la fusión, citocinas, inhibidores

de citocinas, inhibidores de la glucosilación, inhibidores del procesamiento de ARNm vírico, inhibidores de la entrada, inhibidores de integrasas o inhibidores de la maduración. En algunos casos, los compuestos descritos en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster o tautómero de los mismos, se administran en combinación con adefovir, abacavir, amprenavir, apricitabina, atazanavir, bevirimat, darunavir, delavirdina, didanosina, efavirenz, emtricitabina, elvitegravir, enfuvirtida, etravirina, fosamprenavir, fuseon, indinavir, lamivudina, lopinavir, maraviroc, nelfinavir, nevirapina, racivir, raltegravir, reveset, ritonavir, saquinavir, estavudina, tenofovir, tipranavir, vicriviroc, zalcitabina, zidovudina, interferón- α , interferón- β o interferón- γ , o una combinación de dos o más de los mismos. En algunos casos, los compuestos descritos en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, éster o tautómero de los mismos, se administran en combinación con un compuesto terapéutico anti-VIH o anti-SIDA actualmente en ensayos clínicos o en desarrollo.

Kits

En algunos casos, los compuestos, composiciones y métodos descritos en la presente memoria proporcionan kits para el tratamiento de trastornos, tales como los descritos en la presente memoria. En algunos casos, estos kits comprenden un compuesto, compuestos o composiciones descritos en la presente memoria en un recipiente, y, opcionalmente, instrucciones que enseñan sobre cómo usar el kit según los diversos métodos y enfoques descritos en la presente memoria. En algunos casos, tales kits también incluyen información, tales como referencias bibliográficas científicas, materiales de inserto del envase, resultados de ensayos clínicos, y/o resúmenes de estos y similares, que indican o establecen las actividades y/o ventajas de la composición, y/o que describen la dosificación, administración, efectos secundarios, interacciones farmacéuticas, u otra información útil para el sanitario del cuidado de la salud. En algunas formas de realización, tal información se basa en los resultados de diversos estudios, por ejemplo estudios que usan animales experimentales que implican modelos in vivo, y estudios basados en ensayos clínicos con seres humanos. En algunos casos, se proporcionan, se comercializan y/o se promueven kits descritos en la presente memoria para proveedores sanitarios, incluyendo médicos, enfermeras, farmacéuticos, oficiales de farmacia, y similares. En algunos casos, los kits se comercializan directamente al consumidor.

En algunos casos, los compuestos descritos en la presente memoria se utilizan para diagnósticos, y como reactivos de investigación. Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente memoria, ya sea solos o en combinación con otros compuestos, se usan como herramientas en análisis diferenciales y/o combinatorios para elucidar patrones de expresión de genes expresados en células y tejidos. Como ejemplo no limitante, los patrones de expresión en las células o tejidos tratados con uno o más compuestos se comparan con células o tejidos de control no tratados con compuestos, y los patrones producidos se analizan en busca de niveles diferenciales de expresión génica según pertenezcan, por ejemplo, a asociación de enfermedades, ruta de señalización, localización celular, nivel de expresión, tamaño, estructura o función de los genes examinados. En ciertos casos, estos análisis se llevan a cabo sobre células estimuladas o no estimuladas, y en presencia o ausencia de otros compuestos que afectan a los patrones de expresión.

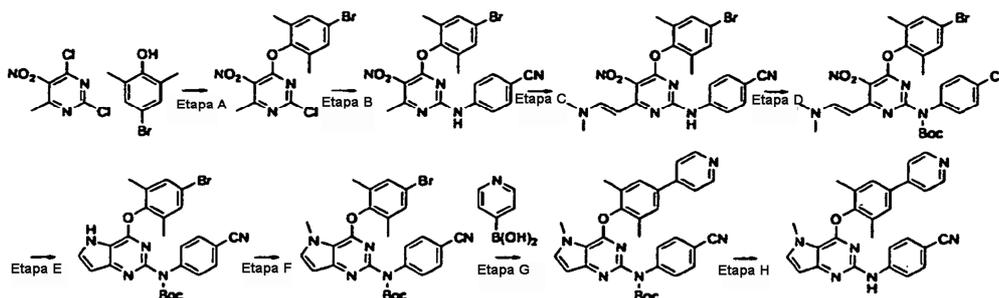
En algunos casos, los compuestos y formulaciones descritos en la presente memoria son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores, y similares. Los animales más preferidos incluyen caballos, perros, y gatos.

Los ejemplos y preparaciones proporcionados a continuación ilustran y ejemplifican además los compuestos reivindicados en la presente memoria y los métodos para preparar tales compuestos. Se entenderá que el alcance de la presente descripción no está limitado de ninguna manera por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones. En los siguientes ejemplos, las moléculas con un solo centro quiral, excepto que se indique de otro modo, existen como mezcla racémica. Las moléculas con dos o más centros quirales, excepto que se indique de otro modo, existen como una mezcla racémica de diastereómeros.

EJEMPLOS

I. Síntesis química

Ejemplo 1: 4-(4-(2,6-Dimetil-4-(piridin-4-il)fenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo



Etapa A: 4-(4-Bromo-2,6-dimetilfenoxi)-2-cloro-6-metil-5-nitropirimidina

5 Una disolución de LiHMDS en THF (1M, 77 ml, 77 mmoles) se añadió a -78°C a una mezcla de 2,6-dimetoxi-4-bromofenol (14,07 g, 70 mmoles) en THF (100 ml) durante 15 minutos. La mezcla se agitó durante 2 horas adicionales. Se observó sal de fenóxido como una suspensión sólida. La mezcla se enfrió con nitrógeno líquido hasta una temperatura de aproximadamente -100°C, y después se añadió rápidamente a la mezcla una disolución de 2,6-dicloro-4-metil-5-nitropirimidina (17,47 g, 84 mmoles) en THF (50 ml), que se volvió roja oscura. La reacción se mantuvo a una temperatura de aproximadamente -100°C durante 1 hora. Después de calentar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y el sólido se lavó con etanol para producir 16,75 g del producto del título. El filtrado se concentró y se cristalizó para obtener 5,60 adicionales, dando una cantidad total de 22,35 g del compuesto deseado (60 mmoles, 85%). RMN ¹H (CDCl₂, 400 MHz) δ 2,11 (s, 6H), 2,63 (s, 3H), 7,27 (s, 2H).

Etapa B: 4-(4-(4-Bromo-2,6-dimetilfenoxi)-6-metil-5-nitropirimidin-2-ilamino)benzonitrilo

15 Una mezcla de 4-(4-bromo-2,6-dimetilfenoxi)-2-cloro-6-metil-5-nitropirimidina (22,0 g, 59,3 mmoles), 4-aminobenzonitrilo (7,7 g, 65,2 mmoles) y piridina (4,8 ml, 59,3 mmoles) en THF (300 ml) se calentó hasta 80°C durante 10 horas. La mezcla de reacción se disolvió en metanol, se lavó con salmuera, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró hasta sequedad. El sólido se lavó con una mezcla de hexano:acetato de etilo (80:20) antes de filtrar. Después de filtrar, el sólido se lavó nuevamente con metanol. El filtrado se concentró nuevamente hasta sequedad. La segunda ronda de precipitación se recogió siguiendo el mismo procedimiento. La operación se repitió hasta que se recogió el producto total. Los sólidos combinados se recrystalizaron en acetona para obtener el compuesto del título (22,72 g, 50 mmoles, 84%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,14 (s, 6H), 2,60 (s, 3H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,9, 2H), 7,27 (s, 2H), 12,75 (bs, 1H).

Etapa C: (E)-4-(4-(4-Bromo-2,6-dimetilfenoxi)-6-(2-(dimetilamino)vinil)-5-nitropirimidin-2-ilamino)benzonitrilo

30 A una mezcla homogénea de 4-(4-(4-bromo-2,6-dimetilfenoxi)-6-metil-5-nitropirimidin-2-ilamino)benzonitrilo (22,71 g, 50 mmoles) en DMF (300 ml) se añadió *tert*-butoxibis(dimetilamino)metano (12,39 ml, 60 mmoles) durante 15 minutos. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente toda la noche. La DMF se eliminó parcialmente. El residuo se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), y se concentraron hasta sequedad produciendo el producto deseado como un sólido amarillo (23,41 g, 46,0 mmoles, 92%), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,14 (s, 6H), 2,98 (bs, 3H), 3,13 (bs, 3H), 5,54 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,6, 2H), 7,28 (s, 2H), 7,40 (d, J = 8,6, 2H), 8,03 (d, J = 12,2 Hz, 1H).

Etapa D: 4-(4-Bromo-2,6-dimetilfenoxi)-6-(2-(dimetilamino)vinil)-5-nitropirimidin-2-il(4-cianofenil)carbamato de (E)-*tert*-butilo

40 A una mezcla heterogénea de (E)-4-(4-(4-bromo-2,6-dimetilfenoxi)-6-(2-(dimetilamino)vinil)-5-nitropirimidin-2-ilamino)benzonitrilo (23,41 g, 46,0 mmoles), carbonato potásico (8,88 g, 64,4 mmoles), y 4-dimetilaminopiridina (0,56 g, 4,6 mmoles) en diclorometano (300 ml) se añadió una disolución de Boc₂O (11,43 g, 50,6 mmoles) en DCM (100 ml) durante 30 minutos. La mezcla se agitó durante 3 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con salmuera y se extrajo con diclorometano (x3). La capa orgánica se combinó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta sequedad para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (28,0 g, 45,9 mmoles, 99%), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa E: 4-(4-Bromo-2,6-dimetilfenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il(4-cianofenil)carbamato de *tert*-butilo

50 Una disolución de Na₂S₂O₄ (40,04 g, 230 mmoles) en agua (100 ml) se añadió a una disolución de 4-(4-bromo-2,6-dimetilfenoxi)-6-(2-(dimetilamino)vinil)-5-nitropirimidin-2-il(4-cianofenil)carbamato de (E)-*tert*-butilo (28,0 g, 45,9 mmoles) en THF (300 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró, y el producto se obtuvo mediante cristalización en una mezcla de agua y metanol (18,15 g, mmoles, 74%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,33 (s, 9H), 2,05 (s, 6H), 6,73 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,21 (s, 2H), 7,49 (d, J = 8,8, 2H), 7,55 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H).

Etapa F: 4-(4-Bromo-2,6-dimetilfenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il(4-cianofenil)carbamato de *tert*-butilo

60 A una mezcla fría de 4-(4-bromo-2,6-dimetilfenoxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il(4-cianofenil)carbamato de *tert*-butilo (0,81 g, 1,5 mmoles) en THF (5 ml) a -78°C se añadió una disolución de LiHMDS (1M, 2 ml, 2 mmoles). La mezcla se calentó hasta 0°C durante 2 horas y después se enfrió hasta -78°C. Se añadió yodometano (0,37 ml, 6 mmoles), y la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente durante 2 horas y después se agitó a esta temperatura durante otras 2 horas. La mezcla se lavó con salmuera, y se extrajo con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron hasta sequedad. El material bruto se purificó mediante

cromatografía sobre sílice para obtener el compuesto del título (0,782 g, 1,42 mmoles, 95%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,32 (s, 9H), 2,07 (s, 6H), 4,18 (s, 3H), 6,65 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,21 (s, 2H), 7,37 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,8, 2H).

5 Etapa G: 4-(2,6-Dimetil-4-(piridin-4-il)fenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il-4-cianofenilcarbamato de terc-butilo

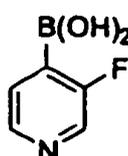
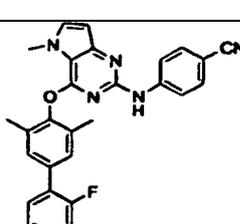
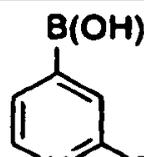
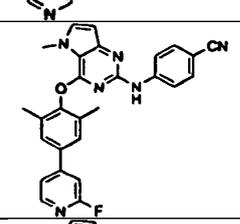
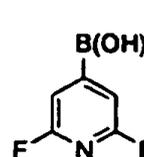
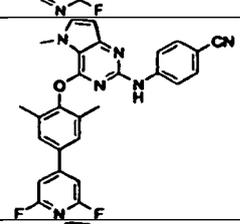
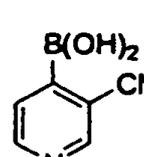
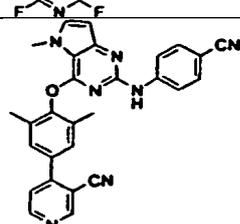
Se combinó 4-(4-bromo-2,6-dimetilfenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il(4-cianofenil)carbamato de *terc*-butilo (400 mg, 0,729 mmoles) con ácido piridin-4-borónico (179 mg, 1,46 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (84 mg, 0,0729 mmoles) en un vial de dos dracmas. El vial se cerró herméticamente y se inundó con argón. Se inyectaron THF desgasificado (5,0 ml), y Na₂CO₃ acuoso (2 M, 1,5 ml, 3,0 mmoles), y la mezcla se agitó en un agitador a 80°C durante 10 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se extrajo con Na₂CO₃ acuoso (0,5 M, x 2). La capa orgánica se recogió, se concentró, y el producto se purificó mediante cromatografía (SiO₂, hexanos/EtOAc 1:4) para dar el derivado protegido con Boc como un sólido (340 mg, 85%).

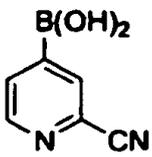
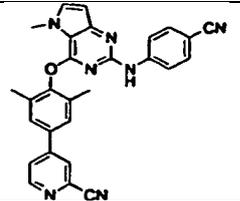
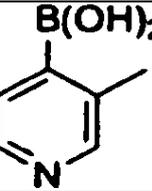
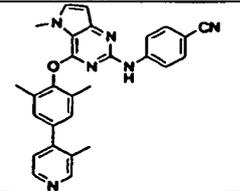
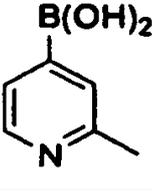
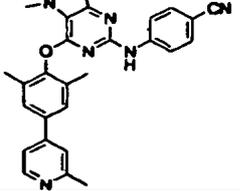
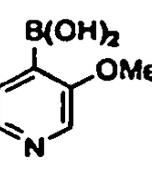
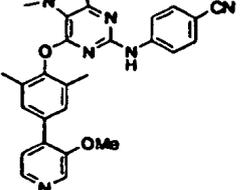
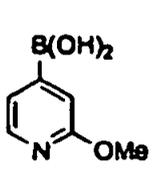
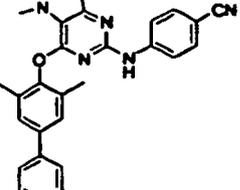
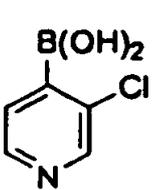
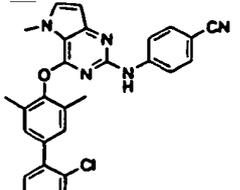
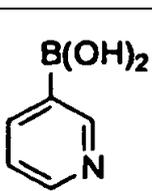
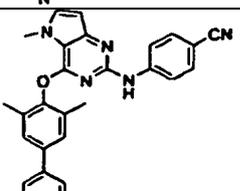
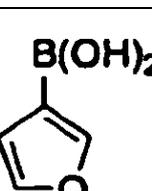
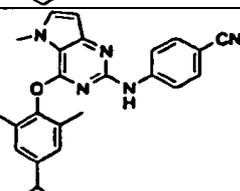
15 Etapa H: 4-(4-(2,6-Dimetil-4-(piridin-4-il)fenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo

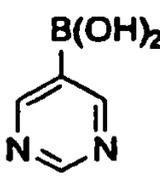
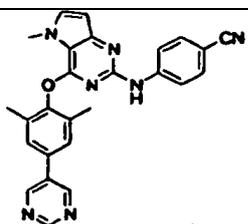
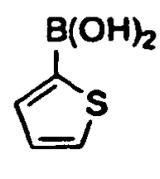
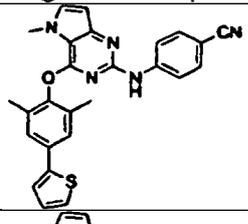
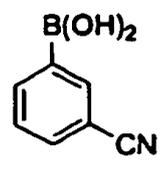
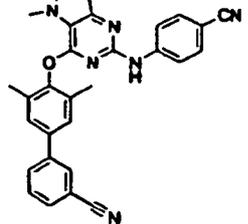
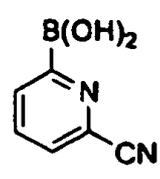
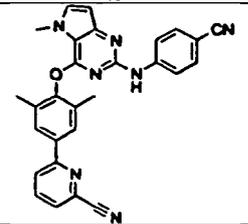
Se trató 4-(4-(2,6-dimetil-4-(piridin-4-il)fenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il-4-cianofenil-carbamato de *terc*-butilo con TFA (10 ml) a 25°C durante 2 h. El TFA se evaporó, y el residuo obtenido se disolvió en EtOAc, y se extrajo con NaHCO₃ acuoso saturado (x 2). La capa orgánica se recogió, se concentró, y el producto se purificó mediante cromatografía (SiO₂, hexanos/EtOAc 1:4) para dar el compuesto del título como un sólido (277 mg, 100%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD (5:1), 25°C) δ 8,67 (bs, 2H), 7,63 (m, 3H), 7,50 (s, 2H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,43 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,27 (s, 6H).

25 **Ejemplos 2-17:** 4-(4-(2,6-Dimetil-4-(R^P)fenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo

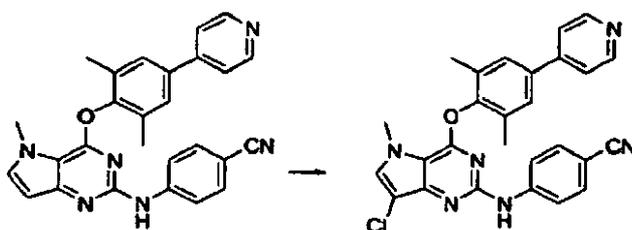
Los compuestos en la tabla más abajo se prepararon siguiendo los mismos procedimientos como se describen para el ejemplo 1, etapas G y H. Se acopló 4-(4-bromo-2,6-dimetilfenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il(4-cianofenil)carbamato de *terc*-butilo (preparado en la etapa F, ejemplo 1 anterior) con el derivado apropiado de ácido borónico, para producir los compuestos finales.

Ej.	Nombre del compuesto	Material de partida ácido borónico	Estructura	RMN ¹ H (400MHz) 25°C δ a) CDCl ₃ -CD ₃ OD (5:1) b) CDCl ₃ c) d6-DMSO
2	4-(4-(4-(3-Fluoropiridin-4-il)-2,6-dimetilfenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			a) 8,57 (s, 1H), 8,49 (m, 1H), 7,52(m, 1H), 7,47(s, 2H), 7,42 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,43 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,27 (s, 6H)
B	4-(4-(4-(2-Fluoropiridin-4-il)-2,6-dimetilfenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			a) 8,30 (d, J = 5,3Hz, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,47 (s, 2H), 7,43 (d, J = 9,1Hz, 2H), 7,36 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,26 (m, 3H), 6,44 (d, J = 3,0Hz, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,29 (s, 6H)
4	4-(4-(4-(2,6-Difluoropiridin-4-il)-2,6-dimetilfenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			a) 7,46 (m, 5H), 7,30 (m, 3H), 7,08 (s, 2H), 6,45 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,27 (s, 6H)
5	4-(4-(2-(4-Cianofenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetilfenil)nicotinonitrilo			a) 9,04 (bs, 1H), 8,90 (bs, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,34 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,30 (s, 6H)

Ej.	Nombre del compuesto	Material de partida ácido borónico	Estructura	RMN ¹ H (400MHz) 25°C δ ^{a)} CDCl ₃ -CD ₃ OD (5:1) ^{b)} CDCl ₃ ^{c)} d6-DMSO
6	4-(4-(2-(4-Cianofenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetilfenil)picolinonitrilo			^{a)} 8,81 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 6,45 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,29 (s, 6H)
7	4-(4-(2,6-Dimetil-4-(3-metilpiridin-4-il)fenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			^{a)} 8,50 (bs, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,20 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,27 (s, 6H)
8	4-(4-(2,6-Dimetil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			^{a)} 8,53 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,41 (m, 4H), 7,32 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,43 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,27 (s, 6H)
9	4-(4-(4-(3-Metoxipiridin-4-il)-2,6-dimetilfenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			^{a)} 8,39 (bs, 1H), 8,32 (bs, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,33 (m, 5H), 6,43 (d, J = 3,1Hz, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 2,25 (s, 6H)
10	4-(4-(4-(2-Metoxipiridin-4-il)-2,6-dimetilfenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			^{a)} 8,25 (bs, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,42 (d, J = 8,6Hz, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,04 (bs, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 2,26 (s, 6H)
11	4-(4-(4-(3-Cloropiridin-4-il)-2,6-dimetilfenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			^{a)} 8,69 (s, 1H), 8,55 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,34 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,28 (s, 6H)
12	4-(4-(2,6-Dimetil-4-(piridin-3-il)fenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			^{b)} 8,92 (bs, 1H), 8,67 (bs, 1H), 7,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,27 (m, 3H), 6,43 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,26 (s, 6H)
13	4-(4-(4-(Furan-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			^{b)} 7,78 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,46 (bs, 1H), 7,39 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,31 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,41 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,20 (s, 6H)

Ej.	Nombre del compuesto	Material de partida ácido borónico	Estructura	RMN ¹ H (400MHz) 25°C δ a) CDCl ₃ -CD ₃ OD (5:1) b) CDCl ₃ c) d6-DMSO
14	4-(4-(2,6-dimetil-4-(pirimidin-5-il)fenoxi)-5-metil-5H-pirroló[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			^{b)} 8,78 (s, 2H), 7,53 (bs, 1H), 7,48 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,31 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,28 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 2,26 (s, 6H)
15	4-(4-(2,6-Dimetil-4-(tiofen-3-il)fenoxi)-5-metil-5H-pirroló[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			^{b)} 2,18(s, 6H), 4,11 (s, 3H) 6,39 (d, J = 2,90 Hz, 1H) 7,36 (d, J = 8,91Hz, 2H) 7,56-7,72 (m, 6H) 7,88-7,95 (m, 2H) 9,58 (s, 1H)
16	4'-(2-(4-Cianofenilamino)-5-metil-5H-pirroló[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3',5'-dimetilbifenil-3-carbonitrilo			^{b)} 2,28 (s, 6H), 4,23 (s, 3H) 6,49 (d, J = 2,90 Hz, 1H) 7,27-7,34 (m, 2H) 7,38-7,45 (m, 2H) 7,57 (s, 2H) 7,67-7,74 (m, 2H) 7,74-7,80 (m, 1H) 8,00-8,06 (m, 1H) 8,07 (s, 1H)
17	6-(4-(2-(4-Cianofenilamino)-5-metil-5H-pirroló[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetilfenil)picolinonitrilo			^{b)} 2,29 (s, 6H), 4,24 (s, 3H) 6,63 (d, J = 2,90 Hz, 1H) 7,11-7,18 (m, 2H) 7,29-7,35 (m, 2H) 7,44 (d, J = 2,90 Hz, 1H) 7,74 (dd, J = 5,60, 2,90 Hz, 1H) 7,93 (s, 2H), 7,99 8,04 (m, 2H) 12,41 (br. s, 1H)

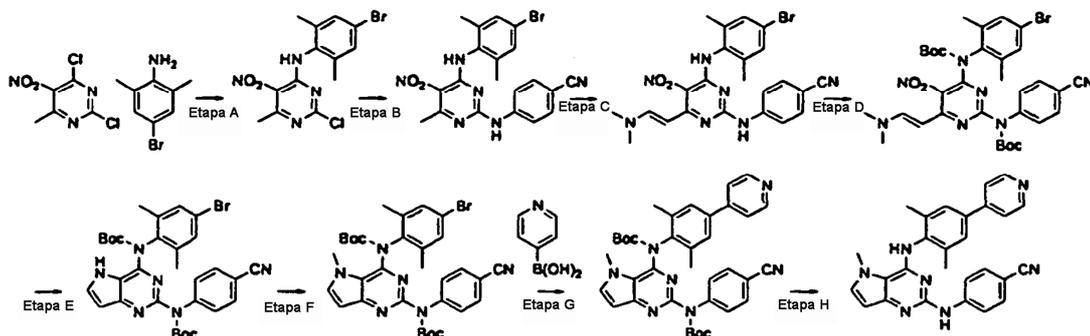
Ejemplo 18: 4-(7-Cloro-4-(2,6-dimetil-4-(piridin-4-il)fenoxi)-5-metil-5H-pirroló[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo



5 Se combinó 4-(4-(2,6-dimetil-4-(piridin-4-il)fenoxi)-5-metil-5H-pirroló[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo (ejemplo 1) (310 mg, 0,567 mmoles) con NCS (76 mg, 0,567 mmoles) en una mezcla de DMF/THF (3:2) (5 ml). La mezcla se agitó a 25°C durante 15 h en una atmósfera de argón y se añadió más NCS (120 mg, 0,90 mmoles). La mezcla se agitó a 25°C durante otras 24 h, se diluyó con acetato de etilo, y se extrajo con H₂O (x 2). La capa orgánica se recogió, se concentró, y el producto se purificó mediante cromatografía de capa fina preparatoria (hexanos/acetato de etilo 1:1) para dar el análogo clorado protegido con Boc como un sólido. El producto obtenido se trató después con TFA (10 ml) a 25°C durante 2 h. El TFA se evaporó, el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con NaHCO₃ acuoso saturado (x 2). La capa orgánica se recogió, se concentró, y el producto se purificó mediante cromatografía (SiO₂, acetato de etilo) para dar el compuesto del título como un sólido (10 mg, 4%, dos etapas). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD (5:1), 25°C) δ 8,67 (bs, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,51 (s, 2H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,15 (s, 3H), 2,26 (s, 6H).

10

15

Ejemplo 19: 4-(4-(2,6-Dimetil-4-(piridin-4-il)fenilamino)-5-metil-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo5 Etapa A: N-(4-Bromo-2,6-dimetilfenil)-2-cloro-6-metil-5-nitropirimidin-4-amina

A una disolución de 4-bromo-2,6-dimetilanilina (19,8 m g, 99,0 mmoles) y 3,4-dicloro-6-metil-5-nitropirimidina (20,6 g, 99,0 mmoles) en THF (198 ml) a temperatura ambiente se añadió diisopropiletilamina (18,4 ml, 108,9 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C y se agitó durante 2 días. Tras completar, los volátiles se eliminaron a vacío. El bruto resultante se suspendió en etanol frío y se filtró. Los sólidos resultantes se lavaron 2x con etanol frío y se secaron a vacío toda la noche para dar 18,6 g (51%) de N-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-2-cloro-6-metil-5-nitropirimidin-4-amina como un polvo naranja. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,18 (s, 6 H) 2,80 (s, 3 H) 7,31 (s, 2 H) 9,23 (br. s., 1H).

15 Etapa B: Metil-4-(4-(4-bromo-2,6-dimetilfenilamino)-6-metil-5-nitropirimidin-2-ilamino)benzonitrilo

A una disolución de N-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-2-cloro-6-metil-5-nitropirimidin-4-amina (18,5 g, 49,8 mmoles) y 4-aminobenzonitrilo (5,9 g, 49,8 mmoles) en THF (250 ml) a temperatura ambiente se añadió piridina (4,0 ml, 49,8 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 2 días en argón. Tras completar, la mitad del disolvente se eliminó a vacío. Los sólidos se disolvieron en metanol, y se añadieron 250 ml de salmuera. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 125 ml), y las fracciones orgánicas recogidas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se redujeron a vacío. Los sólidos resultantes se suspendieron en metanol y Et₂O, y se filtraron. El filtrado se lavó 3x con Et₂O frío y se secó toda la noche a vacío para dar 14,4 g (64%) de metil-4-(4-(4-bromo-2,6-dimetilfenilamino)-6-metil-5-nitropirimidin-2-ilamino)benzonitrilo como un polvo marrón. *m/z* = 453 [M+1].

25 Etapa C: (E)-4-(4-(4-bromo-2,6-dimetilfenilamino)-6-(2-(dimetilamino)vinil)-5-nitropirimidin-2-ilamino)benzonitrilo

Un matraz seco en argón se cargó con metil-4-(4-(4-bromo-2,6-dimetilfenilamino)-6-metil-5-nitropirimidin-2-ilamino)benzonitrilo (4,3 g, 9,5 mmoles) disuelto en DMF anhidra (95 ml), seguido de terc-butoxibis(dimetilamino)metano (2,4 ml, 11,4 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C y se agitó toda la noche en argón. Tras completar, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró hasta la mitad de su volumen, y se paralizó con H₂O (100 ml). La disolución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml), y las fracciones orgánicas recogidas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexanos = 50:50) produjo (E)-4-(4-(4-bromo-2,6-dimetilfenilamino)-6-(2-(dimetilamino)vinil)-5-nitropirimidin-2-ilamino)benzonitrilo (3,21 g, 67%) como un sólido marrón. *m/z* = 508 [M+1].

40 Etapa D: (E)-4-(4-(4-bromo-2,6-dimetilfenilamino)-6-(2-(dimetilamino)vinil)-5-nitropirimidin-2-ilamino)benzonitrilo protegido con di-boc

A una disolución de (E)-4-(4-(4-bromo-2,6-dimetilfenilamino)-6-(2-(dimetilamino)vinil)-5-nitropirimidin-2-ilamino)benzonitrilo (3,2 g, 6,3 mmoles) en DMF anhidra (25 ml) se añadió diisopropiletilamina (5,2 ml, 31,6 mmoles), seguido de 4-dietilaminopiridina (386,1 mg, 3,2 mmoles). La reacción se agitó en argón, y una vez que la DMAP estaba completamente en disolución, se añadió gota a gota durante 15 min. dicarbonato de di-terc-butilo (5,5 g, 25,3 mmoles) previamente disuelto en 2 ml de DMF anhidra. La reacción se agitó durante 3 h, se diluyó con acetato de etilo (75 ml), y se extrajo con HCl ac. (0,5 M, 3 x 35 ml), seguido de H₂O (35 ml). Las fracciones acuosas recogidas se extrajeron con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fracciones orgánicas recogidas se lavaron con salmuera (75 ml), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para producir 4,7 g de (E)-4-(4-bromo-2,6-dimetilfenilamino)-6-(2-(dimetilamino)vinil)-5-nitropirimidin-2-ilamino)benzonitrilo protegido con di-boc como un jarabe rojo-marrón. *m/z* = 708 [M+1].

50 Etapa E: 4-(4-(4-bromo-2,6-dimetilfenilamino)-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo protegido con di-boc

A una disolución de (E)-4-(4-(4-bromo-2,6-dimetilfenilamino)-6-(2-(dimetilamino)vinil)-5-nitropirimidin-2-ilamino)benzonitrilo protegido con di-boc (4,5 g, 6,4 mmoles) en THF (42 ml) se añadió ditionio de sodio (6,5 g, 31,8

5 mmoles) suspendido en H₂O (14 ml). La agitación comenzó y se añadieron durante los siguientes 2 días 5 equivalentes más de ditionito de sodio (1 eq. = 1,3 g). Tras completar, la disolución se diluyó con H₂O (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 35 ml). Las fracciones orgánicas recogidas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para producir 3,9 g (97%) de 4-(4-(4-bromo-2,6-dimetilfenilamino-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo protegido con di-boc como un aceite viscoso rojo-marrón. *m/z* = 633 [M+1].

10 Etapa F: 4-(4-(4-Bromo-2,6-dimetilfenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo protegido con di-boc

10 A una disolución de 4-(4-(4-bromo-2,6-dimetilfenilamino)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo protegido con di-boc (4,2 g, 6,7 mmoles) en THF anhidro (22 ml) a -78°C se añadió gota a gota durante 5 min. bis(trimetilsilil)amidiuro de litio (1,0 M en THF, 8,65 ml, 8,6 mmoles). Tras completar, la reacción se dejó calentar hasta 0°C. Después de agitar durante 0,5 h a 0°C, la reacción se enfrió nuevamente hasta -78°C, y se añadió yodometano (1,7 ml, 26,6 mmoles) gota a gota durante 10 min. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se agitó toda la noche. La disolución se diluyó con acetato de etilo (60 ml) y se extrajo con H₂O (3 x 30 ml). Las fracciones acuosas recogidas se extrajeron con acetato de etilo (2 x 20 ml), y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexanos = 33:67) produjo 1,69 g (39%) de 4-(4-(4-bromo-2,6-dimetilfenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo protegido con di-boc como una espuma marrón. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,19 (s, 11 H) 1,44 (s, 11 H) 2,17 (s, 6 H) 4,08 (s, 3 H) 6,66 (d, *J* = 3,11 Hz, 1H) 7,15-7,22 (m, 4H) 7,30 (s, 1H) 7,47 (d, *J* = 3,11 Hz, 1H) 7,50 (d, *J* = 8,50 Hz, 2 H).

25 Etapa G: 4-(4-(2,6-Dimetil-4-(piridin-4-il)fenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo protegido con di-boc

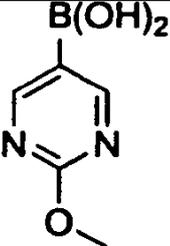
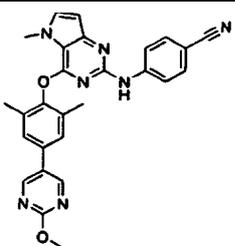
30 Se combinó 4-(4-(4-bromo-2,6-dimetilfenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo protegido con di-boc (400 mg, 0,729 mmoles) con ácido piridin-4-borónico (179 mg, 1,46 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (84 mg, 0,0729 mmoles) en un vial de dos dracmas. El vial se cerró herméticamente y se inundó con argón. Se inyectaron THF desgasificado (5,0 ml) y Na₂CO₃ acuoso (2 M, 1,5 ml, 3,0 mmoles), y la mezcla se agitó en un agitador a 80°C durante 10 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con Na₂CO₃ acuoso (0,5 M, x 2). La capa orgánica se recogió, se concentró, y el producto se purificó mediante cromatografía (SiO₂, hexanos/acetato de etilo 1:4) para dar el compuesto protegido con di-boc.

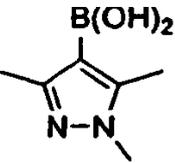
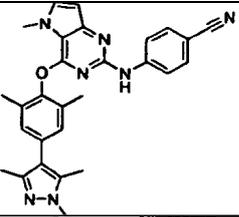
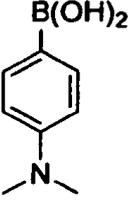
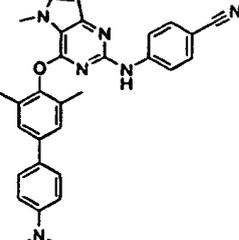
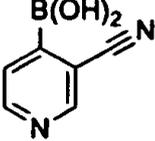
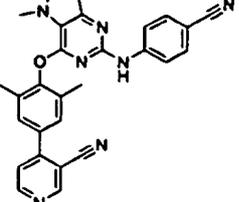
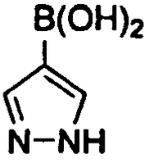
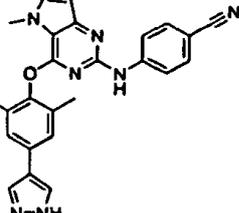
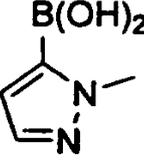
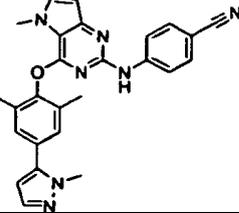
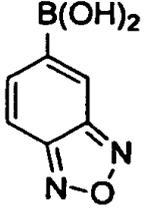
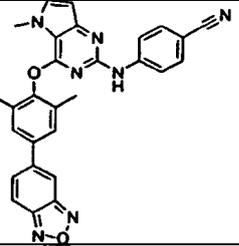
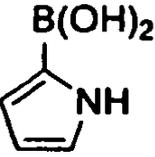
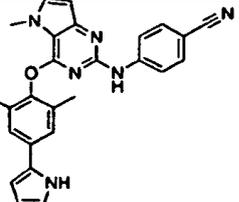
35 Etapa H: 4-(4-(2,6-Dimetil-4-(piridin-4-il)fenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo

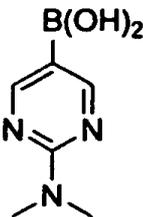
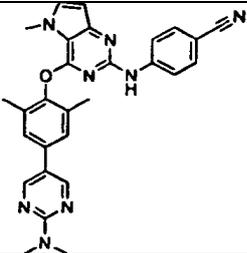
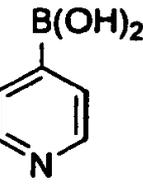
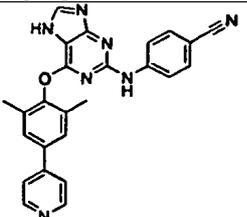
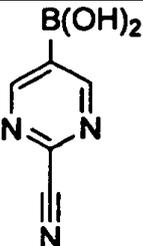
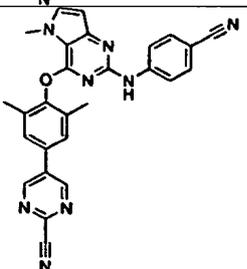
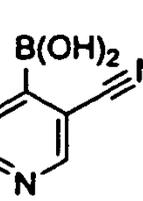
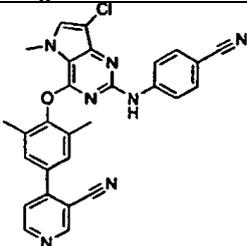
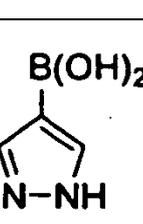
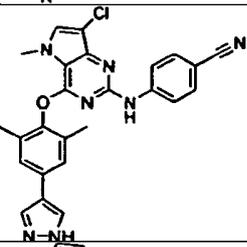
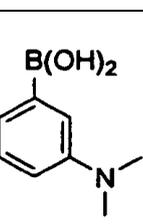
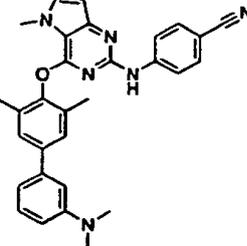
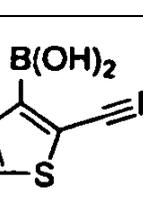
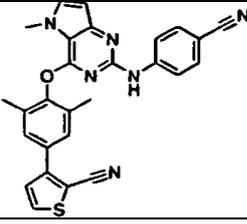
40 Se trató 4-(4-(2,6-dimetil-4-(piridin-4-il)fenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo protegido con di-boc con TFA (10 ml) a 25°C durante 2 h. El TFA se evaporó, y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, y se extrajo con NaHCO₃ acuoso saturado (x 2). La capa orgánica se recogió, se concentró, y el producto se purificó mediante cromatografía (SiO₂, hexanos/EtOAc 1:4) para dar el compuesto del título.

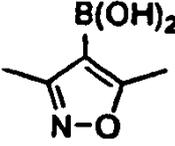
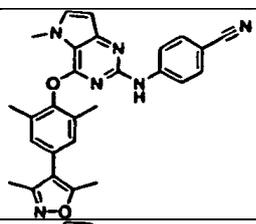
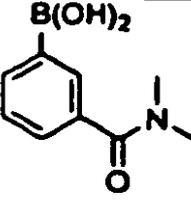
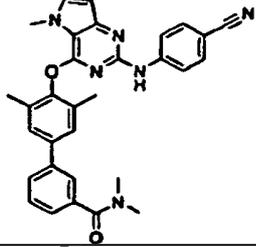
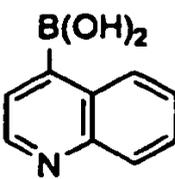
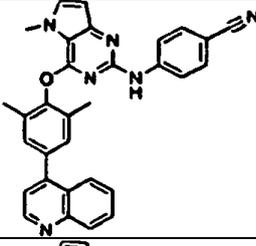
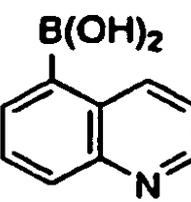
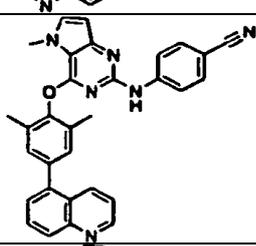
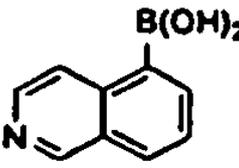
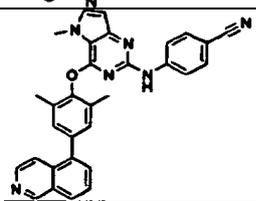
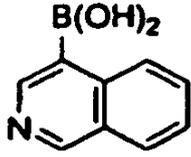
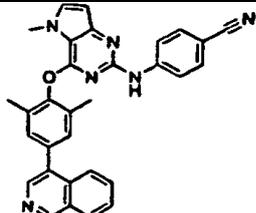
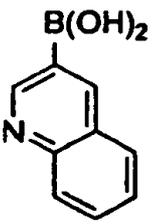
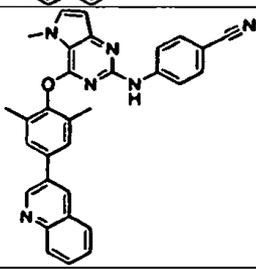
Ejemplos 20-95

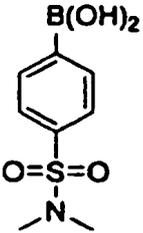
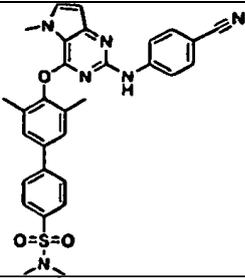
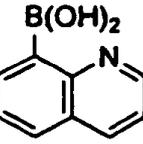
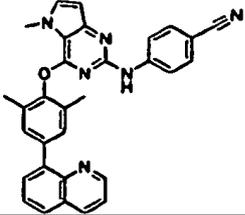
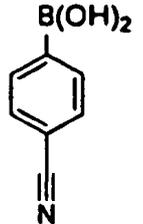
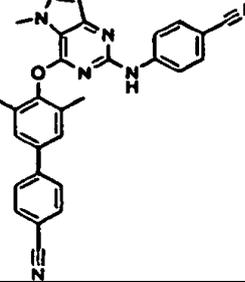
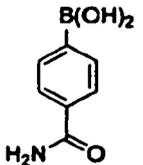
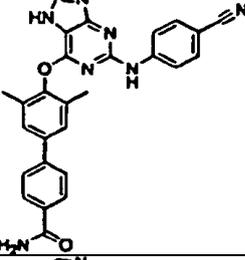
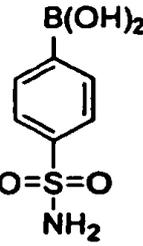
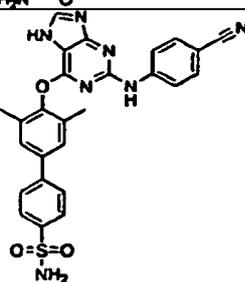
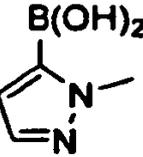
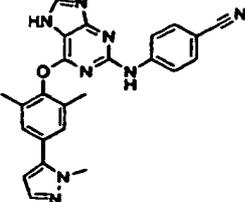
45 Los Ejemplos 20-95 se sintetizaron de manera similar al ejemplo 1 o al ejemplo 19 usando el ácido borónico/éster apropiado y otros materiales de partida.

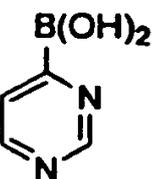
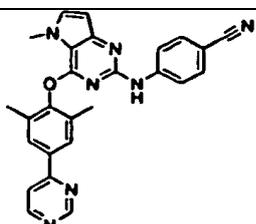
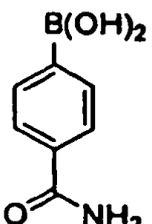
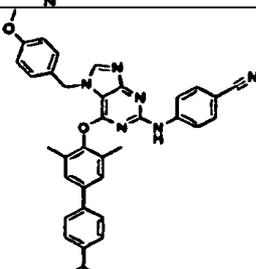
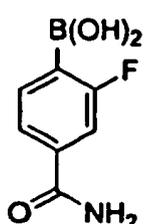
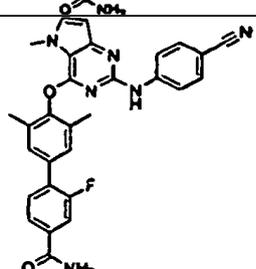
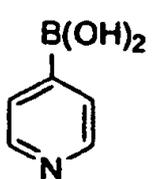
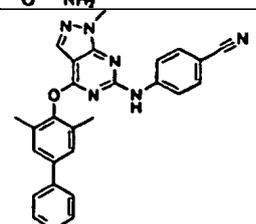
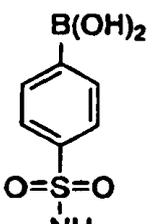
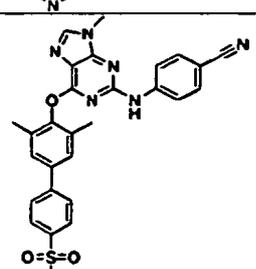
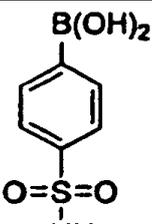
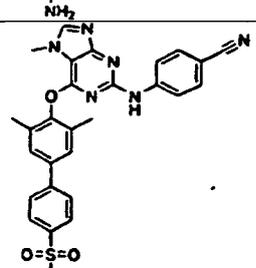
Ej.	Nombre de compuesto	Material de partida ácido borónico	Estructura	RMN ¹ H (400MHz) 25°C δ a) CDCl ₃ -CD ₃ OD (3:1) b) CDCl ₃ c) d6-DMSO MS (ESI)
20	4-(4-(4-(2-Metoxipirimidin-5-il)-2,6-dimetilfenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			d) 8,78 (s, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,30 (m, 5H), 6,44 (d, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 2,26 (s, 6H); MS (<i>m/z</i>): 478 [M+H] ⁺ .

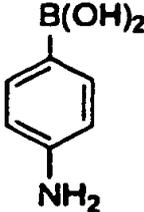
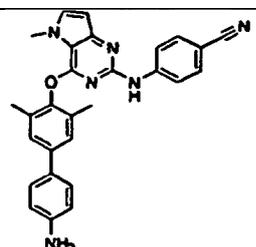
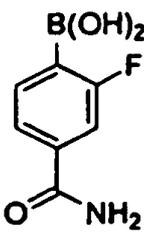
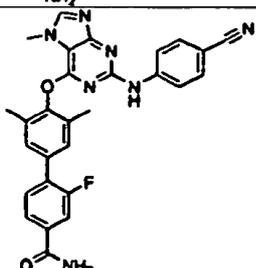
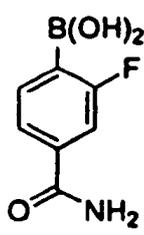
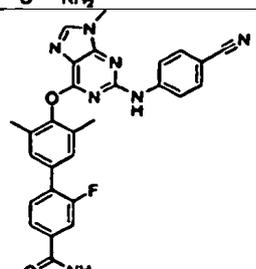
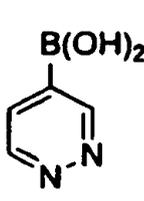
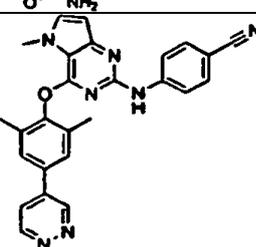
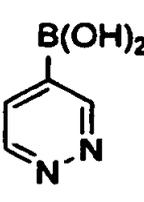
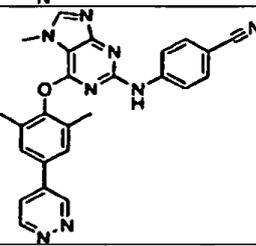
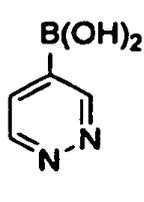
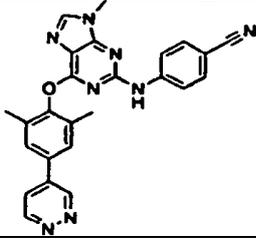
Ej.	Nombre de compuesto	Material de partida ácido borónico	Estructura	RMN ¹ H (400MHz) 25°C δ a) CDCl ₃ -CD ₃ OD (3:1) b) CDCl ₃ c) d ₆ -DMSO MS (ESI)
21	4-(4-(2,6-Dimetil-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)-5-metil-5H-pirrol-3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			^{d)} 7,85 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,10 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,40 (m, 6H); 2,32 (s, 6H); MS (m/z): 478 [M+H] ⁺ .
22	4-(4-(4'-(Dimetilamino)-3,5-dimetilbifenil-4-iloxi)-5-metil-5H-pirrol-3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			^{d)} 7,85 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,37 (m, 4H), 7,25 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,10 (s, 6H), 2,22 (m, 6H); MS (m/z): 489 [M+H] ⁺ .
23	4-(4-(2-(4-Cianofenilamino)-5-metil-5H-pirrol-3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetilfenil)nicotinonitrilo			^{a)} 8,90 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,48 (m, 4H), 7,34 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,29 (s, 6H); MS (m/z): 472 [M+H] ⁺ .
24	4-(4-(2,6-Dimetil-4-(1H-pirazol-4-il)fenoxi)-5-metil-5H-pirrol-3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			^{a)} 7,95 (m, 2H), 7,35 (m, 7H), 6,42 (s, 1H), 4,20 (s, 3H), 2,25 (s, 6H); MS (m/z): 436 [M+H] ⁺ .
25	4-(4-(2,6-Dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)-5-metil-5H-pirrol-3,2-d]piridin-2-ilamino)benzonitrilo			^{d)} 7,55 (s, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,30 (m, 4H), 6,40 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,25 (s, 6H); MS (m/z): 450 [M+H] ⁺ .
26	4-(4-(4-(Benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)-2,6-dimetilfenoxi)-5-metil-5H-pirrol-3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			^{d)} 8,00 (m, 3H), 7,75 (d, 2H), 7,45 (m, 4H), 7,30 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,25 (s, 6H); MS (m/z): 488 [M+H] ⁺ .
27	4-(4-(2,6-Dimetil-4-(1H-pirrol-2-il)fenoxi)-5-metil-5H-pirrol-3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			^{d)} 8,52 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,32 (m, 5H), 6,85 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,22 (s, 6H); MS (m/z): 435 [M+H] ⁺ .

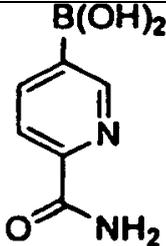
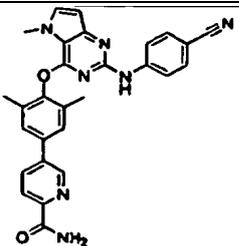
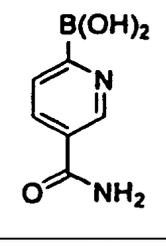
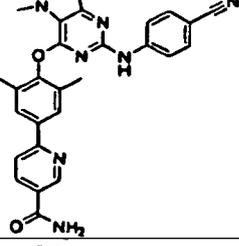
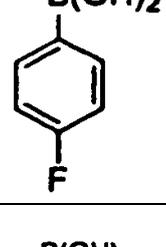
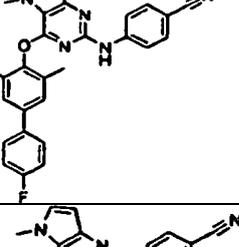
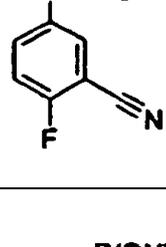
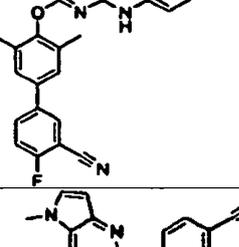
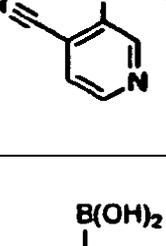
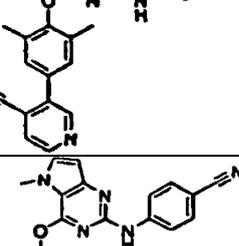
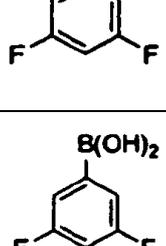
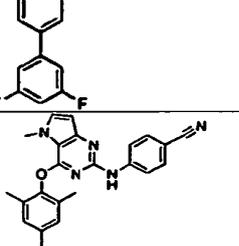
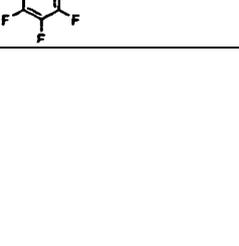
Ej.	Nombre de compuesto	Material de partida ácido borónico	Estructura	RMN ¹ H (400MHz) 25°C δ a) CDCl ₃ -CD ₃ OD (3:1) b) CDCl ₃ c) d ₆ -DMSO MS (ESI)
28	4-(4-(4-(2-(Dimetilamino)pirimidin-5-il)-2,6-dimetilfenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			a) 8,65 (s, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,32 (m, 5H), 6,42 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,32 (s, 6H), 2,26 (s, 6H); MS (m/z): 491 [M+H] ⁺ .
29	4-(6-(2,6-Dimetil-4-(piridin-4-il)fenoxi)-1H-purin-2-ilamino)benzonitrilo			c) 13,21 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,69 (d, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,74 (s, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 2,20 (s, 6H); MS (m/z): 434 [M+H] ⁺ .
30	5-(4-(2-(4-Cianofenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetilfenil)pirimidin-2-carbonitrilo			a) 9,24 (s, 2H), 7,40 (m, 7H), 6,42 (s, 1H), 4,24 (s, 3H), 2,30 (s, 6H); MS (m/z): 473 [M+H] ⁺ .
31	4-(4-(7-Cloro-2-(4-cianofenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetilfenil)nicotinonitrilo			a) 8,97 (m, 2H), 7,47 (m, 8H), 4,15 (s, 3H), 2,29 (s, 6H); MS (m/z): 506 [M+H] ⁺ .
32	4-(7-Cloro-4-(2,6-dimetil-4-(1H-pirazol-4-il)fenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			a) 7,96 (s, 1H), 7,36 (m, 8H), 4,15 (s, 3H), 2,21 (s, 6H); MS (m/z): 470 [M+H] ⁺ .
33	4-(4-(3'-(Dimetilamino)-3,5-dimetilbifenil-4-iloxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			a) 7,71 (s, 1H), 7,35 (m, 8H), 6,97 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,07 (s, 6H), 2,25 (s, 6H); MS (m/z): 489 [M+H] ⁺ .
34	3-(4-(2-(4-Cianofenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetilfenil)tiofen-2-carbonitrilo			a) 8,1 (s, 1H), 7,41 (m, 8H), 6,43 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,25 (s, 6H); MS (m/z): 477 [M+H] ⁺ .

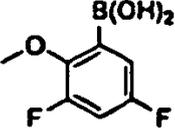
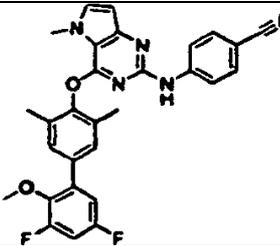
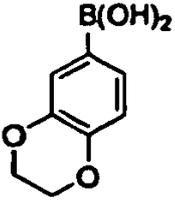
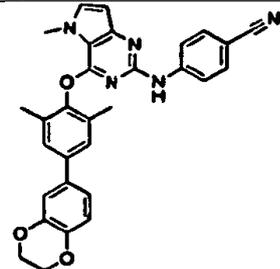
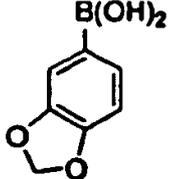
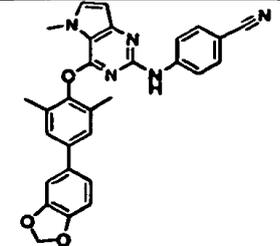
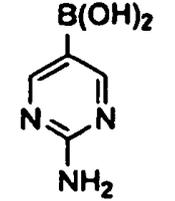
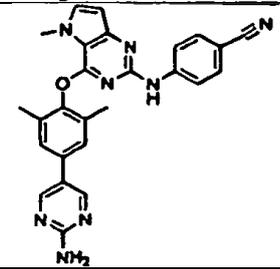
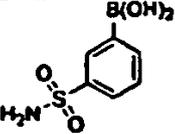
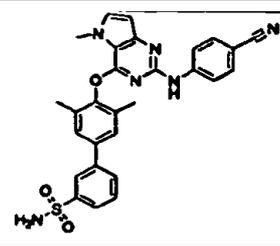
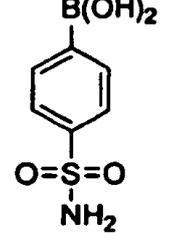
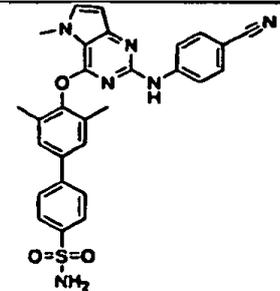
Ej.	Nombre de compuesto	Material de partida ácido borónico	Estructura	RMN ¹ H (400MHz) 25°C δ a) CDCl ₃ -CD ₃ OD (3:1) b) CDCl ₃ c) d ₆ -DMSO MS (ESI)
35	4-(4-(4-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-2,6-dimetilfenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			a) 7,47 (d, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,08 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,24 (s, 6H); MS (m/z): 465 [M+H] ⁺ .
36	4'-(2-(4-Cianofenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-N,N,3',5'-tetrametilbifenil-3-carboxamida			a) 7,73 (m, 3H), 7,53 (t, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,25 (m, 3H), 6,41 (d, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,24 (s, 6H); MS (m/z): 517 [M+H] ⁺ .
37	4-(4-(2,6-Dimetil-4-(quinolin-4-il)fenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			b) 9,02 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,34 (m, 7H), 6,42 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,25 (s, 6H); MS (m/z): 497 [M+H] ⁺ .
38	4-(4-(2,6-Dimetil-4-(quinolin-5-il)fenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			b) 9,24 (s, 1H), 8,42(m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,28 (m, 6H), 6,40 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,24 (s, 6H); MS (m/z): 497 [M+H] ⁺ .
39	4-(4-(4-(Isoquinolin-5-il)-2,6-dimetilfenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			b) 9,02 (m, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,50 (m, 7H), 7,28 (d, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,27 (s, 6H); MS (m/z): 497 [M+H] ⁺ .
40	4-(4-(4-(Isoquinolin-4-il)-2,6-dimetilfenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			b) 9,32 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,30 (m, 6H), 6,45 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,28 (s, 6H); MS (m/z): 497 [M+H] ⁺ .
41	4-(4-(2,6-Dimetil-4-(quinolin-3-il)fenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			b) 9,26 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,32 (s, 6H); MS (m/z): 497 [M+H] ⁺ .

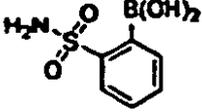
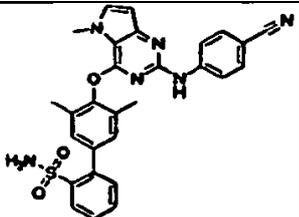
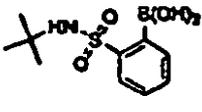
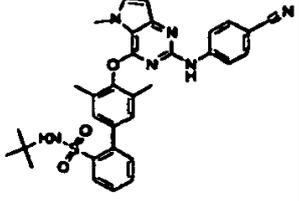
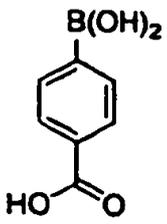
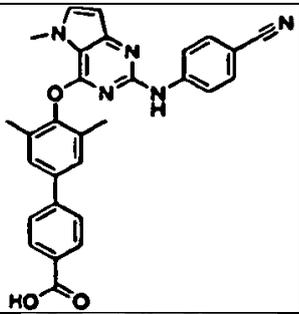
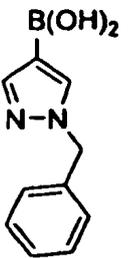
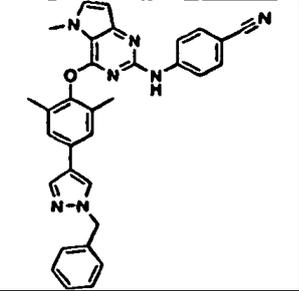
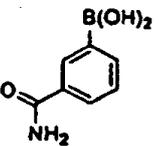
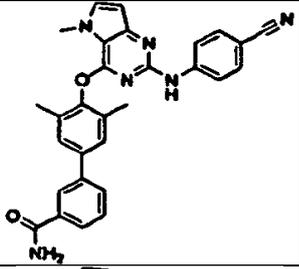
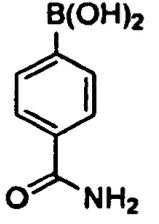
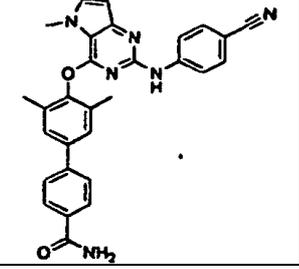
Ej.	Nombre de compuesto	Material de partida ácido borónico	Estructura	RMN ¹ H (400MHz) 25°C δ a) CDCl ₃ -CD ₃ OD (3:1) b) CDCl ₃ c) d ₆ -DMSO MS (ESI)
42	4'-(2-(4-Cianofenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-N,N,3',5'-tetrametilbifenil-4-sulfonamida			a) 7,92 (m, 4H), 7,40 (m, 7H), 6,46 (s, 1H), 4,20 (s, 3H), 2,83 (s, 6H), 2,20 (s, 6H); MS (m/z): 553 [M+H] ⁺ .
43	4-(4-(2,6-Dimetil-4-(quinolin-8-il)fenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			a) 7,84 (m, 4H), 7,48 (m, 6H), 7,28 (m, 3H), 6,48 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 2,21 (s, 6H); MS (m/z): 497 [M+H] ⁺ .
44	4'-(2-(4-Cianofenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3',5'-dimetilbifenil-4-carbonitrilo			b) 9,60 (s, 1H), 7,99 (m, 4H), 7,69 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,22 (s, 6H); MS (m/z): 471 [M+H] ⁺ .
45	4'-(2-(4-Cianofenilamino)-7H-purin-6-iloxi)-3',5'-dimetilbifenil-4-carboxamida			c) 13,22 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,05 (m, 4H), 7,86 (d, 2H), 7,66 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 2,19 (s, 6H); MS (m/z): 476 [M+H] ⁺ .
46	4'-(2-(4-Cianofenilamino)-7H-purin-6-iloxi)-3',5'-dimetilbifenil-4-sulfonamida			c) 13,24 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,97 (m, 4H), 7,67 (m, 4H), 7,43 (m, 4H), 2,24 (s, 6H); MS (m/z): 512 [M+H] ⁺ .
47	4-(6-(2,6-Dimetil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)-7H-purin-2-ilamino)benzonitrilo			c) 13,24 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,41 (m, 4H), 6,48 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,17 (s, 6H); MS (m/z): 437 [M+H] ⁺ .

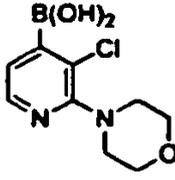
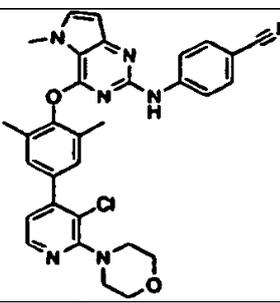
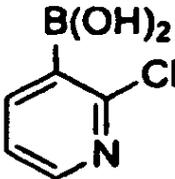
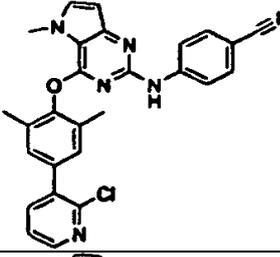
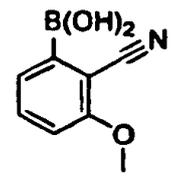
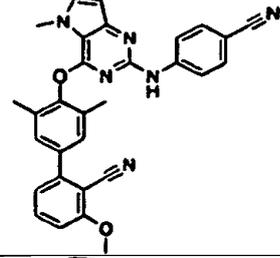
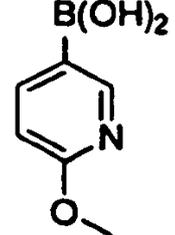
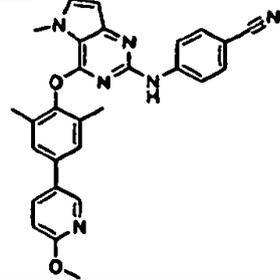
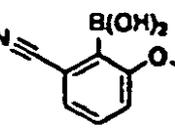
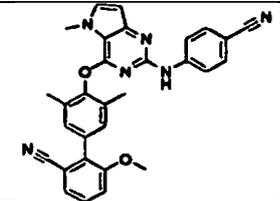
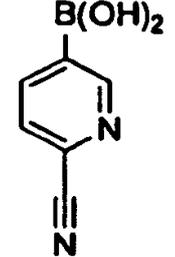
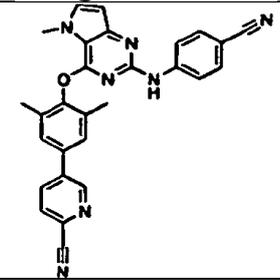
Ej.	Nombre de compuesto	Material de partida ácido borónico	Estructura	RMN ¹ H (400MHz) 25°C δ a) CDCl ₃ -CD ₃ OD (3:1) b) CDCl ₃ c) d ₆ -DMSO MS (ESI)
48	4-(4-(2,6-Dimetil-4-(pirimidin-4-il)fenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzocitrilo			^d) 9,34 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,31 (m, 4H), 6,46 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,30 (s, 6H); MS (m/z): 448 [M+H] ⁺ .
49	4'-(2-(4-Cianofenilamino)-7-(4-metoxibencil)-7H-purin-6-iloxi)-3',5'-dimetilbifenil-4-carboxamida			^d) 9,88 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,04 (m, 4H), 7,83 (d, 2H), 7,64 (m, 4H), 7,49 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 6,94 (d, 2H), 5,62 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,97 (s, 6H); MS (m/z): 596 [M+H] ⁺ .
50	4'-(2-(4-Cianofenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-2-fluoro-3',5'-dimetilbifenil-4-carboxamida			^c) 8,75 (m, 2H), 7,60 (m, 8H), 7,36 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,28 (s, 6H); MS (m/z): 448 [M+H] ⁺ .
51	4-(4-(2,6-Dimetil-4-(piridin-4-il)fenoxi)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)benzocitrilo			^d) 9,34 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,31 (m, 4H), 6,46 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,30 (s, 6H); MS (m/z): 448 [M+H] ⁺ .
52	4'-(2-(4-Cianofenilamino)-9-metil-9H-purin-6-iloxi)-3',5'-dimetilbifenil-4-sulfonamida			^c) 10,14 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,95 (m, 4H), 7,64 (m, 4H), 7,48 (s, 2H), 7,40 (d, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,26 (s, 6H); MS (m/z): 526 [M+H] ⁺ .
53	4'-(2-(4-Cianofenilamino)-7-metil-7H-purin-6-iloxi)-3',5'-dimetilbifenil-4-sulfonamida			^c) 9,80 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,96 (m, 4H), 7,70 (d, 2H), 7,64 (s, 2H), 7,46 (m, 4H), 4,18 (s, 3H), 2,25 (s, 6H); MS (m/z): 526 [M+H] ⁺ .

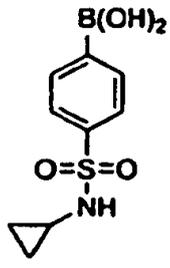
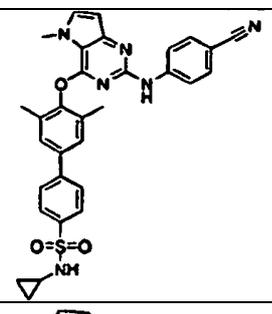
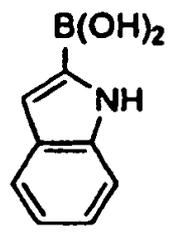
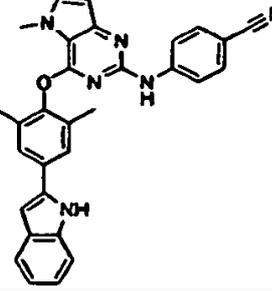
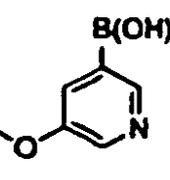
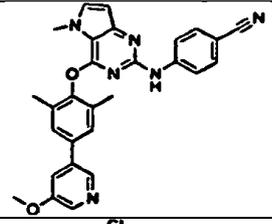
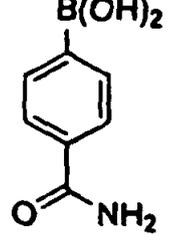
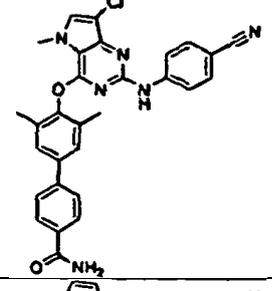
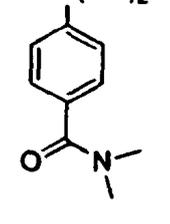
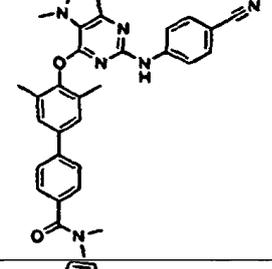
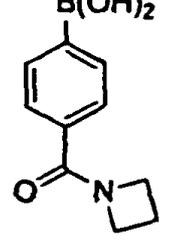
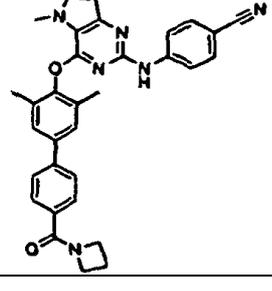
Ej.	Nombre de compuesto	Material de partida ácido borónico	Estructura	RMN ¹ H (400MHz) 25°C δ a) CDCl ₃ -CD ₃ OD (3:1) b) CDCl ₃ c) d ₆ -DMSO MS (ESI)
54	4-(4-(4'-Amino-3,5-dimetilbifenil-4-iloxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			^d) 7,40 (m, 12H), 6,85 (d, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,25 (s, 6H); MS (m/z): 461 [M+H] ⁺ .
55	4'-(2-(4-Cianofenilamino)-7-metil-7H-purin-6-iloxi)-2-fluoro-3',5'-dimetilbifenil-4-carboxamida			^e) 9,92 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,88 (m, 3H), 7,72 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (m, 4H), 4,13 (s, 3H), 2,24 (s, 6H); MS (m/z): 508 [M+H] ⁺ .
56	4'-(2-(4-Cianofenilamino)-9-metil-9H-purin-6-iloxi)-2-fluoro-3',5'-dimetilbifenil-4-carboxamida			^e) 10,12 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,89 (m, 3H), 7,74 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,40 (d, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,18 (s, 6H); MS (m/z): 508 [M+H] ⁺ .
57	4-(4-(2,6-dimetil-4-(piridazin-4-il)fenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			^e) 9,77 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,72 (m, 3H), 7,43 (d, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,26 (s, 6H); MS (m/z): 448 [M+H] ⁺ .
58	4-(6-(2,6-Dimetil-4-(piridazin-4-il)fenoxi)-7-metil-7H-purin-2-ilamino)benzonitrilo			^e) 9,88 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,34 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 4,13 (s, 3H), 2,27 (s, 6H); MS (m/z): 449 [M+H] ⁺ .
59	4-(6-(2,6-Dimetil-4-(piridazin-4-il)fenoxi)-9-metil-9H-purin-2-ilamino)benzonitrilo			^e) 10,12 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,21 (s, 6H); MS (m/z): 449 [M+H] ⁺ .

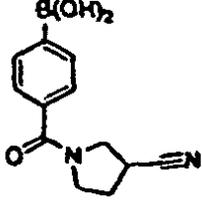
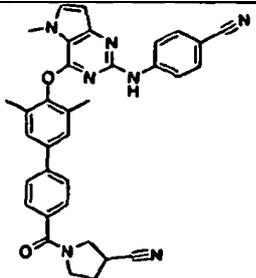
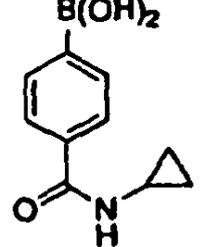
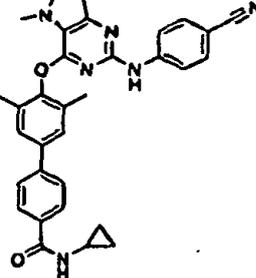
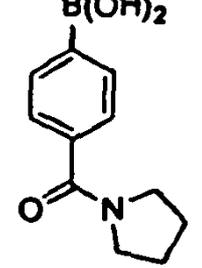
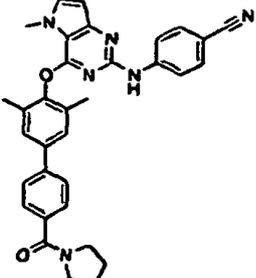
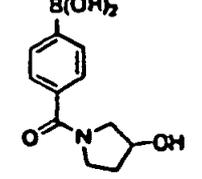
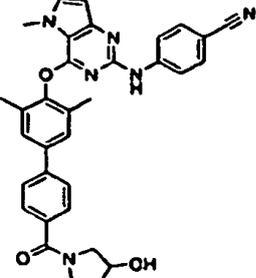
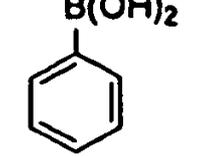
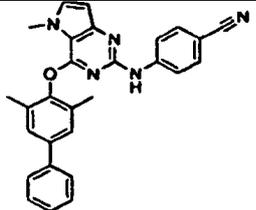
Ej.	Nombre de compuesto	Material de partida ácido borónico	Estructura	RMN ¹ H (400MHz) 25°C δ a) CDCl ₃ -CD ₃ OD (3:1) b) CDCl ₃ c) d ₆ -DMSO MS (ESI)
60	5-(4-(2-(4-Cianofenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetilfenil)picolinamida			^d) 9,64 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,18 (m, 3H), 7,73 (m, 5H), 7,43 (d, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,26 (s, 6H); MS (m/z): 490 [M+H] ⁺ .
61	6-(4-(2-(4-Cianofenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetilfenil)nicotinamida			^d) 9,67 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,25 (m, 3H), 8,13 (s, 2H), 7,70 (m, 3H), 7,45 (d, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,28 (s, 6H); MS (m/z): 490 [M+H] ⁺ .
62	4-(4-(4'-fluoro-3,5-dimetilbifenil-4-iloxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			^d) 2,23 (s, 6H) 4,15 (s, 3H) 6,44 (d, J = 2,90 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,60 Hz, 1H), 7,25-7,29 (m, 2H) 7,30 (s, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,41 (d, J = 8,91Hz, 2H), 7,60 (dd, J = 8,71, 5,39 Hz, 2H)
63	4'-(2-(4-cianofenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-4-fluoro-3',5'-dimetilbifenil-3-carbonitrilo			^d) 2,25 (s, 6H) 4,15 (s, 3H) 6,45 (d, J = 3,11Hz, 1H) 7,16 (s, 1H) 7,27-7,31 (m, 3H) 7,32-7,37 (m, 3H) 7,44 (d, J = 8,71Hz, 2H) 7,87 (d, J = 5,39 Hz, 2H).
64	3-(4-(2-(4-cianofenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetilfenil)isonicotinonitrilo			^d) 2,28 (s, 6H) 4,15 (s, 3H) 6,46 (d, J = 2,90 Hz, 1H) 7,28 (d, J = 2,90 Hz, 2H) 7,36-7,43 (m, 3H) 7,51 (d, J = 8,91Hz, 2H) 7,67 (d, J = 4,98Hz, 1H) 8,79 (d, J = 4,98Hz, 1H) 8,93 (s, 1H).
65	4-(4-(3',5'-difluoro-3,5-dimetilbifenil-4-iloxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			^d) 2,24 (s, 6H) 4,14 (s, 3H) 6,44 (d, J = 2,90 Hz, 1H) 6,78-6,87 (m, 1H) 7,13-7,20 (m, 3H) 7,27 (d, J = 2,90 Hz, 1H) 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,38 (s, 2H) 7,44 (d, J = 8,71Hz, 2H).
66	4-(5-metil-4-(3',4',5'-trifluoro-3,5-dimetilbifenil-4-iloxi)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			^d) 2,24 (s, 6H) 4,14 (s, 3H) 6,45 (d, J = 2,90 Hz, 1H) 7,16 (br. s, 1H) 7,22-7,29 (m, 4H) 7,30 (s, 1H) 7,32 (s, 2H) 7,44 (d, J = 8,71Hz, 2H).

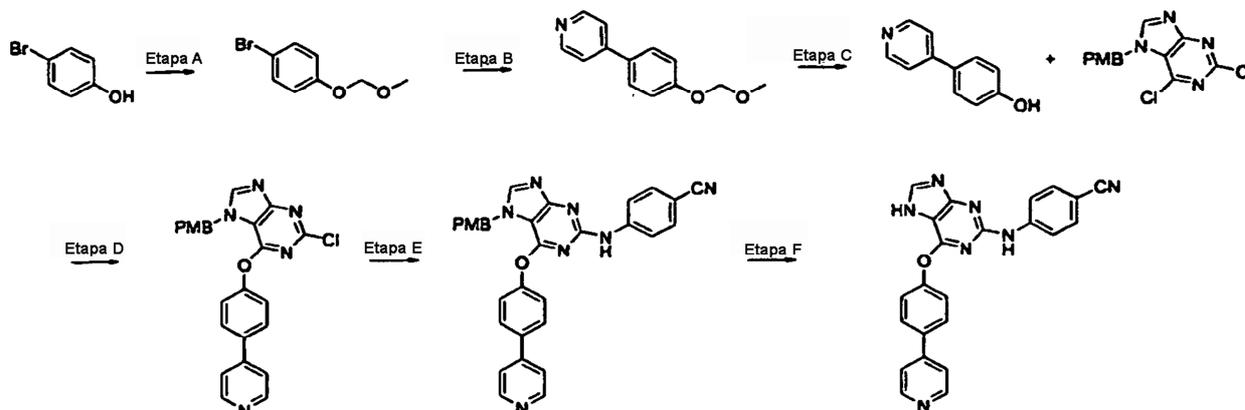
Ej.	Nombre de compuesto	Material de partida ácido borónico	Estructura	RMN ¹ H (400MHz) 25°C δ a) CDCl ₃ -CD ₃ OD (3:1) b) CDCl ₃ c) d ₆ -DMSO MS (ESI)
67	4-(4-(3',5'-difluoro-2'-metoxi-3,5-dimetilbifenil-4-iloxi)-5-metil-5H-pirroló[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			^{d)} 2,23 (s, 6H) 3,79 (d, J = 1,24Hz, 3H) 4,15 (s, 3H) 6,44 (d, J = 3,11Hz, 1H) 6,84-6,95 (m, 2H) 7,21 (br. s, 1H) 7,27 (d, J = 2,90 Hz, 1H) 7,32-7,38 (m, 4H) 7,46 (d, J = 8,71Hz, 2H)
68	4-(4-(4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2,6-dimetilfenoxi)-5-metil-5H-pirroló[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			^{d)} (s, 6H) 4,14 (s, 3H) 4,33 (s, 4H) 6,43 (d, J = 3,11Hz, 1H) 6,98 (d, J = 8,29 Hz, 1H) 7,10-7,15 (m, 1H) 7,16 (d, J = 2,28Hz, 1H) 7,23-7,27 (m, 2H) 7,29 (d, J=8,91Hz, 2H) 7,35 (s, 2H) 7,37-7,43 (m, 2H)
69	4-(4-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2,6-dimetilfenoxi)-5-metil-5H-pirroló[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			^{d)} 2,22 (s, 6H) 4,14 (s, 3H) 6,03 (s, 2H) 6,43 (d, J = 3,11Hz, 1H) 6,93 (d, J = 8,50 Hz, 1H) 7,08-7,15 (m, 2H) 7,25-7,27 (m, 2H) 7,29 (d, J = 8,71Hz, 2H) 7,33 (s, 2H) 7,37-7,43 (m, 2H)
70	4-(4-(4-(2-aminopirimidin-5-il)-2,6-dimetilfenoxi)-5-metil-5H-pirroló[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			^{d)} 2,24 (s, 6H) 4,14 (s, 3H) 5,18 (s, 2H) 6,45 (d, J = 2,90 Hz, 1H) 7,25-7,28 (m, 2H) 7,30 (s, 2H) 7,33 (d, J = 8,91Hz, 2H) 7,48 (d, J = 8,71Hz, 2H) 8,59 (s, 2H)
71	4'-(2-(4-cianofenilamino)-5-metil-5H-pirroló[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3',5'-dimetilbifenil-3-sulfonamida			^{d)} 2,25 (s, 6H) 3,37 (dd, J = 3,21,1,55 Hz, 2H) 4,18 (s, 3H) 6,38-6,47 (m, 1H) 7,16-7,25 (m, 2H) 7,29-7,39 (m, 4H) 7,47 (s, 2H) 7,61-7,70(m,1H) 7,83-7,91 (m, 1H) 7,91-7,97 (m, 1H) 8,22 (d, J = 1,24 Hz, 1H)
72	4'-(2-(4-cianofenilamino)-5-metil-5H-pirroló[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3',5'-dimetilbifenil-4-sulfonamida			^{d)} 2,25 (s, 6H) 3,34 (s, 2H) 4,17 (s, 3H) 6,42 (d, J = 2,90 Hz, 1H) 7,20 (d, J = 8,71Hz, 2H) 7,29-7,39 (m, 4H) 7,46 (s, 2H) 7,79 (d, J = 8,50 Hz, 2H) 8,05 (d, J = 8,29 Hz, 2H)

Ej.	Nombre de compuesto	Material de partida ácido borónico	Estructura	RMN ¹ H (400MHz) 25°C δ a) CDCl ₃ -CD ₃ OD (3:1) b) CDCl ₃ c) d ₆ -DMSO MS (ESI)
73	4'-(2-(4-cianofenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3',5'-dimetilbifenil-2-sulfonamida			^{d)} 2,23 (s, 6H) 4,15 (s, 3H) 4,54 (br. s, 2H) 6,44 (d, J = 2,90 Hz, 1H) 7,28 (d, J=2,90 Hz, 1H) 7,31 (s, 2H) 7,38-7,46 (m, 4H) 7,50-7,59 (m, 3H) 7,63-7,72 (m, 1H) 8,20 (d, J = 7,88Hz, 1H)
74	N-terc-butil-4'-(2-(4-cianofenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3',5'-dimetilbifenil-2-sulfonamida			^{d)} 1,10 (s, 9 H) 2,23 (s, 6H) 4,16 (s, 3H) 6,45 (d, J = 2,90 Hz, 1H) 7,28 (d, J = 2,90 Hz, 1H) 7,30 (s, 2H) 7,34-7,47 (m, 4H) 7,48-7,58 (m, 3H) 7,60-7,67 (m, 1H) 8,17-8,23 (m, 1H)
75	Ácido 4'-(2-(4-cianofenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3',5'-dimetilbifenil-4-carboxílico			^{d)} 2,22 (d, J = 2,28Hz, 6H) 4,13 (d, J = 2,28Hz, 3H) 6,37(t, J = 2,80Hz, 1H) 7,22 (dd, J = 9,02, 2,38Hz, 2H) 7,30 (t, J = 2,59 Hz, 1H) 7,35-7,41 (m, 4H) 7,44 (d, J = 1,45 Hz, 2H) 7,69 (dd, J = 8,40, 2,18Hz, 2H) 8,13 (dd, J = 8,29, 2,28Hz, 2H)
76	4-(4-(4-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-2,6-dimetilfenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			^{d)} 2,17 (s, 6H) 4,13 (s, 3H) 5,39 (s, 2H) 6,42 (d, J = 2,90 Hz, 1H) 7,20 (br. s, 1H) 7,23-7,37 (m, 8H) 7,37-7,45 (m, 4H) 7,66 (s, 1H) 7,86 (s, 1H)
77	4'-(2-(4-cianofenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3',5'-dimetilbifenil-3-carboxamida			^{d)} 2,23 (s, 6H) 4,12 (s, 3H) 6,40 (d, J = 2,90 Hz, 1H) 7,38 (d, J = 8,91Hz, 2H) 7,47 (s, 1H) 7,58 (t, J = 7,67 Hz, 2H) 7,64 (s, 2H) 7,69 (dd, J = 6,01, 2,90 Hz, 2H) 7,90 (dt, J = 7,67, 1,76 Hz, 2H) 8,14 (s, 1H) 8,24 (s, 1H) 9,60 (s, 1H)
78	4'-(2-(4-cianofenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3',5'-dimetilbifenil-4-carboxamida			^{d)} 2,26 (s, 6H) 4,17 (s, 3H) 6,42 (d, J = 3,11 Hz, 1H) 7,24 (d, J = 8,91 Hz, 2H) 7,34 (d, J = 3,11 Hz, 1H) 7,37 (s, 2H) 7,40 (s, 1H) 7,47 (s, 2H) 7,74 (d, J = 8,29 Hz, 2H) 7,99 (d, J = 8,29 Hz, 2H)

Ej.	Nombre de compuesto	Material de partida ácido borónico	Estructura	RMN ¹ H (400MHz) 25°C δ a) CDCl ₃ -CD ₃ OD (3:1) b) CDCl ₃ c) d ₆ -DMSO MS (ESI)
79	4-(4-(4-(3-cloro-2-morfolinopiridin-4-il)-2,6-dimetilfenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			^{d)} 2,24 (s, 6H) 3,40-3,46 (m, 4H) 3,88-3,94 (m, 4H) 4,15 (s, 3H) 6,43 (d, J = 3,11 Hz, 1H) 6,96 (d, J = 4,98 Hz, 1H) 7,26 (s, 2H) 7,28 (d, J = 3,11 Hz, 1H) 7,32-7,37 (m, 2H) 7,39 (s, 1H) 7,40-7,45 (m, 2H) 8,27 (d, J = 4,77 Hz, 1H)
80	4-(4-(4-(2-cloropiridin-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			^{d)} 2,25 (s, 6H) 4,15 (s, 3H) 6,44 (d, J = 2,90 Hz, 1H) 7,27-7,31 (m, 3H) 7,33-7,37 (m, 2H) 7,38 (d, J = 4,77 Hz, 1H) 7,40 (d, J = 4,77 Hz, 1H) 7,43-7,48 (m, 2H) 7,74 (dd, J = 7,46, 1,87 Hz, 1H) 8,45 (dd, J = 4,66, 1,76 Hz, 1H)
81	4'-(2-(4-cianofenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3-metoxi-3',5'-dimetilbifenil-2-carbonitrilo			^{d)} 2,24 (s, 6H) 4,02 (s, 3H) 4,14 (s, 3H) 6,43 (d, J = 2,90 Hz, 1H) 7,01 (d, J = 8,50 Hz, 1H) 7,12 (d, J = 7,67 Hz, 1H) 7,27 (d, J = 3,11 Hz, 1H) 7,30-7,36 (m, 3H) 7,38 (s, 2H) 7,41-7,47 (m, 2H) 7,63 (t, J = 8,09 Hz, 1H)
82	4-(4-(4-(6-metoxipiridin-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			^{d)} 2,24 (s, 6H) 4,01 (s, 3H) 4,15 (s, 3H) 6,44 (d, J = 2,90 Hz, 1H) 6,88 (d, J = 8,50 Hz, 1H) 7,27 (d, J = 3,11 Hz, 1H) 7,28-7,32 (m, 2H) 7,34 (s, 2H) 7,44 (d, J = 8,91 Hz, 2H) 7,84 (dd, J = 8,50, 2,49 Hz, 1H) 8,44 (d, J = 2,49 Hz, 1H)
83	4'-(2-(4-cianofenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-6-metoxi-3',5'-dimetilbifenil-2-carbonitrilo			^{d)} 2,23 (s, 6H) 3,89 (s, 3H) 4,15 (s, 3H) 6,40 (d, J = 2,90 Hz, 1H) 7,25 (s, 2H) 7,25-7,29 (m, 2H) 7,35-7,41 (m, 4H) 7,42-7,47 (m, 2H) 7,81 (br. s, 1H)
84	5-(4-(2-(4-cianofenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3,5-dimetilfenil)picolinonitrilo			^{d)} 2,26-2,31 (m, 6H) 4,16 (s, 3H) 6,46 (d, J = 3,11 Hz, 1H) 7,28-7,34 (m, 3H) 7,44 (s, 2H) 7,44-7,49 (m, 2H) 7,83 (d, J = 8,09 Hz, 1H) 8,07 (dd, J = 8,09, 2,28 Hz, 1H) 9,01 (d, J = 1,66 Hz, 1H)

Ej.	Nombre de compuesto	Material de partida ácido borónico	Estructura	RMN ¹ H (400MHz) 25°C δ a) CDCl ₃ -CD ₃ OD (3:1) b) CDCl ₃ c) d ₆ -DMSO MS (ESI)
85	4'-(2-(4-cianofenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-N-ciclopropil-3',5'-dimetilbifenil-4-sulfonamida			^{d)} 0,62-0,75 (m, 5H) 2,26 (s, 6H) 4,16 (s, 3H) 5,47 (br. s, 1H), 6,42 (br. s, 1H), 7,19 (d, J = 8,71 Hz, 2H) 7,30 (s, 1H) 7,34 (d, J = 8,91 Hz, 2H) 7,47 (s, 2H) 7,81 (d, J = 8,50 Hz, 2H) 8,05 (d, J = 8,50 Hz, 2H) 8,39 (br. s, 1H)
86	4-(4-(4-(1H-indol-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			^{d)} 2,27 (s, 6H) 4,17 (s, 3H) 6,47 (d, J = 3,11 Hz, 1H) 6,89 (d, J = 1,45 Hz, 1H) 7,14-7,21 (m, 1H) 7,20-7,27 (m, 1H) 7,30 (d, J = 2,90 Hz, 1H) 7,35 (d, J = 8,71 Hz, 2H) 7,39 (br. s, 1H) 7,43-7,50 (m, 3H) 7,52 (s, 2H) 7,69 (d, J = 7,46 Hz, 1H) 8,47 (br. s, 1H)
87	4-(4-(4-(5-metoxipiridin-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			^{d)} 2,28 (s, 6H) 4,00 (s, 3H) 4,18 (s, 3H) 6,47 (d, J = 2,90 Hz, 1H) 7,20-7,37 (m, 4H) 7,38-7,53 (m, 5H) 8,37 (s, 1H) 8,53 (s, 1H)
88	4'-(7-cloro-2-(4-cianofenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3',5'-dimetilbifenil-4-carboxamida			^{c)} 2,23 (s, 6H) 4,12 (s, 3H) 7,35 (d, J = 8,91 Hz, 2H) 7,43 (br. s, 1H) 7,62 (d, J = 8,71 Hz, 2H) 7,67 (s, 2H) 7,86 (d, J = 8,29 Hz, 2H) 7,94 (s, 1H) 8,03 (d, J = 8,29 Hz, 2H) 8,08 (br. s, 1H) 9,95 (s, 1H)
89	4'-(2-(4-cianofenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-N,N,3',5'-tetrametilbifenil-4-carboxamida			^{d)} 2,25 (s, 6H) 3,06-3,20 (m, 6H) 4,25 (s, 3H) 6,60 (d, J = 1,87 Hz, 1H) 7,18-7,22 (m, 2H) 7,27-7,30 (m, 2H) 7,48 (s, 3H) 7,57-7,64 (m, 2H) 7,65-7,72 (m, 2H) 11,47 (s, 1H)
90	4-(4-(4'-(azetidina-1-carbonil)-3,5-dimetilbifenil-4-iloxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			^{d)} 2,22 (s, 6H) 2,38 (quin., J = 7,77 Hz, 2H) 4,22 (s, 3H) 4,22-4,29 (m, 2H) 4,42 (t, J = 7,57 Hz, 2H) 6,66 (d, J = 2,28 Hz, 1H) 7,17 (d, J = 8,50 Hz, 2H) 7,26 (s, 2H) 7,46 (s, 2H) 7,48 (d, J = 2,28 Hz, 1H) 7,67 (d, J = 8,29 Hz, 2H) 7,74-7,78 (m, 2H)

Ej.	Nombre de compuesto	Material de partida ácido borónico	Estructura	RMN ¹ H (400MHz) 25°C δ a) CDCl ₃ -CD ₃ OD (3:1) b) CDCl ₃ c) d ₆ -DMSO MS (ESI)
91	1-(4'-(2-(4-cianofenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-3',5'-dimetilbifenilcarbonil)pirrolidin-3-carbonitrilo			^{b)} 2,27 (s, 6H) 2,30-2,47 (m, 2H) 3,16-3,31 (m, 1H) 3,71-4,01 (m, 4H) 4,18 (s, 3H) 6,45 (d, <i>J</i> = 2,90 Hz, 1H) 7,23-7,27 (m, 2H) 7,30 (d, <i>J</i> = 3,11 Hz, 1H) 7,37 (d, <i>J</i> = 8,71 Hz, 2H) 7,41 (s, 1H) 7,46 (s, 2H) 7,66-7,72 (m, 2H) 7,72-7,76 (m, 2H)
92	4'-(2-(4-cianofenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-iloxi)-N-ciclopropil-3',5'-dimetilbifenil-4-carboxamida			^{b)} 0,66-0,73 (m, 2H) 0,86-0,96 (m, 2H) 2,26 (s, 6H) 2,92-3,02 (m, 1H) 4,17 (s, 3H) 6,44 (d, <i>J</i> = 2,90 Hz, 2H) 7,26 (d, <i>J</i> = 8,91 Hz, 2H) 7,30 (d, <i>J</i> = 2,90 Hz, 1H) 7,39 (d, <i>J</i> = 8,71 Hz, 2H) 7,44 (s, 2H) 7,50 (br. s, 1H) 7,71 (d, <i>J</i> = 8,29 Hz, 2H) 7,89 (d, <i>J</i> = 8,50 Hz, 2H)
93	4-(4-(3,5-dimetil-4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-iloxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			^{b)} 1,86-2,06 (m, 4H) 2,23 (s, 6H) 3,54 (t, <i>J</i> = 6,43 Hz, 2H) 3,67 (t, <i>J</i> = 6,84 Hz, 2H) 4,15 (s, 3H) 6,47 (d, <i>J</i> = 2,49 Hz, 1H) 7,24 (d, <i>J</i> = 8,91 Hz, 2H) 7,30 (d, <i>J</i> = 2,90 Hz, 1H) 7,39 (d, <i>J</i> = 8,91 Hz, 2H) 7,43 (s, 2H) 7,60-7,71 (m, 4H) 8,66 (br. s, 1H)
94	4-(4-(4'-(3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)-3,5-dimetilbifenil-4-iloxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			^{b)} 1,92-2,14 (m, 2H) 2,23 (s, 6H) 3,52-3,92 (m, 4H) 4,14 (d, <i>J</i> = 4,35 Hz, 3H) 4,36-4,57 (m, 1H) 6,40 (t, <i>J</i> = 3,52 Hz, 1H) 7,14 (d, <i>J</i> = 8,71 Hz, 1H) 7,24 (d, <i>J</i> = 8,71 Hz, 1H) 7,26-7,31 (m, 3H) 7,38 (d, <i>J</i> = 8,91 Hz, 1H) 7,44 (d, <i>J</i> = 9,33 Hz, 2H) 7,58-7,75 (m, 4H)
95	4-(4-(3,5-Dimetilbifenil-4-iloxi)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo			^{b)} 7,67 (d, 2H), 7,52 (t, 2H), 7,43 (m, 5H), 7,30 (m, 4H), 6,46 (d, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,26 (s, 6H); MS (ESI): <i>m/z</i> 446 (M+1) ⁺ .

Ejemplo 96: 4-(6-(4-(Piridin-4-il)fenoxi)-7H-purin-2-ilamino)benzonitrilo5 Etapa A: 1-Bromo-4-(metoximetoxi)benzene

A una disolución de 4-bromofenol (0,50 g, 2,89 mmoles) y dimetoximetano (2,6 ml, 29,39 mmoles) en DCM (60 ml) se añadió P_2O_5 (1,50 g, 10,57 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, y el precipitado insoluble se separó por filtración. Se añadió Na_2CO_3 sólido a la disolución y se agitó durante 10 min. adicionales. El sólido se separó por filtración, y la disolución se concentró. La purificación en columna sobre gel de sílice dio el producto deseado como un aceite claro (363 mg). RMN ($CDCl_3$): 7,38 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,47 (s, 3H).

15 Etapa B: 4-(4-(Metoximetoxi)fenil)piridina

A una disolución desgasificada de 1-bromo-4-(metoximetoxi)benzene (360 mg, 1,66 mmoles), ácido piridin-4-ilborónico (307 mg, 2,50 mmoles), y Cs_2CO_3 (1,09 g, 3,35 mmoles) en THF (5 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (190 mg, 0,16 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 80°C toda la noche y se diluyó con EtOAc (50 ml). Se lavó con H_2O (2 x 25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró. La purificación en columna sobre gel de sílice dio el producto deseado como un sólido blanco (265 mg). RMN ($CDCl_3$): 8,63 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 5,24 (s, 2H), 3,52 (s, 3H).

20 Etapa C: 4-(Piridin-4-il)fenol

Una disolución de 4-(4-(metoximetoxi)fenil)piridina (240 mg, 1,11 mmoles) en HCl acuoso (1N, 2,8 ml) se agitó a rt toda la noche. La reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado, y el precipitado se recogió mediante filtración para producir el compuesto deseado como un sólido blanco (150 mg). RMN ($MeOH-d^4$): 8,49 (d, 2H), 7,65 (m, 4H), 6,92 (d, 2H).

25 Etapa D: 2-Cloro-7-(4-metoxibencil)-6-(4-(piridin-4-il)fenoxi)-7H-purina

A una disolución de 4-(piridin-4-il)fenol (160 mg, 0,93 mmoles) en THF (5 ml) se añadió KO^tBu (115 mg, 1,03 mmoles) y se agitó durante 20 min. Se añadió 2,6-dicloro-9-(4-metoxibencil)-9H-purina (300 mg, 0,97 mmoles) en THF (20 ml) y se agitó a rt toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con H_2O (2 x 25 ml), y se secó sobre Na_2SO_4 . La purificación en columna sobre gel de sílice dio el producto deseado como un sólido blanco (110 mg). RMN ($CDCl_3$): 8,70 (d, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,82 (s, 3H); MS (ESI): m/z 444 ($M+1$)⁺.

30 Etapa E: 4-(7-(4-Metoxibencil)-6-(4-(piridin-4-il)fenoxi)-7H-purin-2-ilamino)benzonitrilo

Una disolución de 2-cloro-7-(4-metoxibencil)-6-(4-(piridin-4-il)fenoxi)-7H-purina (48 mg, 0,11 mmoles), 4-aminobenzonitrilo (20 mg, 0,17 mmoles), $Pd(OAc)_2$ (2 mg, 0,009 mmoles), BINAP (9 mg, 0,014 mmoles), y Cs_2CO_3 (43 mg, 0,13 mmoles) en tolueno (2 ml) se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno durante 15 min., y después se calentó a 80°C toda la noche. El producto deseado se precipitó con EtOAc (10 ml) y $NaHCO_3$ saturado. RMN ($DMSO-d^6$): 10,00 (s, 1H), 8,70 (d, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 5,38 (s, 2H), 3,74 (s, 3H); MS (ESI): m/z 526 ($M+1$)⁺.

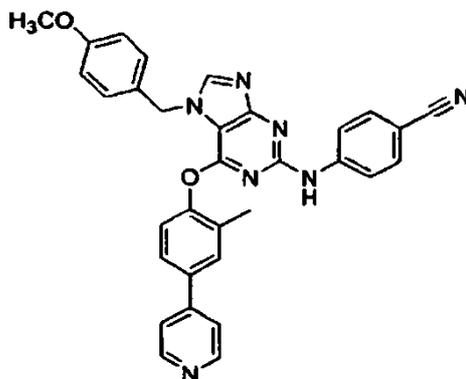
35 Etapa F: 4-(6-(4-(Piridin-4-il)fenoxi)-7H-purin-2-ilamino)benzonitrilo

Una disolución de 4-(7-(4-metoxibencil)-6-(4-(piridin-4-il)fenoxi)-7H-purin-2-ilamino)benzonitrilo (38 mg, 0,07 mmoles) en TFA (0,5 ml) se calentó a 60°C toda la noche. El producto deseado se precipitó con EtOAc (2 ml) y se recogió mediante filtración. RMN ($DMSO-d^6$): 9,98 (s, 1H), 8,95 (d, 2H), 8,38 (d, 2H), 8,35 (d, 2H), 8,20 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,53 (d, 2H).

Ejemplo 97: 4-(7-(4-Metoxibencil)-6-(2-metil-4-(piridin-4-il)fenoxi)-7H-purin-2-ilamino)benzonitrilo

Sintetizado de manera similar al ejemplo 96 usando el material de partida apropiado.

5

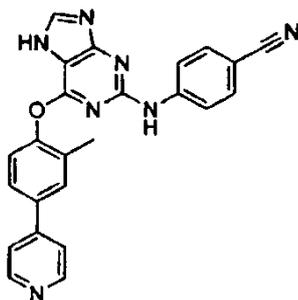


RMN (DMSO- d_6): δ 10,01 (s, 1H), 8,69 (d, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,81 (m, 3H), 7,69 (d, 2H), 7,43 (m, 3H), 7,38 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 5,37 (s, 2H), 3,74 (s, 3H); MS (ESI): m/z 540 (M+1)⁺.

10

Ejemplo 98: 4-(6-(2-Metil-4-(piridin-4-il)fenoxi)-7H-purin-2-ilamino)benzonitrilo

Sintetizado de manera similar al ejemplo 96 usando el material de partida apropiado.



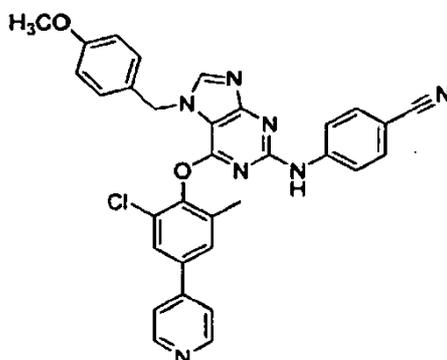
15

RMN (DMSO- d_6): δ 9,50 (s, 1H), 8,67 (d, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,75 (m, 3H), 7,39 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 2,25 (s, 3H); MS (ESI): m/z 420 (M+1)⁺.

20

Ejemplo 99: 4-(6-(2-Cloro-6-metil-4-(piridin-4-il)fenoxi)-7-(4-metoxibencil)-7H-purin-2-ilamino)benzonitrilo

Sintetizado de manera similar al ejemplo 96 usando el material de partida apropiado.

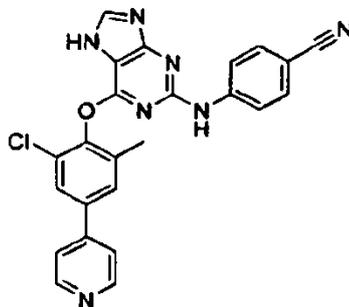


25

RMN (DMSO- d_6): δ 10,01 (s, 1H), 8,71 (d, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 5,37 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,27 (s, 3H); MS (ESI): m/z 574 (M+1)⁺.

Ejemplo 100: 4-(6-(2-Cloro-6-metil-4-(piridin-4-il)fenoxi)-7H-purin-2-ilamino)benzonitrilo

Sintetizado de manera similar al ejemplo 96 usando el material de partida apropiado.

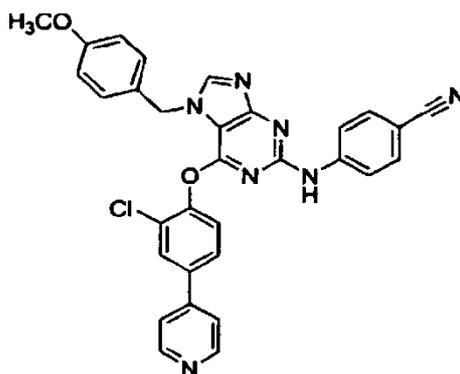


5

RMN ($\text{CDCl}_3/\text{MeOH-d}_4$): δ 8,80 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,47 (m, 3H), 7,30 (m, 4H), 2,29 (s, 3H); MS (ESI): m/z 454 ($\text{M}+1$)⁺.

Ejemplo 101: 4-(6-(2-Cloro-4-(piridin-4-il)fenoxi)-7-(4-metoxibencil)-7H-purin-2-ilamino)benzonitrilo

Sintetizado de manera similar al ejemplo 96 usando el material de partida apropiado.



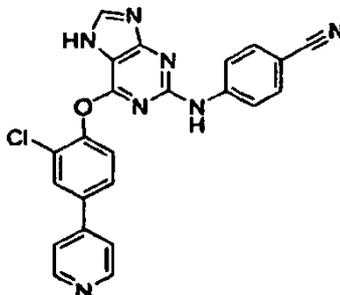
15

RMN (DMSO-d_6): δ 10,05 (s, 1H), 8,72 (d, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,70 (m, 3H), 7,48 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 5,38 (s, 2H), 3,74 (s, 3H); MS (ESI): m/z 560 ($\text{M}+1$)⁺.

Ejemplo 102: 4-(6-(2-Cloro-4-(piridin-4-il)fenoxi)-7H-purin-2-ilamino)benzonitrilo

20

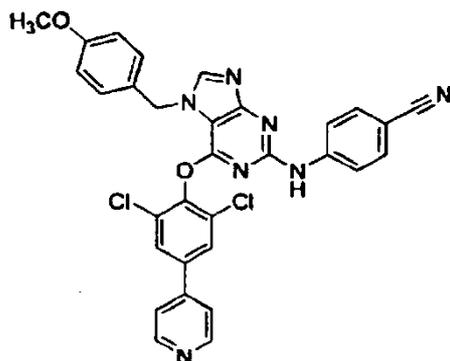
Sintetizado de manera similar al ejemplo 96 usando el material de partida apropiado.



25 RMN (DMSO-d_6): δ 9,66 (s, 1H), 8,71 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,41 (d, 2H); MS (ESI): m/z 440 ($\text{M}+1$)⁺.

Ejemplo 103: 4-(6-(2,6-Dicloro-4-(piridin-4-il)fenoxi)-7-(4-metoxibencil)-7H-purin-2-ilamino)benzonitrilo

30 Sintetizado de manera similar al ejemplo 96 usando el material de partida apropiado.

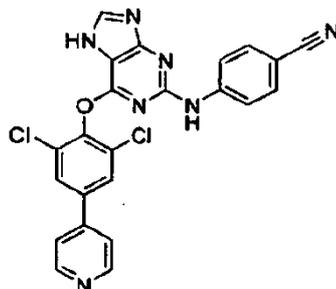


RMN (DMSO- d_6): δ 10,11 (s, 1H), 8,74 (d, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,93 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 5,38 (s, 2H), 3,74 (s, 3H); MS (ESI): m/z 594 (M+1)⁺.

5

Ejemplo 104: 4-(6-(2,6-Dicloro-4-(piridin-4-il)fenoxi)-7H-purin-2-ilamino)benzonitrilo

Sintetizado de manera similar al ejemplo 96 usando el material de partida apropiado.

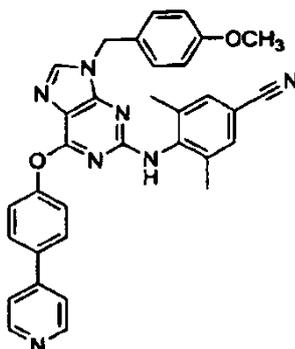


10

RMN (DMSO- d_6): δ 8,65 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,27 (d, 2H); MS (ESI): m/z 474 (M+1)⁺.

Ejemplo 105: 4-(9-(4-Metoxibencil)-6-(4-(piridin-4-il)fenoxi)-9H-purin-2-ilamino)-3,5-dimetilbenzonitrilo

Sintetizado de manera similar al ejemplo 96 usando el material de partida apropiado.



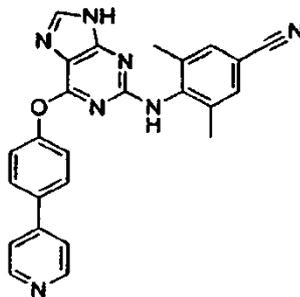
20

RMN (DMSO- d_6): δ 8,83 (s, 1H), 8,66 (d, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,08 (s, 6H); MS (ESI): m/z 554 (M+1)⁺.

25

Ejemplo 106: 3,5-Dimetil-4-(6-(4-(piridin-4-il)fenoxi)-9H-purin-2-ilamino)benzonitrilo

Sintetizado de manera similar al ejemplo 96 usando el material de partida apropiado.

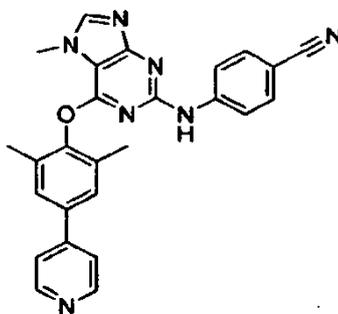


RMN (DMSO-d₆): δ 8,70 (m, 3H), 8,07 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 7,52 (s, 2H), 7,44 (d, 2H), 2,15 (s, 6H); MS (ESI): m/z 434 (M+1)⁺.

5

Ejemplo 107: 4-(6-(2,6-Dimetil-4-(piridin-4-il)fenoxi)-7-metil-7H-purin-2-ilamino)benzonitrilo

Sintetizado de manera similar al ejemplo 96 usando el material de partida apropiado.



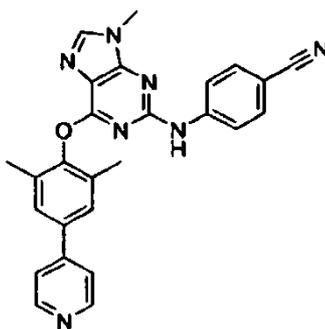
10

RMN (DMSO-d₆): δ 9,86 (s, 1H), 8,69 (d, 2H), 8,44 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,75 (s, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 4,12 (s, 3H), 2,25 (s, 6H); MS (ESI): m/z 448 (M+1)⁺.

15

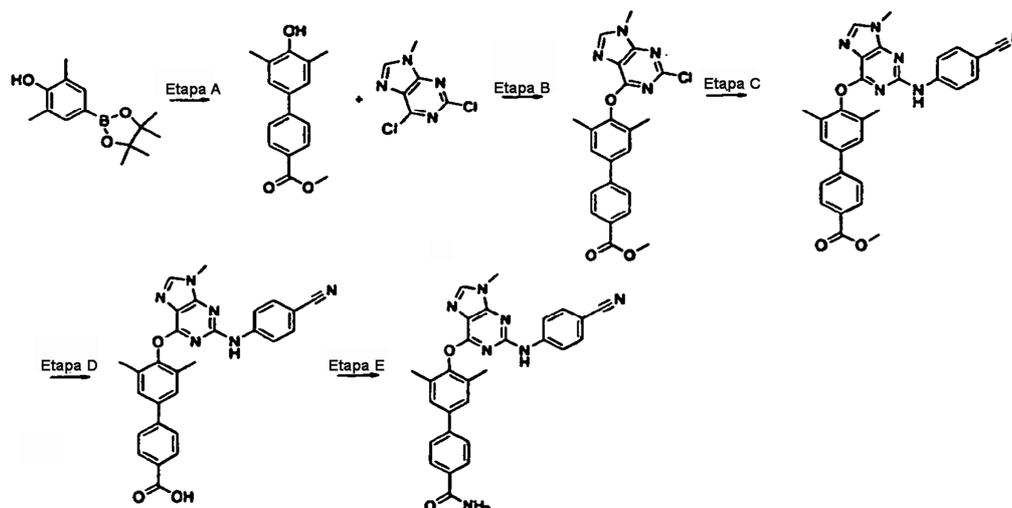
Ejemplo 108: 4-(6-(2,6-dimetil-4-(piridin-4-il)fenoxi)-9-metil-9H-purin-2-ilamino)benzonitrilo

Sintetizado de manera similar al ejemplo 96 usando el material de partida apropiado.



20

RMN (DMSO-d₆): δ 10,10 (s, 1H), 8,69 (d, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,75 (s, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,19 (s, 6H); MS (ESI): m/z 448 (M+1)⁺.

Ejemplo 109: 4'-(2-(4-cianofenilamino)-9-metil-9H-purin-6-iloxi)-3',5'-dimetilbifenil-4-carboxamida5 Etapa A: 4'-Hidroxi-3',5'-dimetilbifenil-4-carboxilato de metilo

Una disolución de 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (525 mg, 2,12 mmoles), 4-bromobenzoato de metilo (460 mg, 2,14 mmoles), PdCl₂(dppf) (80 mg, 0,11 mmoles) y Cs₂CO₃ (1,40 g, 4,31 mmoles) en DMF (10 ml, 5% de H₂O) se calentó a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con H₂O (2 x 50 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. La purificación en columna sobre gel de sílice dio el producto deseado como un sólido amarillo pálido (430 mg). RMN (CDCl₃): δ 8,08 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,29 (s, 2H), 4,75 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,35 (s, 6H).

15 Etapa B: 4'-(2-Cloro-9-metil-9H-purin-6-iloxi)-3',5'-dimetilbifenil-4-carboxilato de metilo

Una disolución de 4'-hidroxi-3',5'-dimetilbifenil-4-carboxilato de metilo (134 mg, 0,52 mmoles), 2,6-dicloro-9-metil-9H-purina (103 mg, 0,51 mmoles), y K₂CO₃ (215 mg, 1,56 mmoles) en DME (5 ml) se calentó a 80°C toda la noche. El producto deseado se precipitó con H₂O y se recogió mediante filtración (186 mg). RMN (CDCl₃): δ 8,12 (d, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,40 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,24 (s, 6H).

20 Etapa C: 4'-(2-(4-Cianofenilamino)-9-metil-9H-purin-6-iloxi)-3',5'-dimetilbifenil-4-carboxilato de metilo

Una disolución desgasificada de 4'-(2-cloro-9-metil-9H-purin-6-iloxi)-3',5'-dimetilbifenil-4-carboxilato de metilo (180 mg, 0,43 mmoles), 4-aminobenzonitrilo (105 mg, 0,89 mmoles), Pd(OAc)₂ (10 mg, 0,044 mmoles), BINAP (57 mg, 0,092 mmoles), y Cs₂CO₃ (280 mg, 0,88 mmoles) en tolueno (2 ml) se calentó a 80°C toda la noche. El producto deseado se precipitó con EtOAc (2 ml) y NaHCO₃ saturado (2 ml), y el precipitado resultante se recogió mediante filtración (210 mg). RMN (DMSO-d₆): δ 10,10 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,68 (s, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,18 (s, 6H); MS (ESI): *m/z* 505 (M+1)⁺.

30 Etapa D: Ácido 4'-(2-(4-cianofenilamino)-9-metil-9H-purin-6-iloxi)-3',5'-dimetilbifenil-4-carboxílico

Una disolución de 4'-(2-(4-cianofenilamino)-9-metil-9H-purin-6-iloxi)-3',5'-dimetilbifenil-4-carboxilato de metilo (110 mg, 0,22 mmoles) e hidróxido de litio (100 mg, 2,38 mmoles) en una mezcla de THF (3 ml), MeOH (1 ml) y H₂O (1 ml) se agitó a rt durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (5 ml) y se acidificó (HCl 1 N). El precipitado resultante se recogió mediante filtración para producir el compuesto deseado (90 mg). MS (ESI): *m/z* 491 (M+1)⁺.

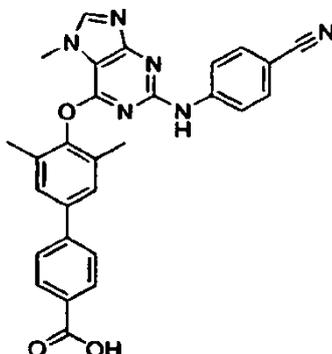
35 Etapa E: 4'-(2-(4-Cianofenilamino)-9-metil-9H-purin-6-iloxi)-3',5'-dimetilbifenil-4-carboxamida

A una disolución de ácido 4'-(2-(4-cianofenilamino)-9-metil-9H-purin-6-iloxi)-3',5'-dimetilbifenil-4-carboxílico (40 mg, 0,082 mmoles), HOAt (23 mg, 0,18 mmoles) y EDCI (35 mg, 0,18 mmoles) se añadió cloruro de amonio (25 mg, 0,47 mmoles), seguido de TEA (0,1 ml, 0,72 mmoles) a rt. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1 h, y se añadió H₂O. El material sólido que precipitó se recogió mediante filtración y se purificó mediante TLC preparativa en gel de sílice para producir el compuesto deseado. RMN (DMSO-d₆): δ 10,10 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,66 (s, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,18 (s, 6H); MS (ESI): *m/z* 490 (M+1)⁺.

45

Ejemplo 110: Ácido 4'-(2-(4-cianofenilamino)-7-metil-7H-purin-6-iloxi)-3',5'-dimetilbifenil-4-carboxílico

Sintetizado de manera similar al ejemplo 109 usando el material de partida apropiado.

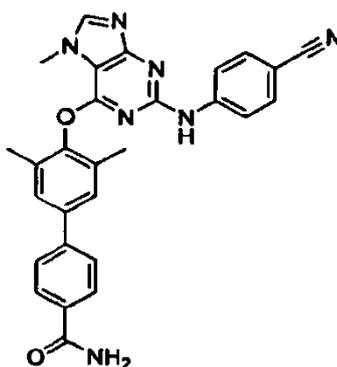


5

RMN (DMSO- d_6): δ 9,86 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,66 (s, 2H), 7,45 (d, 2H), 4,12 (s, 3H), 2,24 (s, 6H); MS (ESI): m/z 491 (M+1)⁺.

10 **Ejemplo 111:** 4'-(2-(4-Cianofenilamino)-7-metil-7H-purin-6-iloxi)-3',5'-dimetilbifenil-4-carboxamida

Sintetizada de manera similar al ejemplo 109 usando el material de partida apropiado.

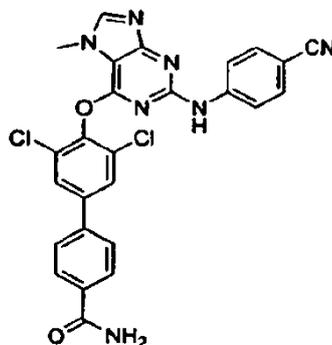


15

RMN (DMSO- d_6): δ 9,86 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,66 (s, 2H), 7,44 (m, 3H), 4,12 (s, 3H), 2,24 (s, 6H); MS (ESI): m/z 490 (M+1)⁺.

20 **Ejemplo 112:** 3',5'-dicloro-4'-(2-(4-cianofenilamino)-7-metil-7H-purin-6-iloxi)bifenil-4-carboxamida

Sintetizada de manera similar al ejemplo 109 usando el material de partida apropiado.

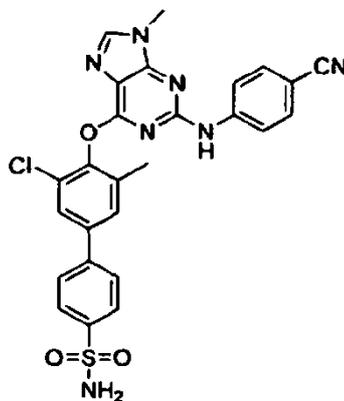


25

RMN ¹H (Acetona d_6 , 400 MHz) δ 4,26 (s, 3H), 6,8 (bs, 1H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,63 (bs, 1H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,09 (s, 2H), 8,17 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,38 (s, 1H), 9,06 (s, 1H). MS (ESI): m/z 531,03 (M+2)⁺.

Ejemplo 113: 3'-cloro-4'-(2-(4-cianofenilamino)-9-metil-9H-purin-6-iloxi)-5'-metilbifenil-4-sulfonamida

Sintetizada de manera similar al ejemplo 109 usando el material de partida apropiado.



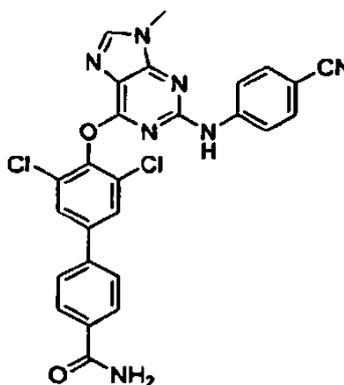
5

RMN ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz) δ 2,27 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 7,42 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,49 (bs, 2H), 7,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,88 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,04 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,28 (s, 1H), 10,21 (s, 1H). MS (ESI): m/z 546,06 ($M+1$) $^+$.

10

Ejemplo 114: 3',5'-dicloro-4'-(2-(4-cianofenilamino)-9-metil-9H-purin-6-iloxi)bifenil-4-carboxamida

Sintetizada de manera similar al ejemplo 109 usando el material de partida apropiado.

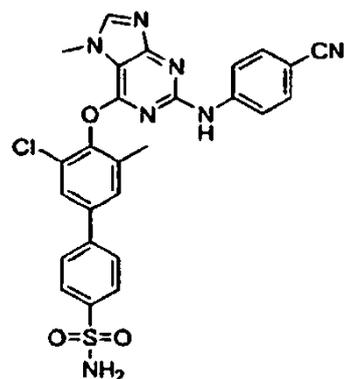


15

RMN ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz) δ 3,82 (s, 3H), 7,43 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,50 (bs, 1H), 7,67 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,98 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,06 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,15 (bs, 1H), 8,18 (s, 2H), 10,23 (s, 1H). MS (ESI): m/z 531,01 ($M+2$) $^+$.

Ejemplo 115: 3'-cloro-4'-(2-(4-cianofenilamino)-7-metil-7H-purin-6-iloxi)-5'-metilbifenil-4-sulfonamida

Sintetizada de manera similar al ejemplo 109 usando el material de partida apropiado.

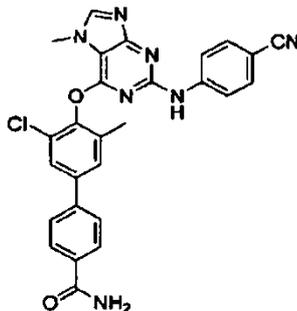


25

RMN ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz) δ 2,35 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 7,48 (bs, 2H), 7,49 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 8,5$, 2H), 7,88 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,04 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,48 (s, 1H), 9,93 (s, 1H). MS (ESI): m/z 546,06 (M+1) $^+$.

5 **Ejemplo 116:** 3'-cloro-4'-(2-(4-cianofenilamino)-7-metil-7H-purin-iloxi)-5'-metilbifenil-4-carboxamida

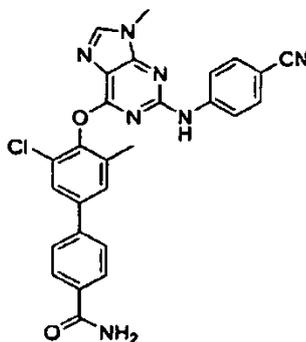
Sintetizada de manera similar al ejemplo 109 usando el material de partida apropiado.



10 RMN ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz) δ 2,11 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 7,45 (bs, 1H), 7,46 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,87 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,96 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,95 (s, 1H). MS (ESI): m/z 511,04 (M+2) $^+$.

15 **Ejemplo 117:** 3'-cloro-4'-(2-(4-cianofenilamino)-9-metil-9H-purin-6-iloxi)-5'-metilbifenil-4-carboxamida

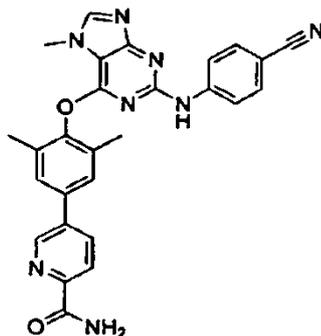
Sintetizada de manera similar al ejemplo 109 usando el material de partida apropiado.



20 RMN ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz) δ 2,27 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 7,39 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,47 (bs, 1H), 7,64 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,87 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,94 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 10,16 (s, 1H). MS (ESI): m/z 511,04 (M+2) $^+$.

25 **Ejemplo 118:** 5-(4-(2-(4-cianofenilamino)-7-metil-7H-purin-6-iloxi)-3,5-dimetilfenil)picolinamida

Sintetizada de manera similar al ejemplo 109 usando el material de partida apropiado.

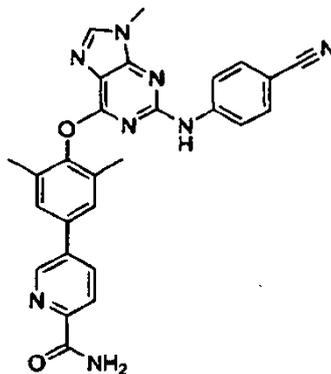


30

RMN ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz) δ 2,26 (s, 6H), 4,13 (s, 3H), 7,46 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,73 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,74 (bs, 1H), 7,75 (s, 2H), 8,18 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,19 (bs, 1H), 8,37 (dd, $J = 8,3, 2,6$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,05 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 9,87 (s, 1H). MS (ESI): m/z 491,13 ($M+1$) $^+$.

5 **Ejemplo 119:** 5-(4-(2-(4-cianofenilamino)-9-metil-9H-purin-iloxi)-3,5-dimetilfenil)picolinamida

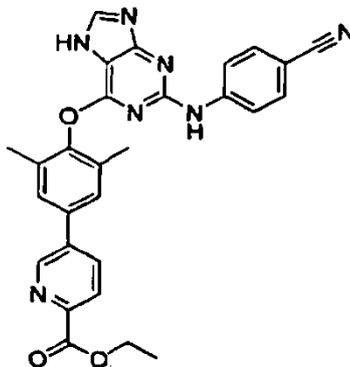
Sintetizada de manera similar al ejemplo 109 usando el material de partida apropiado.



10 RMN ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz) δ 2,21 (s, 6H), 3,81 (s, 3H), 7,39 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,75 (bs, 1H), 7,76 (s, 2H), 8,17 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,21 (bs, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,38 (dd, $J = 8,3, 2,6$ Hz, 1H), 9,06 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 10,11 (s, 1H). MS (ESI): m/z 491,13 ($M+1$) $^+$.

15 **Ejemplo 120:** 5-(4-(2-(4-Cianofenilamino)-7H-purin-6-iloxi)-3,5-dimetilfenil)picolinato de etilo

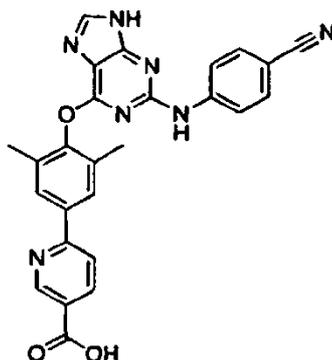
Sintetizado de manera similar al ejemplo 109 usando el apropiado material de partida.



20 RMN ^1H (DMSO d_4 , 400 MHz) δ 1,40 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H), 2,22 (s, 6H), 4,43 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,76 (s, 2H), 8,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,41 (dd, $J = 8,3, 2,6$ Hz, 1H), 9,14 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 9,91 (s, 1H). MS (ESI): m/z 506,18 ($M+1$) $^+$.

25 **Ejemplo 121:** Ácido 6-(4-(2-(4-cianofenilamino)-9H-purin-6-iloxi)-3,5-dimetilfenil)nicotínico

Sintetizado de manera similar al ejemplo 109 usando el material de partida apropiado.

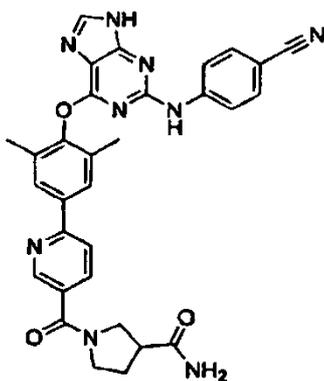


RMN ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz) δ 2,18 (s, 6H), 7,28 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,88-7,91 (m, 4H), 8,20 (dd, $J = 8,3, 2,6$ Hz, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,19 (bs, 1H). MS (ESI): m/z 478,10 ($M+1$) $^+$.

5

Ejemplo 122: 1-(6-(4-(2-(4-Cianofenilamino)-9H-purin-6-iloxi)-3,5-dimetilfenil)nicotinoil)pirrolidin-3-carboxamida

Sintetizada de manera similar al ejemplo 109 usando el material de partida apropiado.



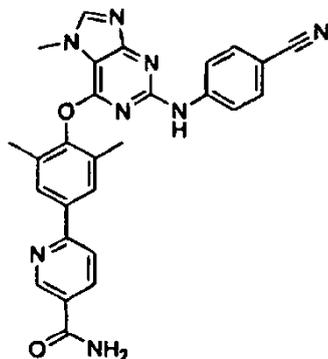
10

RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 1,92-2,29 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 3,15-3,23 (m, 1H), 3,81-3,90 (m, 4H), 7,31 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,55-7,61 (m, 3H), 7,91 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 8,03-8,12 (m, 3H), 8,21 (s, 1H), 8,88 (s, 1H). MS (ESI): m/z 574,21 ($M+1$) $^+$.

15

Ejemplo 123: 6-(4-(2-(4-Cianofenilamino)-7-metil-7H-purin-6-iloxi)-3,5-dimetilfenil)nicotinamida

Sintetizada de manera similar al ejemplo 109 usando el material de partida apropiado.



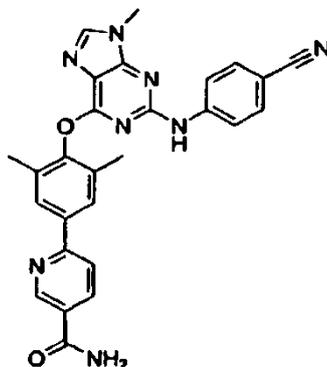
20

RMN ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz) δ 2,26 (s, 6H), 4,13 (s, 3H), 7,43 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,65 (bs, 1H), 7,70 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 8,06 (s, 2H), 8,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,24 (bs, 1H), 8,36 (dd, $J = 8,4, 2,6$ Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,16 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 9,85 (s, 1H). MS (ESI): m/z 492,07 ($M+2$) $^+$.

25

Ejemplo 124: 6-(4-(2-(4-Cianofenilamino)-9-metil-9H-purin-6-iloxi)-3,5-dimetilfenil)nicotinamida

Sintetizada de manera similar al ejemplo 109 usando el material de partida apropiado.



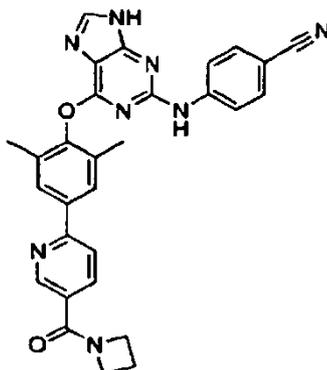
5

RMN ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz) δ 2,27 (s, 6H), 3,92 (s, 3H), 6,95 (bs, 1H), 7,43 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,78 (bs, 1H), 7,79 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 8,08 (s, 2H), 8,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,44 (dd, $J = 8,4, 2,6$ Hz, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,28 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H). MS (ESI): m/z 492,07 ($M+2$) $^+$.

10

Ejemplo 125: 4-(6-(4-(5-(Azetidino-1-carbonil)piridin-2-il)-2,6-dimetilfenoxi)-9H-purin-2-ilamino)benzonitrilo

Sintetizado de manera similar al ejemplo 109 usando el material de partida apropiado.



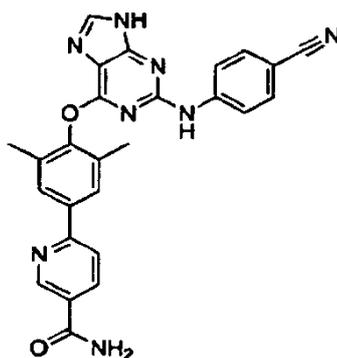
15

RMN ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz) δ 2,20 (s, 6H), 2,30-2,34 (m, 2H), 4,12 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,44 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 8,02 (s, 2H), 8,13 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,78 (s, 1H). MS (ESI): m/z 517,11 ($M+1$) $^+$.

20

Ejemplo 126: 6-(4-(2-(4-Cianofenilamino)-9H-purin-6-iloxi)-3,5-dimetilfenil)nicotinamida

Sintetizada de manera similar al ejemplo 109 usando el material de partida apropiado.



25

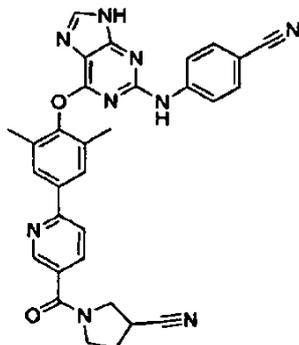
RMN ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz) δ 2,20 (s, 6H), 7,35 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,66 (bs, 1H), 8,03 (s,

2H), 8,10 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,26 (bs, 1H), 8,36 (dd, $J = 8,4, 2,6$ Hz, 1H), 9,16 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 9,69 (s, 1H). MS (ESI): m/z 478,03 ($M+2$)⁺.

Ejemplo 127: 1-(6-(4-(2-(4-Cianofenilamino)-9H-purin-6-iloxi)-3,5-dimetilfenil)nicotinoil)pirrolidin-3-carbonitrilo

5

Sintetizado de manera similar al ejemplo 109 usando el material de partida apropiado.

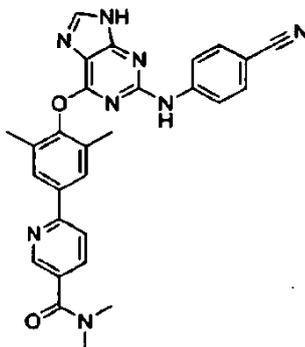


10 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 2,27 (s, 6H), 2,30-2,45 (m, 2H), 3,43-3,60 (m, 1H), 3,72-3,89 (m, 3H), 3,95-4,02 (m, 1H), 7,30 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,94 (s, 2H), 8,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,12 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,90 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H). MS (ESI): m/z 556,12 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 128: 6-(4-(2-(4-Cianofenilamino)-9H-purin-6-iloxi)-3,5-dimetilfenil)-N,N-dimetilnicotinamida

15

Sintetizada de manera similar al ejemplo 109 usando el material de partida apropiado.

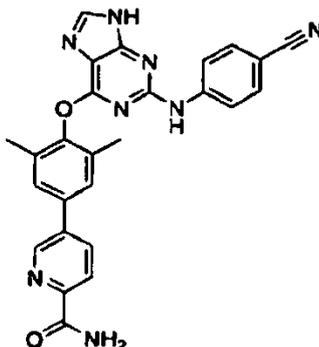


20 RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz) δ 2,20 (s, 6H), 3,03 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 7,38 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 8,01 (d, $J = 8,4$, 1H), 8,05 (s, 2H), 8,13 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 9,90 (s, 1H), 13,28 (bs, 1H). MS (ESI): m/z 305,10 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 129: 5-(4-(2-(4-Cianofenilamino)-9H-purin-6-iloxi)-3,5-dimetilfenil)picolinamida

25

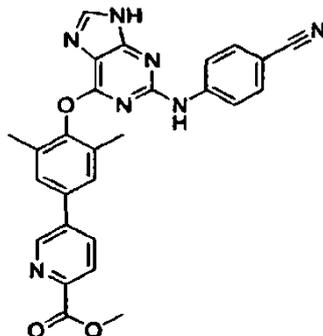
Sintetizada de manera similar al ejemplo 109 usando el material de partida apropiado.



RMN ¹H (DMSO d₆, 400 MHz) δ 2,21 (s, 6H), 7,42 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,70 (bs, 1H), 7,74 (s, 2H), 8,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,26 (bs, 1H), 8,37 (dd, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 9,04 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 9,95 (s, 1H). MS (ESI): *m/z* 477,09 (M+1)⁺.

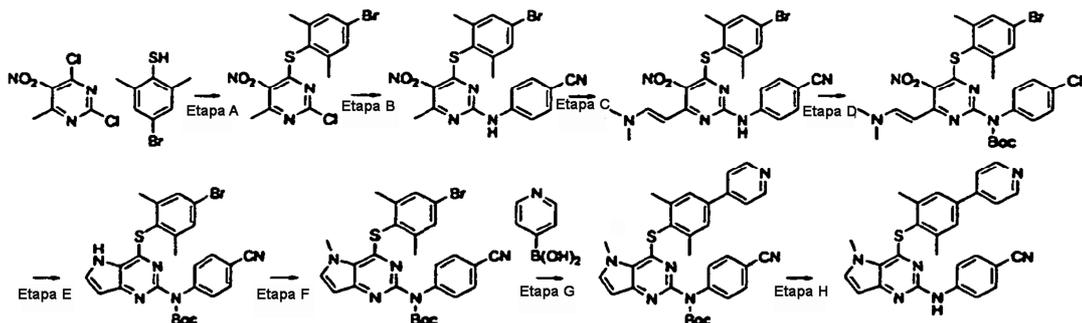
5 **Ejemplo 130:** 5-(4-(2-(4-Cianofenilamino)-9H-purin-6-iloxi)-3,5-dimetilfenil)picolinato de metilo

Sintetizado de manera similar al ejemplo 109 usando el material de partida apropiado.



10 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,29 (s, 6H), 4,02 (s, 3H), 7,42 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,48 (bs, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,87 (s, 2H), 7,88-8,10 (m, 2H), 8,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H). MS (ESI): *m/z* 492,07 (M+1)⁺.

15 **Ejemplo 131:** 4-(4-(2,6-Dimetil-4-(piridin-4-il)feniltio)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo



20 Etapa A: 4-(4-Bromo-2,6-dimetilfeniltio)-2-cloro-6-metil-5-nitropirimidina

20 Una disolución de LiHMDS en THF (77 mmoles) se añadió a una mezcla de 4-bromo-2,6-dimetilbenzenotiol (70 mmoles) en THF (100 ml) a -78°C durante 15 minutos, y la mezcla se agitó durante 2 horas adicionales. La mezcla se enfrió con nitrógeno líquido hasta aproximadamente -100°C, y se añadió rápidamente una disolución de 2,6-dicloro-4-metil-5-nitropirimidina (84 mmoles) en THF (50 ml). La reacción se mantuvo a aproximadamente -100°C durante 1 hora y después se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se filtró, y el sólido aislado se lavó con etanol. El filtrado se puede concentrar y cristalizar para obtener compuesto adicional.

25 Etapa B: 4-(4-(4-Bromo-2,6-dimetilfeniltio)-6-metil-5-nitropirimidin-2-ilamino)benzonitrilo

30 Una mezcla de 4-(4-bromo-1,6-dimetilfeniltio)-2-cloro-6-metil-5-nitropirimidina (59 mmoles), 4-aminobenzonitrilo (65 mmoles) y piridina (59 mmoles) en THF (300 ml) se calentó hasta 80°C durante 10 horas. La mezcla de reacción se disolvió en metanol, se lavó con salmuera, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró hasta sequedad. El sólido se lavó con una mezcla de hexano:acetato de etilo (80:20) antes de filtrar. Después de filtrar, el sólido se lavó nuevamente con metanol. El filtrado se puede concentrar, y se pueden llevar a cabo rondas de precipitación adicionales siguiendo el mismo procedimiento, hasta que se recupera todo el producto. Los sólidos combinados se recrystalaron en acetona.

35 Etapa C: 4-(4-(4-Bromo-2,6-dimetilfeniltio)-6-((E)-2-(dimetilamino)vinil)-5-nitropirimidin-2-ilamino)benzonitrilo

40 A una mezcla de 4-(4-(4-bromo-2,6-dimetilfeniltio)-6-metil-5-nitropirimidin-2-ilamino)benzonitrilo (50 mmoles) en DMF (300 ml) se añadió terc-butoxibis(dimetilamino)metano (60 mmoles) durante 15 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La DMF se eliminó parcialmente. El residuo se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), y se concentraron hasta sequedad para dar el producto deseado, que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

adicional.

Etapa D: 4-(4-Bromo-2,6-dimetilfeniltio)-6-((E)-2-(dimetilamino)vinil)-5-nitropirimidin-2-il-4-cianofenilcarbamato de *tert*-butilo

5 A una mezcla de 4-(4-(4-bromo-2,6-dimetilfeniltio)-6-((E)-2-(dimetilamino)vinil)-5-nitropirimidin-2-ilamino)benzonitrilo (46 mmoles), carbonato potásico (64 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (5 mmoles) en diclorometano (300 ml) se añadió una disolución de Boc₂O (51 mmoles) en DCM (100 ml) durante 30 minutos. La mezcla se agitó durante 3 horas a la temperatura ambiente, se lavó con salmuera, y se extrajo con diclorometano (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron hasta sequedad para producir el compuesto del título, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa E: 4-(4-Bromo-2,6-dimetilfeniltio)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il-4-cianofenilcarbamato de *tert*-butilo

15 Una disolución de Na₂S₂O₄ (230 mmoles) en agua (100 ml) se añadió a una disolución de 4-(4-bromo-2,6-dimetilfeniltio)-6-((E)-2-(dimetilamino)vinil)-5-nitropirimidin-2-il-4-cianofenilcarbamato de *tert*-butilo (46 mmoles) en THF (300 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 días, y después se concentró. El residuo se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró, y el producto se obtuvo mediante cristalización en una mezcla de agua y metanol.

Etapa F: 4-(4-Bromo-2,6-dimetilfeniltio)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il-4-cianofenilcarbamato de *tert*-butilo

20 A una mezcla fría de 4-(4-bromo-2,6-dimetilfeniltio)-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il(4-cianofenil)carbamato de *tert*-butilo (1,5 mmoles) en THF (5 ml) a -78°C se añadió una disolución de LiHMDS (2 mmoles). La mezcla se calentó hasta 0°C durante 2 horas y después se enfrió hasta -78°C. Se añadió yodometano (6 mmoles), y la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente durante 2 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. La mezcla se lavó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron hasta sequedad. El material bruto se purificó mediante cromatografía sobre sílice.

Etapa G: 4-(2,6-Dimetil-4-(piridin-4-il)feniltio)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il-4-cianofenilcarbamato de *tert*-butilo

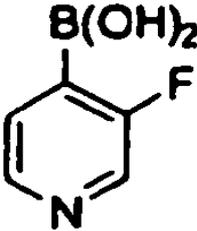
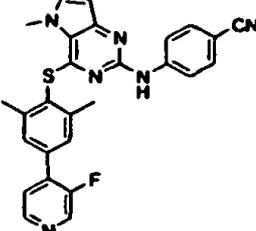
35 Se combinó 4-(4-bromo-2,6-dimetilfeniltio)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il(4-cianofenil)carbamato de *tert*-butilo (0,729 mmoles) con ácido piridin-4-borónico (1,46 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,0729 mmoles) en un vial de dos dracmas. El vial se cerró herméticamente y se inundó con argón. Se inyectaron THF desgasificado (5,0 ml) y Na₂CO₃ acuoso (2 M, 1,5 ml, 3,0 mmoles), y la mezcla se agitó en un agitador a 80°C durante 10 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con Na₂CO₃ acuoso (0,5 M, x 2). La capa orgánica se recogió, se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía (SiO₂, hexanos/EtOAc 1:4).

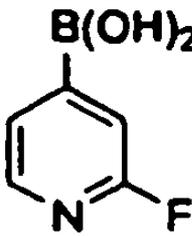
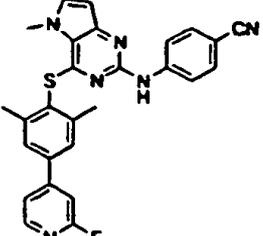
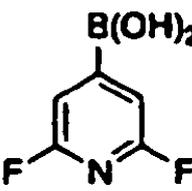
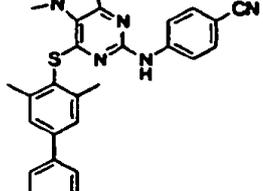
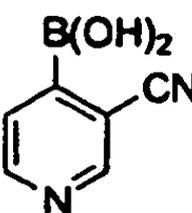
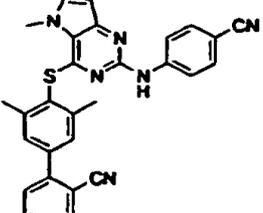
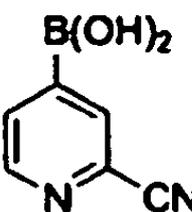
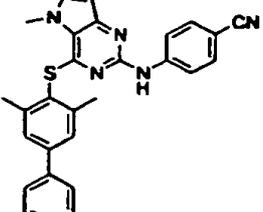
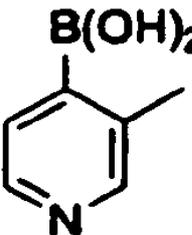
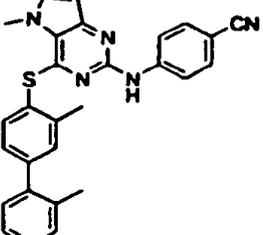
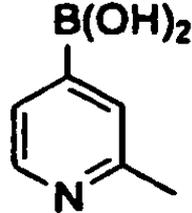
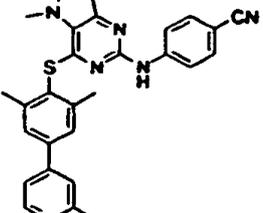
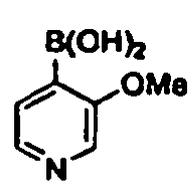
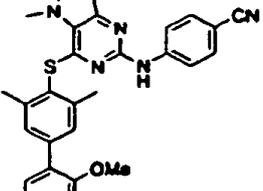
Etapa H: 4-(4-(2,6-Dimetil-4-(piridin-4-il)feniltio)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo

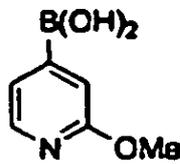
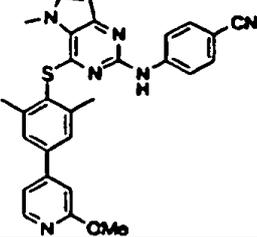
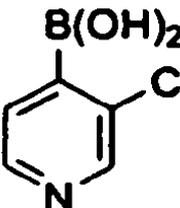
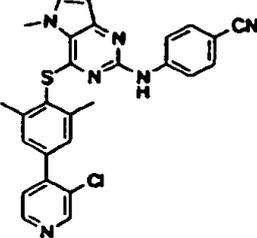
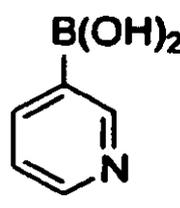
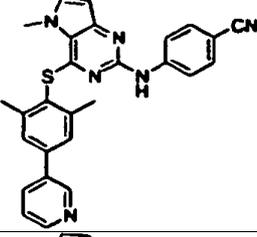
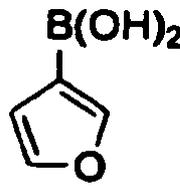
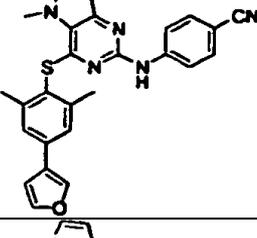
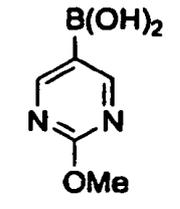
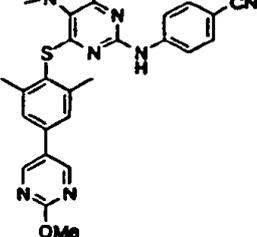
45 Se trató 4-(2,6-dimetil-4-(piridin-4-il)feniltio)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il-4-cianofenilcarbamato de *tert*-butilo con TFA (10 ml) a 25°C durante 2 h. Se eliminó el TFA, y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, y se extrajo con NaHCO₃ acuoso saturado (x2). La capa orgánica se recogió, se concentró, y el se purificó mediante cromatografía (SiO₂, hexanos/EtOAc 1:4).

Ejemplos 132-144: 4-(4-(2,6-Dimetil-4-(R^P)feniltio)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo

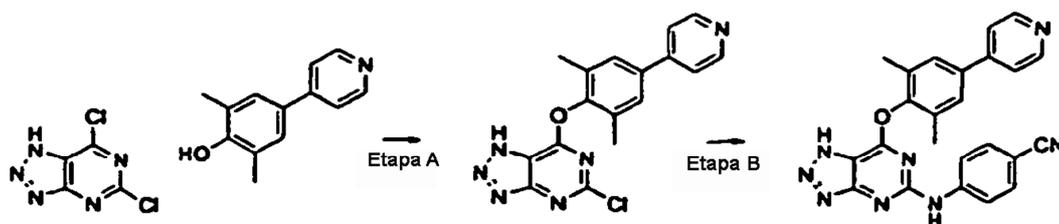
50 Los compuestos en la tabla más abajo se prepararon siguiendo los mismos procedimientos como se describen para el ejemplo 131 anterior, etapas G y H. Se acopló 4-(4-bromo-2,6-dimetilfeniltio)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il(4-cianofenil)carbamato de *tert*-butilo con el derivado de ácido borónico apropiado, para producir los compuestos finales indicados.

Ej.	Nombre de compuesto	Material de partida ácido borónico	Estructura
132	4-(4-(4-(3-fluoropiridin-4-il)-2,6-dimetilfeniltio)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo		

Ej.	Nombre de compuesto	Material de partida ácido borónico	Estructura
133	4-(4-(4-(2-fluoropiridin-4-il)-2,6-dimetilfeniltio)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo	 <p>$B(OH)_2$</p>	
134	4-(4-(4-(2,6-difluoropiridin-4-il)-2,6-dimetilfeniltio)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo	 <p>$B(OH)_2$</p>	
135	4-(4-((2-(4-cianofenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-il)sulfanil)-3,5-dimetilfenil)piridin-3-carbonitrilo	 <p>$B(OH)_2$</p>	
136	4-(4-((2-(4-cianofenilamino)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-il)sulfanil)-3,5-dimetilfenil)piridin-2-carbonitrilo	 <p>$B(OH)_2$</p>	
137	4-(4-(2-metil-4-(3-metilpiridin-4-il)feniltio)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo	 <p>$B(OH)_2$</p>	
138	4-(4-(2,6-dimetil-4-(2-metilpiridin-4-il)feniltio)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo	 <p>$B(OH)_2$</p>	
139	4-(4-(4-(3-metoxipiridin-4-il)-2,6-dimetilfeniltio)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo	 <p>$B(OH)_2$</p>	

Ej.	Nombre de compuesto	Material de partida ácido borónico	Estructura
140	4-(4-(4-(2-metoxipiridin-4-il)-2,6-dimetilfeniltio)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo		
141	4-(4-(4-(3-cloropiridin-4-il)-2,6-dimetilfeniltio)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo		
142	4-(4-(2,6-dimetil-4-(piridin-3-il)feniltio)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo		
143	4-(4-(4-(furan-3-il)-2,6-dimetilfeniltio)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo		
144	4-(4-(4-(2-metoxipirimidin-5-il)-2,6-dimetilfeniltio)-5-metil-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo		

Ejemplo 145: 4-(7-(2,6-Dimetil-4-(piridin-4-il)fenoxi)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)benzonitrilo



5

Etapa A: 7-(2,6-Dimetil-4-(piridin-4-il)fenoxi)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina

10

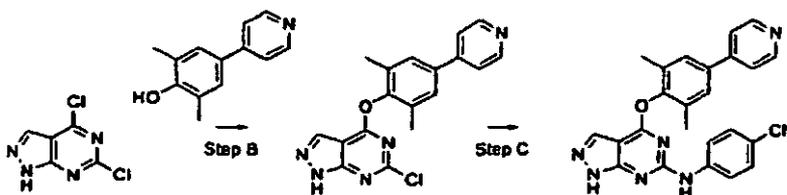
Se añadió hidruro de sodio (1,2 eq.) a 2,6-dimetil-4-(piridin-4-il)fenol (preparado según procedimientos bibliográficos, véase Combellas et al., Tetrahedron Letters, 1992, 33, 4923) (1,2 eq.) en 1-metil-2-pirridona (2 ml/mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min., y se añadió una disolución de 5,7-dicloro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (véase Helvetica Chimica Acta, 1951, 34, 835) (1 eq.) en 1-metil-2-pirridona (1 ml/mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 100°C durante 16 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se

vertió en agua con hielo, y se extrajo con CHCl_3 (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se concentraron hasta sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice.

5 Etapa B: 4-(7-(2,6-Dimetil-4-(piridin-4-il)fenoxi)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamino)benzonitrilo

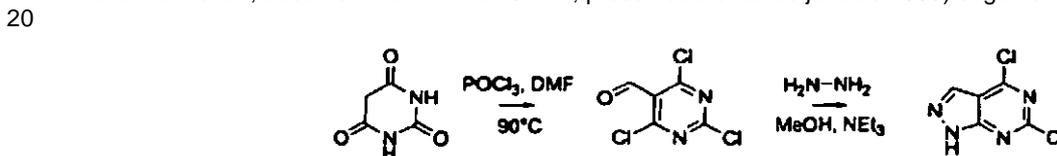
Se añadió ácido trifluoroacético (8 eq.) a una suspensión de 7-(2,6-dimetil-4-(piridin-4-il)fenoxi)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (1 eq.) y 4-aminobenzonitrilo (4 eq.) en 2,2,2-trifluoroetanol (1 ml/0,1 mmoles) en un tubo herméticamente cerrado. La mezcla resultante se calentó a 90°C durante 3 días. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice.

Ejemplo 146: 4-(4-(2,6-Dimetil-4-(piridin-4-il)fenoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)benzonitrilo



15 Etapa A: 4,6-Dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

4,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina se puede preparar según los procedimientos previamente descritos (véase Takamuro et al., documento EP 1 772 454 A1, presentado el 22 de julio de 2005) según el esquema a continuación:



25 Etapa B: 4-(2,6-Dimetil-4-(piridin-4-il)fenoxi)-6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

Se añadió hidruro de sodio (1,2 eq.) a 2,6-dimetil-4-(piridin-4-il)fenol (preparado según procedimientos bibliográficos, véase Combellas et al., Tetrahedron Letters, 1992, 33, 4923) (1,2 eq.) en 1-metil-2-pirridona (2 ml/mmoles) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 30 min., y se añadió una disolución de 4,6-dicloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (1 eq.) en 1-metil-2-pirridona (1 ml/mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 100°C durante 16 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua con hielo y se extrajo con CHCl_3 (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se concentraron hasta sequedad y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice.

30 Etapa C: 4-(4-(2,6-dimetil-4-(piridin-4-il)fenoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)benzonitrilo

Se añadió ácido trifluoroacético (8 eq.) a una suspensión de 7-(2,6-dimetil-4-(piridin-4-il)fenoxi)-5-cloro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (1 eq.) y 4-aminobenzonitrilo (4 eq.) en 2,2,2-trifluoroetanol (1 ml/0,1 mmoles) en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla resultante se calentó a 90°C durante 3 días. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice.

40 II. Actividad biológica

Ejemplo 51: Generación de datos de IC_{50} (Ensayo de enzima de RT de VIH-1)

La actividad de RT polimerasa se determinó midiendo la incorporación de dNTPs radiomarcados en un molde de ADN con saltos. Los ensayos de inhibición de RT se llevaron a cabo en placas de 96 pocillos con compuestos diluidos en serie 1:4. Cada reacción (25 μl) contenía 1 nM de RT, 25 $\mu\text{g/ml}$ de ADN de timo de ternera activado, 10 μM de cada uno de dCTP, dGTP, y dTTP, 0,25 μM de $[\alpha\text{-}^{33}\text{P}]\text{dATP}$ (0,25 μCi), 50 mM de Tris-HCl, pH 7,5, 10% de glicerol, 2 mM de DTT, 100 $\mu\text{g/ml}$ de BSA, y 5 mM de MgCl_2 . Las reacciones transcurrieron durante 2,5 h a temperatura ambiente, y se detuvieron por adición de 25 μl de TCA al 20%. Las mezclas paralizadas se filtraron sobre placas de filtro de fibra de vidrio (UniFilter®-90, GF/B) y se secaron. Cada pocillo en las placas de filtro se contó en 40 μl de fluido de centelleo MicroScint O en un contador de centelleos de microplacas TopCount. La IC_{50} se determinó ajustando los datos de velocidad relativa a la curva de respuesta frente a la dosis,

$$\% \text{ de inhibición} = 100 (1 - v_i/v_0) = [I]/([I] + IC50)$$

en la que v_i es la velocidad de reacción en presencia de inhibidor y v_0 es la velocidad de reacción en ausencia de inhibidor. Se llevó a cabo un ajuste de curva no lineal usando el software GraphPad Prism 4.

5

Ejemplo 52: Generación de datos de E₅₀

Los compuestos se identificaron en busca de la actividad inhibitoria frente al virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) usando un ensayo a base de células que usa VIH-1 que expresa luciferasa de luciérnaga como gen informador, y se pseudotiparon con la glucoproteína de cubierta del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G). Los procedimientos experimentales fueron esencialmente como se publicaron previamente (véanse Connor et al., Journal of Virology, 1996, 70, 5306-5311: Characterization of the functional properties of env genes from longterm survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection, y Popik et al., Journal of Virology, 2002, 76, 4709-4722: Human immunodeficiency virus type 1 uses lipid raft-co-localized CD4 and chemokine receptors for productive entry into CD4+ T cells). Se debería apreciar particularmente que algunos de los virus contienen mutaciones introducidas mediante mutagénesis por PCR en el gen de RT, tales como K103N, L100I, Y188L e Y181C, que hacen al virus muy resistente a fármacos actuales contra el VIH-1 de tipo inhibidores no nucleosídicos de RT. Los lotes de virus se generaron mediante cotransfección de ADN plasmídico que codifica VSV-G con el vector pNLA-3Env(-)Luc(+) en células 293T. Sesenta y cuatro horas después de la transfección, el medio que contiene los virus se recogió mediante centrifugación y se almacenó congelado a -80°C.

10

15

20

25

Se infectaron células HeLa con el virus pseudotipado con VSV-G en presencia de compuestos identificadores en un formato de placa de microtitulación de 384 pocillos o 96 pocillos. Cuarenta y ocho horas después de la infección inicial, se añadió Reactivo de Ensayo de Luciferasa (Promega) a las células, y se determinó la actividad de luciferasa usando un luminómetro LJL Analyst. Puesto que el gen de luciferasa es portado en el genoma vírico, su nivel de expresión refleja el nivel de replicación del virus en presencia de un compuesto.

30

35

Para evaluar la actividad de los compuestos frente a VIH-1 de tipo salvaje, se modificó la estirpe celular HeLa-JC53 que expresa niveles elevados de CD4 y CCR5 mediante aislamiento de una estirpe celular estable que expresa luciferasa bajo el control del promotor de VIH-1 (repetición terminal larga, es decir, LTR). La infección por VIH-1 de esta estirpe celular estimula la transcripción de luciferasa a partir del promotor de VIH-1, y el nivel de expresión del gen de luciferasa es proporcional al nivel de replicación vírica. Los procedimientos para la infección vírica, el ensayo de los compuestos y la determinación de la actividad de luciferasa fueron los mismos que para el VIH-1 pseudotipado con VSV-G.

40

Para evaluar la citotoxicidad se han usado dos enfoques. El primero emplea otra estirpe celular HeLa-JC53 modificada que expresa constitutivamente niveles elevados de luciferasa sin infección vírica. El nivel de expresión de luciferasa en estas células sirvió como indicador para la replicación celular en presencia de los compuestos. Los procedimientos para el ensayo de los compuestos y la determinación de la actividad de luciferasa fueron los mismos que para los ensayos de infección vírica. El otro ensayo de toxicidad utilizó células HeLa-JC53 y un kit de ensayo de viabilidad celular comercialmente disponible (Promega) que mide los niveles de ATP en las células.

45

Ejemplo 53: Datos biológicos para los compuestos seleccionados

Los compuestos seleccionados preparados como se describe anteriormente se evaluaron según los procedimientos biológicos descritos en la presente memoria, y los resultados se dan en la tabla a continuación. Los resultados se dan a continuación como valores de EC₅₀ (nM).

50

Leyenda de la tabla: A es < 1 nM; B es 1 nM – 10 nM; C es > 10 nM.

Un blanco indica que el compuesto no se ensayó.

Ej nº	EC50				
	Tipo salvaje	mutante			
		K103N	K103N-L100I	K103N-Y181C	Y188L
1	B	A	B	B	B
2	B	B	B	B	C
3	B	B	B	C	C
4	B		C		
5	A	A	A	B	c
6	B	B	B	C	C
7	B	B	B	B	C
8	B	C	C	C	C
9	B		B		
10	C		C		

ES 2 389 752 T3

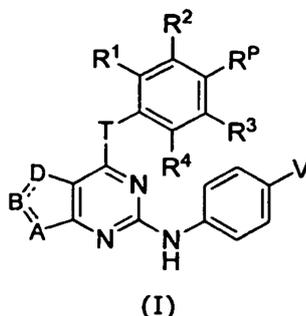
Ej nº	EC50				
	Tipo salvaje	mutante			
		K103N	K103N-L1001	K103N-Y181C	Y188L
11	A		A		
12	B		C		
13	B		C		
14	A		B		
15					
16	B	C	C	C	C
17	B	B	B	C	C
18	B		B		
19	A		B		
20	A		B		
21	B		C		
22	B		C		
23	A		C		
24	A	B	B	C	B
25	A		A		
26	B		B		
27	A		C		
28			C		
29	A	A	B	B	B
30	A		A		
31	A		A		
32	B		C		
33	c		C		
34	B		B		
35	B		B		
36	B		C		
37	B		C		
38	B		B		
39	C		c		
40	B		C		
41	B		C		
42	B		C		
43	B		C		
44	B		B		
45	A	B	B	B	B
46	B	B	C	B	C
47	B		C		
48	B		B		
49	B		C		
50	B	B	B	B	C
51	B		C		
52	A		B		
53	B	B	B	B	c
54	A		C		
55	B		B		
56	B		B		
57	A		B		
58	B		B		
59	B		C		
60	B		C		
61	B	B	B	C	B
62	B		C		
63	A		B		
64	A		A		
65	A		c		
66	A		B		
67	A		C		
68	A		C		
69	B		C		
70			B		

ES 2 389 752 T3

Ej nº	EC50				
	Tipo salvaje	mutante			
		K103N	K103N-L1001	K103N-Y181C	Y188L
71			C		
72	B		A		
73	C		C		
74	C		C		
75	A		B		
76	B		C		
77	B		C		
78	B	B	B	B	B
79	B		B		
80	B		B		
81	B		C		
82	C				
83	C				
84	B		B		
85	B		C		
86	C		C		
87	B		C		
88	B		B		
89	B		C		
90	B		C		
91	C		C		
92	C		C		
93	C				
94	B		B		
95	C		C		
96					
97					
98	A		C		
99	B		C		
100	B		C		
101	C		C		
102	A		C		
103	B		C		
104	B		B		
105	C		C		
106	C		C		
107	B		B		
108	B		B		
109	A		B		
110	C		C		
111	B	B	B	C	C
112	A		B		
113	A		B		
114	A		C		
115	A		A		
116	A		B		
117	A		B		
118	B		B		
119	A		C		
120	C		C		
121	C				
122	C				
123	B	B	C	C	B
124	B		C		
125	B		B		
126	B				
127	C		C		
128	B		C		
129	B		C		
130	B		C		

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I) o una sal, un solvato, un polimorfo, un éster o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo:



en la que

10 ---- representa un doble enlace entre A y B o B y D;

A es -N=, -NZ- o -CZ=;

B es -CY= o -N=;

D es -N=, -NW- o -CW=;

15

con la condición de que al menos uno de A y D sea -N= o NZ o NW; y en la que

20 W, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente de entre H, F, Cl, Br, alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, O-alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, O-cicloalquilo de C₃-C₆, fenilo o bencilo, en la que el alquilo, alqueno, cicloalquilo, fenilo y el resto fenilo del grupo bencilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de entre F, Cl, Br, I, OH, CF₃, alquilo de C₁-C₃ y O-alquilo de C₁-C₃;

V es H, F, Cl, CN, CF₃, SO₂CH₃, SO₂NH₂, SO₂NHCH₃, NH₂, NH(alquilo de C₁-C₆) o N(alquilo de C₁-C₆)₂;

25 T es NH, O o S;

R^P es arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; y

30 R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de entre H, F, Cl, Br, I, CFH₂, CF₂H, CF₃, CN, CH=CHCN, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, NH₂, NHR', NR'R'', OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'', SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR', S(O)₂NR'R'', arilo, heterociclilo, heteroarilo; en los que

35 R' es metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopropilmetilo;

R'' es metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopropilmetilo; o

40 R' y R'', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; y

45 los restos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de entre F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CF₃, y O-alquilo de C₁-C₃.

2. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que

50 V es CN; y
T es O.

4. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 3, en el que

55 R¹ y R⁴ se seleccionan independientemente de entre Cl, metilo, etilo, *n*-propilo e *i*-propilo; y

R² y R³ son H.

5. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 4, en el que W, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente de entre H, F, Cl, Br, alquilo de C₁-C₆ o alquilo de C₁-C₆ sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de entre F, Cl, Br, I, OH, CF₃.

6. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 5, en el que Z es H, metilo o etilo; y W es H, F, Cl o metilo.

7. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^P es arilo o arilo sustituido, o heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, tal como fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

8. Compuesto según la reivindicación 7, en el que R^P es piridilo sustituido o fenilo sustituido.

9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que R^P es piridilo sustituido o fenilo sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de entre

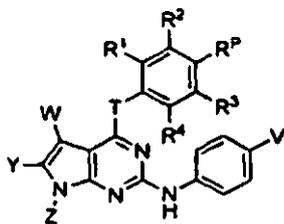
F, Cl, Br, I, C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'', SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR', S(O)₂NR'R''; en los que

R' es metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopropilometilo; y

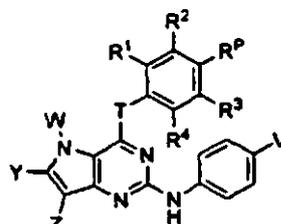
R'' es metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopropilometilo; o

R' y R'', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido.

10. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (ID-3) o (IE-3), o una sal, un solvato, un polimorfo, un éster, o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo:



(ID-3)



(IE-3)

11. Compuesto según la reivindicación 10, en el que

Y es H;
V es CN; y
T es O.

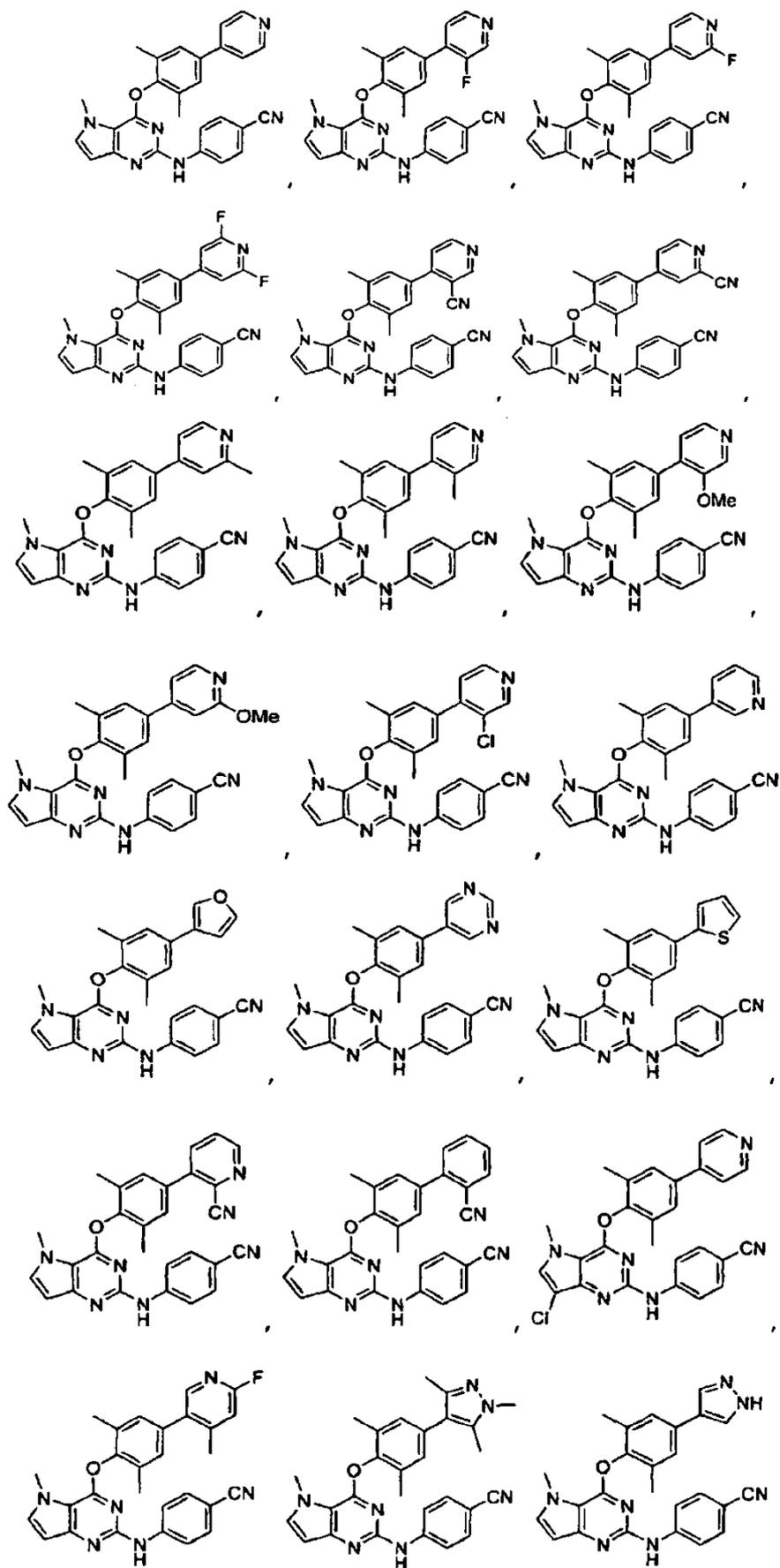
12. Compuesto según las reivindicaciones 10 o 11, en el que

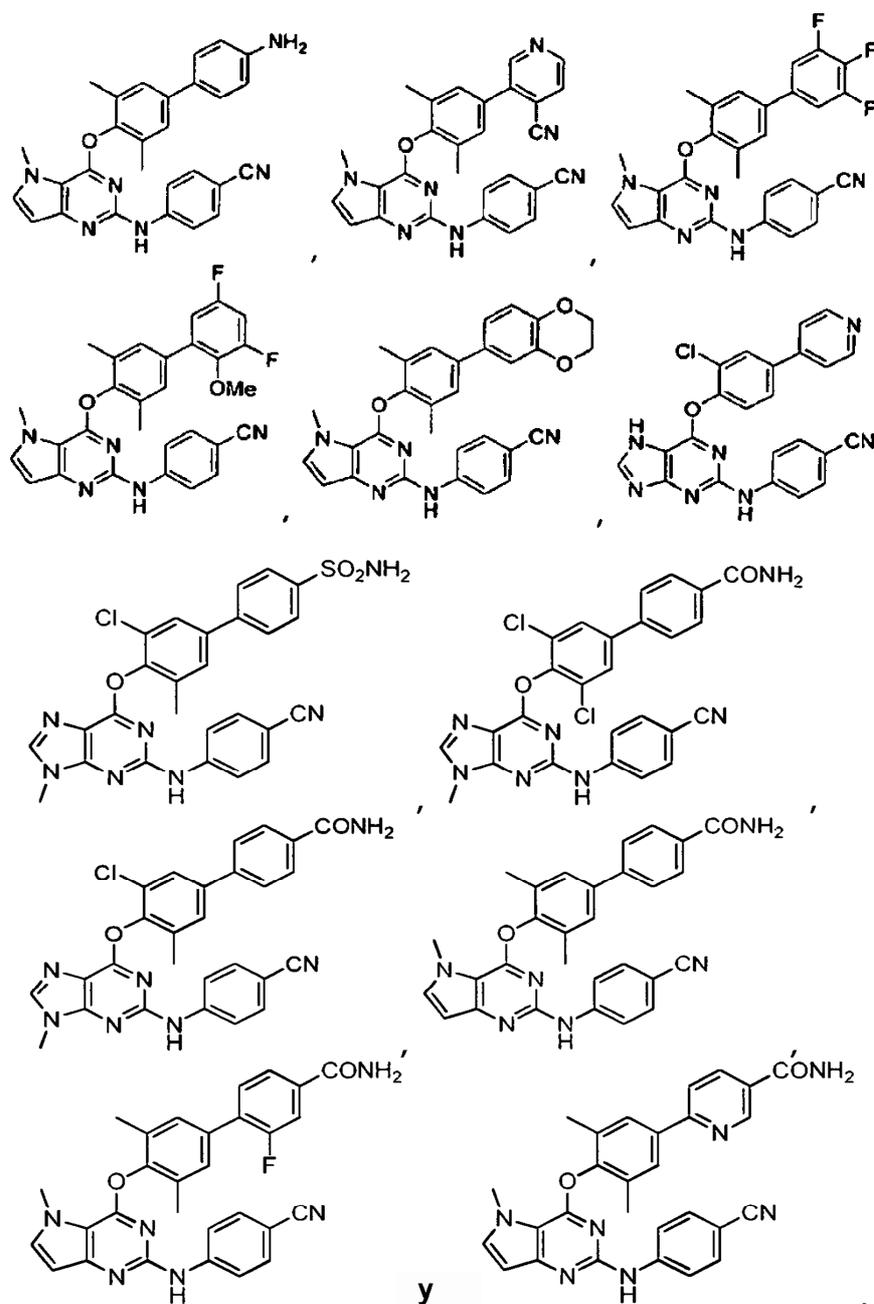
R¹ y R⁴ se seleccionan independientemente de entre Cl, metilo, etilo, *n*-propilo e *i*-propilo; y
R² y R³ son H.

13. Compuesto según las reivindicaciones 10, 11 o 12, en el que W, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente de entre H, F, Cl, Br, alquilo de C₁-C₆ o alquilo de C₁-C₆ sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de entre F, Cl, Br, I, OH, CF₃.

14. Compuesto según las reivindicaciones 10, 11, 12 o 13, en el que R^P es piridilo sustituido o fenilo sustituido.

15. Compuesto según las reivindicaciones 1 o 2, seleccionado de entre:





5 16. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para el mismo.

17. Composición farmacéutica según la reivindicación 16, que comprende además un segundo agente terapéutico.

10 18. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 15 o composición según la reivindicación 16, opcionalmente junto con un segundo fármaco anti-VIH o anti-SIDA, para prevenir una infección por virus de inmunodeficiencia (VIH), para tratar una infección por VIH, para tratar un complejo relacionado con el SIDA (CRS), para la profilaxis de CRS, para retrasar el comienzo de CRS, para tratar el SIDA, para la profilaxis del SIDA o para retrasar el comienzo del SIDA en un individuo que lo necesite.