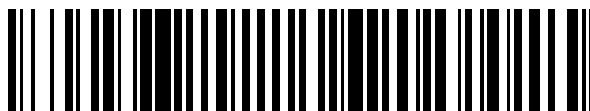


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 322**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/4741 (2006.01)

A61K 31/538 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2008 E 08850892 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013 EP 2220095**

54 Título: **Inhibidores de la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana**

30 Prioridad:

15.11.2007 US 988342 P

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

30.04.2013

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Driv
Foster City, CA 94404 , US

72 Inventor/es:

CARSON, REBEKAH J.;
FADER, LEE;
KAWAI, STEPHEN;
LANDRY, SERGE;
TSANTRIZOS, YOULA S.;
BROCHU, CHRISTIAN;
MORIN, SÉBASTIEN;
PARISIEN, MATHIEU y
SIMONEAU, BRUNO

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 402 322 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 replicación del virus de la inmunodeficiencia humana.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos, composiciones y procedimientos para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En particular, la presente invención proporciona nuevos inhibidores de la replicación del VIH, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y procedimientos para el uso de estos compuestos en el tratamiento de la infección por VIH. Más específicamente, la presente invención proporciona nuevos inhibidores de la enzima integrasa del VIH, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y procedimientos para el uso de estos compuestos para reducir la replicación del VIH y en el tratamiento de la infección por VIH.

Antecedentes de la invención

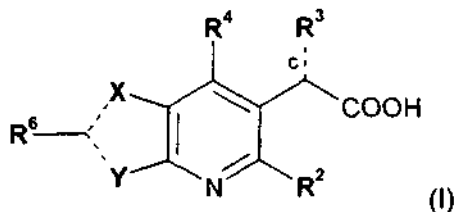
15 El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) está causado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), particularmente por la cepa VIH-1. Las terapias aprobadas más recientemente para la infección por VIH se dirigen a las enzimas virales transcriptasa inversa y proteasa. Existe adicionalmente un fármaco aprobado dirigido a gp41 para inhibir la entrada viral y un fármaco aprobado dirigido a la enzima integrasa. Dentro de las clases de los inhibidores de la proteasa y de los inhibidores de la transcriptasa inversa, la resistencia del VIH a los fármacos existentes es un problema. Por lo tanto, es importante descubrir y desarrollar nuevos compuestos antiretrovirales.

El documento de Patente CA 2.626.956 desvela derivados policíclicos de carbamoilpirridona que tienen actividad inhibitoria de la integrasa del VIH. Son por lo tanto útiles para el tratamiento de infecciones por VIH.

Sumario de la invención

20 La presente invención proporciona una nueva serie de compuestos que tienen actividad inhibitoria frente a la replicación del VIH. Además, los compuestos representativos de la invención tienen actividad como inhibidores en un ensayo de replicación de VIH basado en células. Los compuestos de la presente invención tienen afinidad por la enzima integrasa del VIH. Por lo tanto, los compuestos de la invención se pueden usar para inhibir la actividad de la integrasa del VIH y se pueden usar para reducir la replicación del VIH. Se presentan objetivos adicionales de la presente invención para el experto en la materia a partir de la siguiente descripción y de los ejemplos.

Un aspecto de la invención proporciona un isómero, racemato, enantiómero o diastereómero de un compuesto de fórmula (I):



30 en la que

----- representa un enlace sencillo o doble;

X es S o CR⁵;

Y es S o CR⁷;

en la que uno de **X** o **Y** es S;

35 **R²**, **R⁵**, **R⁶** y **R⁷** está cada uno de ellos seleccionado independientemente entre:

a) halo;

40 b) **R⁸**, -C(=O)-**R⁸**, -C(=O)-O-**R⁸**, -O-**R⁸**, -S-**R⁸**, SO-**R⁸**, -SO₂-**R⁸**, -alquileo (C₁₋₆)-**R⁸**, -alquileo (C₁₋₆)-C(=O)-**R⁸**, -alquileo (C₁₋₆)-C(=O)-O-**R⁸**, -alquileo (C₁₋₆)-SO-**R⁸** o -alquileo (C₁₋₆)-SO₂-**R⁸**, -alquileo (C₁₋₆)-O-**R⁸** o -alquileo (C₁₋₆)-S-**R⁸**; en los que **R⁸** en cada ejemplo está seleccionado independientemente entre H, alquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), alquino (C₂₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo y **Het**;

y

en los que cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre:

45 i) halo, oxo, tioxo, alqueno (C₂₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquilo (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆)-, -OH, -Oalquilo (C₁₋₆), -Ohaloalquilo (C₁₋₆), -SH, -Salquilo (C₁₋₆), -SOalquilo (C₁₋₆), -SO₂alquilo (C₁₋₆), -NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆) y -N(alquilo (C₁₋₆))₂;

ii) alquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido con -OH, -O-haloalquilo (C₁₋₆), u -O-alquilo (C₁₋₆); y

iii) arilo o **Het**, en los que cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con halo o alquilo (C₁₋₆); y

c) -N(R⁹)R¹⁰, -C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -SO₂-N(R⁹)R¹⁰, -alquileo (C₁₋₆)-N(R⁹)R¹⁰, -alquileo (C₁₋₆)-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -alquileo (C₁₋₆)-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, o -alquileo (C₁₋₆)-SO₂-N(R⁹)R¹⁰ en los que

5 R⁹ en cada ejemplo está seleccionado independientemente entre H, alquilo (C₁₋₆) y cicloalquilo (C₃₋₇); y R¹⁰ en cada ejemplo está seleccionado independientemente entre R⁸, -alquileo (C₁₋₆)-R⁸, -SO₂-R⁸, -C(=O)-R⁸, -C(=O)OR⁸ y -C(=O)N(R⁹)R⁸; en los que R⁸ y R⁹ son como se han definido anteriormente;

10 R³ es alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), alquino (C₂₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆)-, aril-alquilo (C₁₋₆)-, **Het**-alquilo (C₁₋₆)- o -W-R³¹, y el enlace **c** es un enlace sencillo; o R³ es alquilideno (C₁₋₆) y el enlace **c** es un doble enlace; en el que **W** es O o S y R³¹ es alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), alquino (C₂₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, cicloalquilo (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆)-, aril-alquilo (C₁₋₆)- o **Het**-alquilo (C₁₋₆)-;

15 en el que cada uno de los alquilideno (C₁₋₆), alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), alquino (C₂₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆)-, aril-alquilo (C₁₋₆)-, **Het**-alquilo (C₁₋₆)- y -W-R³¹ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre alquilo (C₁₋₆), halo, ciano, oxo y -Oalquilo (C₁₋₆);

20 R⁴ es arilo o **Het**, en el que cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre halo, alquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquilo (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆)-, -OH, -Oalquilo (C₁₋₆), -SH, -Salquilo (C₁₋₆), -NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆) y -N(alquilo (C₁₋₆))₂; en los que el alquilo (C₁₋₆) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, -Oalquilo (C₁₋₆), ciano u oxo; y

25 en el que **Het** es un heterociclo saturado, insaturado o aromático de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos cada uno de ellos seleccionado independientemente entre O, N y S, o un heteropolíciclo saturado, insaturado o aromático de 7 a 14 miembros que tiene dondequiera que sea posible de 1 a 5 heteroátomos, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre O, N y S; en los que cada heteroátomo de N puede, independientemente y donde sea posible, existir en un estado oxidado de modo que esté unido además a un átomo de oxígeno para formar un grupo N-óxido y en los que cada heteroátomo de S puede, independientemente y donde sea posible, existir en un estado oxidado de modo que esté unido además a uno o dos átomos de oxígeno para formar los grupos SO o SO₂;

30 o una sal o el éster de metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, 1,1-dimetiletilo, butilo, metoximetilo, acetoximetilo, bencilo, fenoximetilo, o fenilo del mismo.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster del mismo, como un medicamento.

35 Otro aspecto más de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster del mismo; y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con una realización de este aspecto, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende adicionalmente al menos un agente antiviral distinto.

40 La invención también proporciona el uso de una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente en el presente documento para el tratamiento de una infección por VIH en un mamífero que tiene o con riesgo de tener la infección.

45 Un aspecto adicional de la invención involucra un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una infección por VIH en un mamífero que tiene o con riesgo de tener la infección, comprendiendo el procedimiento administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable o un éster del mismo, o una composición del mismo como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

50 Otro aspecto de la invención involucra un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento de una infección por VIH en un mamífero que tiene o con riesgo de tener la infección, comprendiendo el procedimiento administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster del mismo, y al menos un agente antiviral distinto; o una composición de los mismos.

También dentro del ámbito de la presente invención está el uso de un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o de una sal farmacéuticamente aceptable o de un éster del mismo, para el tratamiento de una infección por VIH en un mamífero que tiene o con riesgo de tener la infección.

55 Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento, o de una sal farmacéuticamente aceptable o de un éster del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección por VIH en un mamífero que tiene o con riesgo de tener la

infección.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un artículo de fabricación que comprende una composición eficaz para el tratamiento de una infección por VIH; y material de embalaje que comprende una etiqueta que indica que la composición se puede usar para el tratamiento de una infección por VIH; en el que la composición comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster del mismo.

Todavía otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento de inhibición de la replicación del VIH que comprende exponer el virus a una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I), o de una sal o éster del mismo, en condiciones en las que se inhiba la replicación del VIH.

Además se incluye en el ámbito de la invención el uso de un compuesto de fórmula (I) para inhibir la actividad de la enzima integrasa del VIH.

Además se incluyen en el ámbito de la invención el uso de un compuesto de fórmula (I), o de una sal o éster del mismo, para inhibir la replicación del VIH.

Descripción detallada de la invención

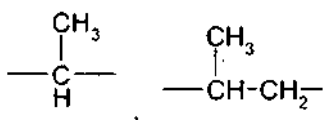
15 Definiciones

Como se usa en el presente documento, se aplican las siguientes definiciones a menos que se indique otra cosa:

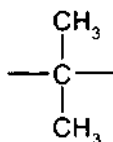
El término "sustituyente", como se usa en el presente documento y a menos que se especifique otra cosa, pretende indicar un átomo, radical o grupo que puede estar unido a un átomo de carbono, a un heteroátomo o a cualquier otro átomo que pueda formar parte de una molécula o de un fragmento de la misma, que de otra manera estaría unido a al menos un átomo de hidrógeno. Los sustituyentes contemplados en el contexto de una molécula específica o de un fragmento de la misma son los que dan lugar a compuestos químicamente estables, tal como reconocería un experto en la materia.

El término "alquilo (C_{1-n})", como se usa en el presente documento, en el que n es un número entero, solo o en combinación con otro radical, pretende indicar radicales alquilo de cadena acíclica, lineal o ramificada que contienen de 1 a n átomos de carbono. "Alquilo (C₁₋₆)" incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo (*n*-propilo), butilo (*n*-butilo), 1-metiletilo (*iso*-propilo), 1-metil-propilo (*sec*-butilo), 2-metilpropilo (*iso*-butilo), 1,1-dimetiletilo (*terc*-butilo), pentilo y hexilo. La abreviatura Me representa un grupo metilo; Et representa un grupo etilo, Pr representa un grupo propilo, *i*Pr representa un grupo 1-metiletilo, Bu representa un grupo butilo y *t*Bu representa un grupo 1,1-dimetiletilo.

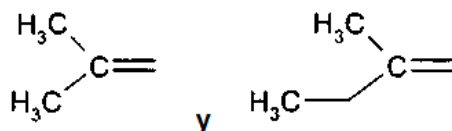
El término "alquileno (C_{1-n})", como se usa en el presente documento, en el que n es un número entero, solo o en combinación con otro radical, pretende indicar radicales alquilo divalentes de cadena acíclica, lineal o ramificada que contienen de 1 a n átomos de carbono. "Alquileno (C₁₋₆)" incluye, pero no se limita a, -CH₂-, -CH₂CH₂-,



y



El término "alquilideno (C_{1-n})", como se usa en el presente documento, en el que n es un número entero, solo o en combinación con otro radical, pretende indicar radicales alquilo de cadena acíclica, lineal o ramificada que contienen de 1 a n átomos de carbono que están unidos a una molécula o a un fragmento de la misma, como sustituyente de la misma, mediante un doble enlace. "Alquilideno (C₁₋₆)" incluye, pero no se limita a, grupos CH₂=, CH₃CH=, CH₃CH₂CH=,



40

A menos que se especifique otra cosa, el término "alquilideno (C_{2-n})" se entiende que incluye estereoisómeros individuales cuando sea posible, que incluyen pero no se limitan a isómeros (E) y (Z), y las mezclas de los mismos. Cuando un grupo alquilideno (C_{2-n}) está sustituido, se entiende que está sustituido en cualquier átomo de carbono del mismo que de lo contrario tendría un átomo de hidrógeno, a menos que se especifique otra cosa, de modo que tal sustitución daría lugar a un compuesto químicamente estable, tal como reconocería un experto en la materia.

El término "alquenilo (C_{2-n})", como se usa en el presente documento, en el que n es un número entero, solo o en combinación con otro radical, pretende indicar un radical insaturado, de cadena acíclica, lineal o ramificada que contiene de dos a n átomos de carbono, al menos dos de los cuales están unidos el uno con el otro mediante un doble enlace. Los ejemplos de tales radicales incluyen, pero no se limitan a, etenilo (vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo, y 1-butenilo. A menos que se especifique otra cosa, el término "alquenilo (C_{2-n})" se entiende que incluye estereoisómeros individuales cuando sea posible, que incluyen pero no se limitan a los isómeros (E) y (Z), y las mezclas de los mismos. Cuando un grupo alquenilo (C_{2-n}) está sustituido, se entiende que está sustituido en cualquier átomo de carbono del mismo que de lo contrario tendría un átomo de hidrógeno, a menos que se especifique otra cosa, de modo que tal sustitución daría lugar a un compuesto químicamente estable, tal como reconocería un experto en la materia.

El término "alquinilo (C_{2-n})", como se usa en el presente documento, en el que n es un número entero, solo o en combinación con otro radical, pretende indicar un radical insaturado, de cadena acíclica, lineal o ramificada que contiene de dos a n átomos de carbono, al menos dos de los cuales están unidos el uno con el otro mediante un triple enlace. Los ejemplos de tales radicales incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, y 1-butinilo. Cuando un grupo alquinilo (C_{2-n}) está sustituido, se entiende que está sustituido en cualquier átomo de carbono del mismo que de lo contrario tendría un átomo de hidrógeno, a menos que se especifique otra cosa, de modo que tal sustitución daría lugar a un compuesto químicamente estable, tal como reconocería un experto en la materia.

El término "cicloalquilo (C_{3-m})", como se usa en el presente documento, en el que m es un número entero, solo o en combinación con otro radical, pretende indicar un sustituyente cicloalquilo que contiene de 3 a m átomos de carbono e incluye, pero no se limita a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término "cicloalquilo (C_{3-m})-alquilo (C_{1-n})", como se usa en el presente documento, en el que n y m son ambos números enteros, solo o en combinación con otro radical, pretende indicar un radical alquilo que tiene de 1 a n átomos de carbono como se ha definido anteriormente que está sustituido con un radical cicloalquilo que contiene de 3 a m átomos de carbono como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de cicloalquilo (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6}) incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 2-ciclopropiletilo, 1-ciclobutiletilo, 2-ciclobutiletilo, 1-ciclopentiletilo, 2-ciclopentiletilo, 1-ciclohexiletilo y 2-ciclohexiletilo. Cuando un grupo cicloalquilo (C_{3-m})-alquilo (C_{1-n}) está sustituido, se entiende que los sustituyentes pueden estar unidos bien a la parte cicloalquilo o bien a la parte alquilo del mismo o a ambas, a menos que se especifique otra cosa, de modo que tal sustitución daría lugar a un compuesto químicamente estable, tal como reconocería un experto en la materia.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, pretende indicar a grupo monocíclico aromático carbocíclico que contiene 6 átomos de carbono que además puede estar condensado con un segundo grupo carbocíclico de 5 o 6 miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado. Arilo incluye, pero no se limita a, fenilo, indanilo, indenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, tetrahidronaftilo y dihidronaftilo.

El término "aril-alquilo (C_{1-n})", como se usa en el presente documento, en el que n es un número entero, solo o en combinación con otro radical, pretende indicar un radical alquilo que tiene de 1 a n átomos de carbono como se ha definido anteriormente que está sustituido con un radical arilo como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de aril-alquilo (C_{1-n}) incluyen, pero no se limitan a, fenilmetilo (bencilo), 1-feniletilo, 2-feniletilo y fenilpropilo. Cuando un grupo aril-alquilo (C_{1-n}) está sustituido, se entiende que los sustituyentes pueden estar unidos bien a la parte arilo o bien a la parte alquilo del mismo o a ambas, a menos que se especifique otra cosa, de modo que tal sustitución daría lugar a un compuesto químicamente estable, tal como reconocería un experto en la materia.

El término "carbociclo", como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, pretende indicar un compuesto cíclico, aromático o no aromático, saturado o insaturado, en el que todos los miembros del anillo son átomos de carbono. El grupo carbociclo puede contener 5 o 6 átomos de carbono y puede estar además condensado con un segundo grupo carbocíclico de 5 o 6 miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado. El carbociclo puede estar sustituido. Cuando el carbociclo está sustituido, se entiende que los sustituyentes pueden estar unidos a cualquier átomo de carbono que de lo contrario tendría un átomo de hidrógeno, a menos que se especifique otra cosa, de modo que tal sustitución daría lugar a un compuesto químicamente estable, tal como reconocería un experto en la materia.

El término "Het", como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, pretende indicar un heterociclo saturado, insaturado o aromático de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos cada uno de ellos seleccionado independientemente entre O, N y S, o un heteropoliciclo saturado, insaturado o aromático de 7 a 14 miembros que tiene dondequiera que sea posible de 1 a 5 heteroátomos, cada uno de ellos seleccionado

independientemente entre O, N y S, en el que cada heteroátomo de N puede, independientemente y donde sea posible, existir en un estado oxidado de modo que esté unido además a un átomo de oxígeno para formar un grupo N-óxido y en el que cada heteroátomo de S puede, independientemente y donde sea posible, existir en un estado oxidado de modo que esté unido además a uno o dos átomos de oxígeno para formar los grupos SO o SO₂, a menos que se especifique otra cosa. Cuando un grupo Het está sustituido, se entiende que los sustituyentes pueden estar unidos a cualquier átomo de carbono o heteroátomo del mismo que de lo contrario tendrían un átomo de hidrógeno, a menos que se especifique otra cosa, de modo que tal sustitución daría lugar a un compuesto químicamente estable, tal como reconocería un experto en la materia.

El término "Het-alquilo (C_{1-n})-" como se usa en el presente documento y a menos que se especifique otra cosa, en el que n es un número entero, solo o en combinación con otro radical, pretende indicar un radical alquilo que tiene de 1 a n átomos de carbono como se ha definido anteriormente que está sustituido con un sustituyente **Het** como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de **Het**-alquilo (C_{1-n})- incluyen, pero no se limitan a, tienilmetilo, furilmetilo, piperidiniletilo, 2-piridinilmetilo, 3-piridinilmetilo, 4-piridinilmetilo, quinolinilpropilo, y similares. Cuando un grupo **Het**-alquilo (C_{1-n})- está sustituido, se entiende que los sustituyentes pueden estar unidos bien a la parte **Het** o bien a la parte alquilo del mismo o a ambas, a menos que se especifique otra cosa, de modo que tal sustitución daría lugar a un compuesto químicamente estable, tal como reconocería un experto en la materia.

El término "heteroátomo" como se usa en el presente documento pretende indicar O, S o N.

El término "heterociclo" como se usa en el presente documento y a menos que se especifique otra cosa, solo o en combinación con otro radical, pretende indicar un heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3 a 7 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos cada uno de ellos seleccionado independientemente entre O, N y S; o un radical monovalente derivado por retirada de un átomo de hidrógeno del mismo. Los ejemplos de tales heterociclos incluyen, pero no se limitan a, azetidina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, tiazolidina, oxazolidina, pirrol, tiofeno, furano, pirazol, imidazol, isoxazol, oxazol, isotiazol, tiazol, triazol, tetrazol, piperidina, piperazina, diazepina, pirano, 1,4-dioxano, 4-morfolina, 4-tiomorfolina, piridina, N-óxido de piridina, piridazina, pirazina y pirimidina, y los derivados saturados, insaturados y aromáticos de los mismos.

El término "heteropolíciclo" como se usa en el presente documento y a menos que se especifique otra cosa, solo o en combinación con otro radical, pretende indicar un heterociclo como se ha definido anteriormente condensado con uno o más de otros ciclos, incluyendo un carbociclo, un heterociclo o cualquier otro ciclo; o un radical monovalente derivado por retirada de un átomo de hidrógeno del mismo. Los ejemplos de tales heteropolíciclos incluyen, pero no se limitan a, indol, isoindol, benzoimidazol, benzotiofeno, benzofurano, benzopirano, benzodioxol, benzodioxano, benzotiazol, quinolina, isoquinolina, y naftiridina, y los derivados saturados, insaturados y aromáticos de los mismos.

El término "halo" como se usa en el presente documento pretende indicar un sustituyente halógeno seleccionado entre flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "haloalquilo (C_{1-n})", como se usa en el presente documento, en el que n es un número entero, solo o en combinación con otro radical, pretende indicar un radical alquilo que tiene de 1 a n átomos de carbono como se ha definido anteriormente en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados cada uno por un sustituyente halo. Los ejemplos de haloalquilo (C_{1-n}) incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, cloroetilo, dicloroetilo, bromometilo, bromoetilo, dibromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo y difluoroetilo.

Los términos "-O-alquilo (C_{1-n})" o "alcoxi (C_{1-n})" como se usan en el presente documento de forma intercambiable, en los que n es un número entero, solos o en combinación con otro radical, pretenden indicar un átomo de oxígeno unido además a un radical alquilo que tiene de 1 a n átomos de carbono como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de -O-alquilo (C_{1-n}) incluyen, pero no se limitan a, metoxi (CH₃O-), etoxi (CH₃CH₂O-), propoxi (CH₃CH₂CH₂O-), 1-metiletoxi (*iso*-propoxi; (CH₃)₂CH-O-) y 1,1-dimetiletoxi (*terc*-butoxi; (CH₃)₃C-O-). Cuando un radical -O-alquilo (C_{1-n}) está sustituido, se entiende que está sustituido en la parte alquilo (C_{1-n}) del mismo, de modo que tal sustitución daría lugar a un compuesto químicamente estable, tal como reconocería un experto en la materia.

El término "-O-haloalquilo (C_{1-n})", en el que n es un número entero, solo o en combinación con otro radical, pretende indicar un átomo de oxígeno unido además a un radical haloalquilo que tiene de 1 a n átomos de carbono como se ha definido anteriormente. Cuando un radical -O-haloalquilo (C_{1-n}) está sustituido, se entiende que está sustituido en la parte alquilo (C_{1-n}) del mismo.

Los términos "-S-alquilo (C_{1-n})" o "alquiltio (C_{1-n})" como se usan en el presente documento de forma intercambiable, en los que n es un número entero, solos o en combinación con otro radical, pretenden indicar un átomo de azufre unido además a un radical alquilo que tiene de 1 a n átomos de carbono como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de -S-alquilo (C_{1-n}) incluyen, pero no se limitan a, metiltio (CH₃S-), etiltio (CH₃CH₂S-), propiltio (CH₃CH₂CH₂S-), 1-metileiltio (*isopropiltio*; (CH₃)₂CH-S-) y 1,1-dimetileiltio (*terc*-butiltio; (CH₃)₃C-S-). Cuando un radical -S-alquilo (C_{1-n}), o un derivado oxidado del mismo, tal como un radical -SO-alquilo (C_{1-n}) o un radical -SO₂-alquilo (C_{1-n}), está sustituido, se entiende que cada uno está sustituido en la parte alquilo (C_{1-n}) del mismo, de modo que tal sustitución daría lugar a un compuesto químicamente estable, tal como reconocería un experto en la materia.

El término "oxo" como se usa en el presente documento pretende indicar un átomo de oxígeno unido a un átomo de carbono como sustituyente mediante un doble enlace (=O).

El término "tioxo" como se usa en el presente documento pretende indicar un átomo de azufre unido a un átomo de carbono como sustituyente mediante un doble enlace (=S).

- 5 El término "ciano" como se usa en el presente documento pretende indicar un átomo de carbono unido a un átomo de nitrógeno como sustituyente mediante un triple enlace.

10 El término "COOH" como se usa en el presente documento pretende indicar un grupo carboxilo (-C(=O)-OH). Un experto en la materia conoce bien que los grupos carboxilo se pueden sustituir por grupos funcionales equivalentes. Los ejemplos de tales grupos funcionales equivalentes contemplados en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ésteres, amidas, imidas, ácidos borónicos, ácidos fosfónicos, ácidos fosfóricos, tetrazoles, triazoles, N-acilsulfamidas (RCONHSO₂NR₂), y N-acilsulfonamidas (RCONHSO₂R).

El término "grupo funcional equivalente" como se usa en el presente documento pretende indicar un átomo o grupo que puede reemplazar a otro átomo o grupo que tiene propiedades electrónicas, de hibridación o de enlace similares.

- 15 El término "grupo protector" como se usa en el presente documento pretende indicar grupos protectores que se pueden usar durante una transformación sintética, que incluyen pero no se limitan a los ejemplos que se listan en Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Nueva York (1981), y en ediciones más recientes del mismo, que se incorpora el presente documento como referencia.

La siguiente designación

20 

se usa en sub-fórmulas para indicar el enlace que está conectado al resto de la molécula que se ha definido.

El término "sal del mismo" como se usa en el presente documento pretende indicar cualquier sal de adición de ácido y/o de base de un compuesto de acuerdo con la invención, que incluye pero no se limita a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento pretende indicar una sal de un compuesto de acuerdo con la invención que es, dentro del ámbito del criterio médico responsable, adecuada para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y de animales inferiores sin toxicidad, irritación, ni respuesta alérgica indebidas, ni similares, que corresponde a una relación beneficio/riesgo razonable, generalmente soluble o dispersable en agua o aceite, y eficaz para el uso al que se destina. El término incluye sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables. Se encuentran listas de sales adecuadas en, por ejemplo, S.M. Berge y *col.*, J. Pharm. Sci., 1977, 66, pp. 1-19, que se incorpora en el presente documento como referencia.

35 El término "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento pretende indicar las sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres y que no son biológicamente o de otro modo indeseables, formadas con ácidos inorgánicos que incluyen pero no se limitan a ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos que incluyen pero no se limitan a ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido adípico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido butírico, ácido alcanfórico, ácido alcanforsulfónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido diglucónico, ácido etanosulfónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido glicerofosfórico, ácido hemisulfónico, ácido hexanoico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido 2-hidroxietanosulfónico (ácido isetiónico), ácido láctico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido mesitilensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido naftalenosulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pectínico, ácido fenilacético, ácido 3-fenilpropiónico, ácido piválico, ácido propiónico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfanílico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido undecanoico y similares.

45 El término "sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento pretende indicar las sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas de los ácidos libres y que no son biológicamente o de otro modo indeseables, formadas con bases inorgánicas que incluyen pero no se limitan a amoníaco o el hidróxido, carbonato, o bicarbonato de amonio o de un catión metálico tal como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Son particularmente preferentes las sales de amonio, potasio, sodio, calcio, y magnesio. Las sales derivadas a partir de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, compuestos de amonio cuaternario, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina,

dietilamina, trietilamina, isopropilamina, tripropilamina, tributilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, compuestos de tetrametilamonio, compuestos de tetraetilamonio, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicitclohexilamina, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenciletilendiamina, resinas de poliamina y similares. Las bases orgánicas no tóxicas particularmente preferentes son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina, y cafeína.

El término "éster del mismo" como se usa en el presente documento pretende indicar cualquier éster de un compuesto de acuerdo con la invención en el que cualquiera de los sustituyentes -COOH de la molécula está reemplazado por un sustituyente -COOR, en el que el resto **R** del éster es cualquier grupo que contiene carbono que forma un resto éster estable, que incluye pero no se limita a alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, y heterocicilalquilo, cada uno de los cuales está además opcionalmente sustituido. El término "éster del mismo" incluye pero no se limita a ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo.

El término "éster farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento pretende indicar ésteres del compuesto de acuerdo con la invención en el que cualquiera de los sustituyentes COOH de la molécula está reemplazado por un sustituyente -COOR, en el que el resto **R** del éster está seleccionado entre alquilo (que incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, 1,1-dimetiletilo, y butilo); alcoxilalquilo (que incluye, pero no se limita a metoximetilo); aciloxilalquilo (que incluye, pero no se limita a acetoximetilo); arilalquilo (que incluye, pero no se limita a, bencilo); ariloxilalquilo (que incluye, pero no se limita a, fenoximetilo); y arilo (que incluye, pero no se limita a fenilo) opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C₁₋₄) o alcoxi (C₁₋₄). Otros ésteres adecuados se pueden encontrar en Design of Prodrugs, Bundgaard, H. Ed. Elsevier (1985), que se incorpora en el presente documento como referencia. Tales ésteres farmacéuticamente aceptables se hidrolizan habitualmente *in vivo* cuando se inyectan a un mamífero y se transforman en la forma ácida del compuesto de acuerdo con la invención. Con respecto a los ésteres descritos anteriormente, a menos que se indique otra cosa, cualquier resto alquilo presente contiene preferentemente de 1 a 16 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono. Cualquier resto arilo presente en tales ésteres comprende preferentemente un grupo fenilo. En particular los ésteres pueden ser un éster de alquilo (C₁₋₁₆), un éster de bencilo sin sustituir o un éster de bencilo sustituido con al menos un halógeno, alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), nitro o trifluorometilo.

El término "mamífero" como se usa en el presente documento pretende incluir a seres humanos, así como a mamíferos no humanos que son susceptibles de infección por VIH. Los mamíferos no humanos incluyen, pero no se limitan a, animales domésticos, tales como vacas, cerdos, caballos, perros, gatos, conejos, ratas y ratones, y animales no domésticos.

El término "tratamiento" como se usa en el presente documento pretende indicar la administración de un compuesto o de una composición de acuerdo con la presente invención para aliviar o eliminar los síntomas de la infección por VIH y/o para reducir la carga viral en un paciente. El término "tratamiento" también incluye la administración de un compuesto o de una composición de acuerdo con la presente invención después de la exposición del individuo al virus pero antes de la aparición de los síntomas de la enfermedad, y/o antes de la detección del virus en la sangre, para prevenir la aparición de los síntomas de la enfermedad y/o para prevenir que el virus alcance niveles detectables en la sangre, y la administración de un compuesto o de una composición de acuerdo con la presente invención para prevenir la transmisión perinatal del VIH de madre a hijo, mediante administración a la madre antes de dar a luz y al niño en los primeros días de vida.

El término "agente antiviral" como se usa en el presente documento pretende incluir un agente que es eficaz para inhibir la formación y/o la replicación de un virus en un mamífero, que incluye pero no se limita a agentes que interfieren con el huésped o con los mecanismos virales necesarios para la formación y/o la replicación de un virus en un mamífero.

El término "inhibidor de la replicación del VIH" como se usa en el presente documento pretende indicar un agente capaz de reducir o eliminar la capacidad del VIH para replicarse en una célula huésped, tanto *in vitro*, como *ex vivo* o *in vivo*.

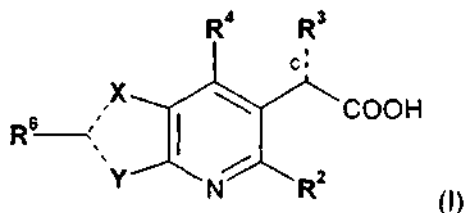
El término "integrasa del VIH" o "integrasa", usado en el presente documento de forma intercambiable, significa la enzima integrasa codificada por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención, que cuando se administra a un paciente con necesidad del mismo, es suficiente para lograr el tratamiento de las patologías, afecciones, o trastornos para los que los compuestos tienen utilidad. Tal cantidad sería suficiente para provocar la respuesta biológica o médica en un sistema de tejidos, o en un paciente que busca un investigador o clínico. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo de factores tales como el compuesto y su actividad biológica, la composición usada para la administración, el período de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, el tipo de patología o trastorno que se va a tratar y su gravedad, los fármacos usados en combinación o coincidentemente con los compuestos de la invención, y la edad, peso corporal, estado general de

salud, sexo y dieta del paciente. Tal cantidad terapéuticamente eficaz la puede determinar de forma rutinaria un experto en la materia teniendo en consideración su propio conocimiento, el estado de la técnica y la presente divulgación.

Realizaciones preferentes

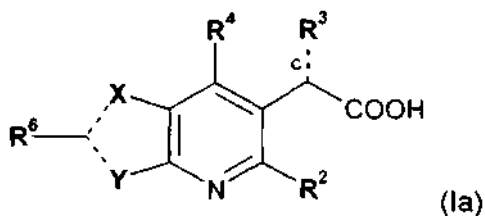
- 5 En las siguientes realizaciones preferentes, se describen en detalle los grupos y los sustituyentes de los compuestos de fórmula (I):



de acuerdo con la presente invención.

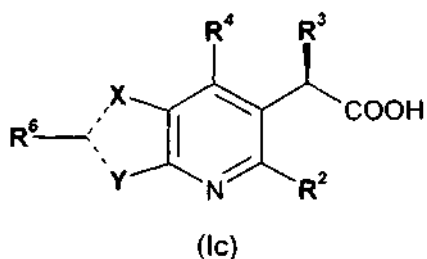
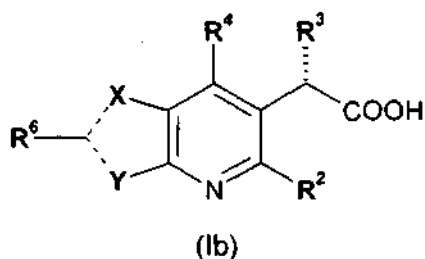
- 10 Núcleo:

Núcleo-A: En esta realización, los compuestos de la invención están representados por la fórmula (Ia):



en la que **c**, **X**, **Y**, **R²**, **R³**, **R⁴** y **R⁶** son como se definen en el presente documento.

- 15 Será evidente para un experto en la materia que, cuando el enlace **c** es un enlace sencillo, el átomo de carbono unido a los sustituyentes **-COOH** y **R³** puede existir en dos posibles configuraciones estereoquímicas, como se muestra a continuación en las fórmulas (Ib) y (Ic):

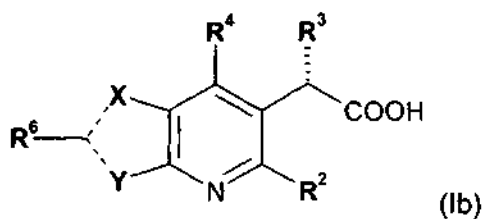


- 20 en las que **X**, **Y**, **R²**, **R³**, **R⁴** y **R⁶** son como se definen en el presente documento.

Se ha descubierto que compuestos de fórmula (Ib) tienen una actividad mejorada con respecto a los compuestos de fórmula (Ic).

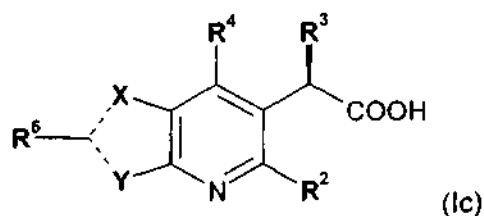
Núcleo-B: Por lo tanto, en una realización, los compuestos de la presente invención están representados por la fórmula (Ib):

- 25



en la que X, Y, R², R³, R⁴ y R⁶ son como se definen en el presente documento.

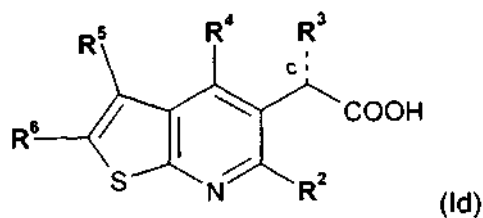
Núcleo-C: En otra realización, los compuestos de la presente invención están representados por la fórmula (1c):



5

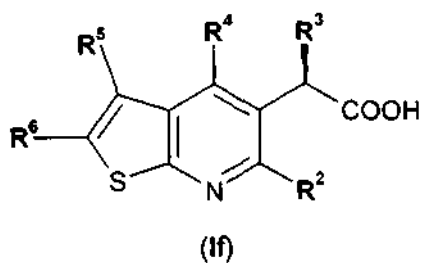
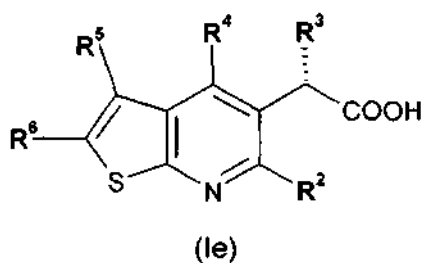
en la que X, Y, R², R³, R⁴ y R⁶ son como se definen en el presente documento.

Núcleo-D: En otra realización, los compuestos de la invención están representados por la fórmula (1d):



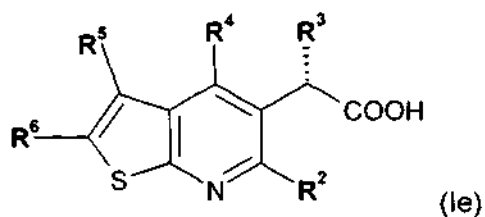
en la que c, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen en el presente documento.

10 Será evidente para un experto en la materia que, cuando el enlace c es un enlace sencillo, el átomo de carbono unido a los sustituyentes -COOH y R³ puede existir en dos posibles configuraciones estereoquímicas, como se muestra a continuación en las fórmulas (1e) y (1f):



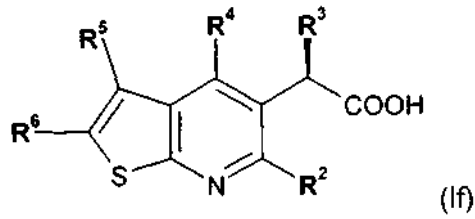
en las que R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen en el presente documento.

15 **Núcleo-E:** En otra realización, los compuestos de la invención están representados por la fórmula (1e):



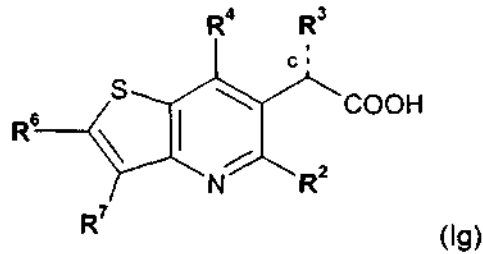
en la que R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen en el presente documento.

Núcleo-F: En otra realización, los compuestos de la invención están representados por la fórmula (1f):



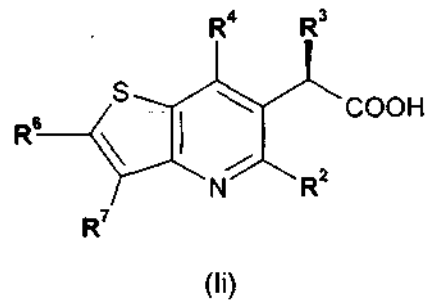
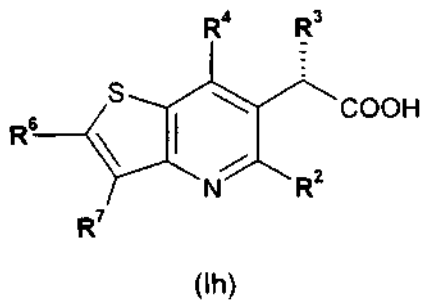
en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen en el presente documento.

Núcleo-G: En otra realización, los compuestos de la invención están representados por la fórmula (lg):



5 en la que c , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 y R^7 son como se definen en el presente documento.

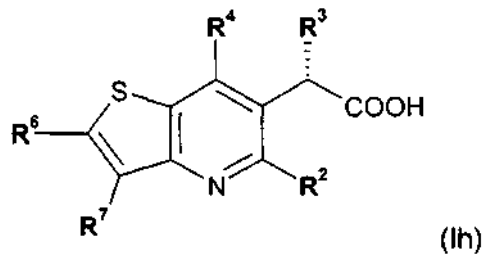
Será evidente para un experto en la materia que, cuando el enlace c es un enlace sencillo, el átomo de carbono unido a los sustituyentes $-COOH$ y R^3 puede existir en dos posibles configuraciones estereoquímicas, como se muestra a continuación en las fórmulas (lh) y (li):



10

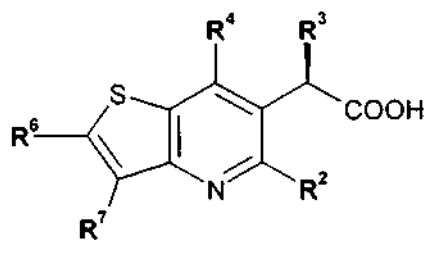
en las que R^2 , R^3 , R^4 , R^6 y R^7 son como se definen en el presente documento.

Núcleo-H: En una realización, los compuestos de la invención están representados por la fórmula (lh):



15 en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^6 y R^7 son como se definen en el presente documento.

Núcleo-I: En una realización alternativa, los compuestos de la invención están representados por la fórmula (li):



en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^6 y R^7 son como se definen en el presente documento.

Cualquier y cada definición individual del **Núcleo** como se expone en el presente documento se puede combinar con cualquier y cada definición individual de **c**, **X**, **Y**, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 como se expone en el presente documento.

5 **R²**:

R²-A: En una realización, R^2 está seleccionado entre:

a) halo;

b) R^8 , $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-O-R^8$, $-O-R^8$, $-S-R^8$, $SO-R^8$, $-SO_2-R^8$, $-alquileo (C_{1-6})-R^8$, $-alquileo (C_{1-6})-C(=O)-R^8$, $-alquileo (C_{1-6})-C(=O)-O-R^8$, $-alquileo (C_{1-6})-SO-R^8$ o $-alquileo (C_{1-6})-SO_2-R^8$, $-alquileo (C_{1-6})-O-R^8$ o $-alquileo (C_{1-6})-S-R^8$; en los que R^8 en cada ejemplo está seleccionado independientemente entre H, alquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), alquino (C₂₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo y **Het**;

y

en los que cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre:

15 i) halo, oxo, tioxo, alqueno (C₂₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquilo (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆)-, $-OH$, $-Oalquilo (C_{1-6})$, $-Ohaloalquilo (C_{1-6})$, $-SH$, $-Salquilo (C_{1-6})$, $-SOalquilo (C_{1-6})$, $-SO_2alquilo (C_{1-6})$, $-NH_2$, $-Nhalquilo(C_{1-6})$ y $-N(alquilo (C_{1-6}))_2$;

ii) alquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido con $-OH$, $-Ohaloalquilo (C_{1-6})$, u $-Oalquilo (C_{1-6})$; y

20 iii) arilo o **Het**, en los que cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con halo o alquilo (C₁₋₆); y

c) $-N(R^9)R^{10}$, $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-SO_2-N(R^9)R^{10}$, $-alquileo (C_{1-6})-N(R^9)R^{10}$, $-alquileo (C_{1-6})-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-alquileo (C_{1-6})-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, o $-alquileo (C_{1-6})-SO_2-N(R^9)R^{10}$ en los que R^9 en cada ejemplo está seleccionado independientemente entre H, alquilo (C₁₋₆) y cicloalquilo (C₃₋₇); y R^{10} en cada ejemplo está seleccionado independientemente entre R^8 , $-alquileo (C_{1-6})-R^8$, $-SO_2-R^8$, $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)OR^8$ y $-C(=O)N(R^9)R^8$; en los que R^8 y R^9 son como se han definido anteriormente.

R²-B: En una realización alternativa, R^2 es alquilo (C₁₋₆) u $-Oalquilo (C_{1-6})$.

R²-C: En otra realización, R^2 es alquilo (C₁₋₄)

R²-D: En otra realización, R^2 está seleccionado entre alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), alquilo (C₁₋₆)-cicloalquilo (C₃₋₇), **Het**, arilo, alquilo (C₁₋₆)-**Het** y alquilo (C₁₋₆)-arilo.

30 **R²-E:** En otra realización, R^2 está seleccionado entre alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), alquilo (C₁₋₆)- cicloalquilo (C₃₋₇) $-Salquilo (C_{1-6})$, $-NH_2$, $-Nhalquilo (C_{1-6})$, $-N(alquilo (C_{1-6}))_2$, **Het**, arilo, alquilo (C₁₋₆)-**Het** y alquilo (C₁₋₆)-arilo.

R²-F: En otra realización, R^2 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, u $-OCH_3$.

R²-G: En otra realización, R^2 es $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$.

35 **R²-H:** En otra realización, R^2 es $-CH_3$.

Cualquier y cada definición individual de R^2 como se expone en el presente documento se puede combinar con cualquier y cada definición individual del **Núcleo**, **c**, **X**, **Y**, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 como se expone en el presente documento.

R³:

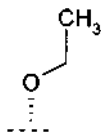
40 **R³-A:** En una realización, R^3 es alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), alquino (C₂₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆)-, aril-alquilo (C₁₋₆)-, **Het**-alquilo (C₁₋₆)- o $-W-R^{31}$, y el enlace **c** es un enlace sencillo; o R^3 es alquideno (C₁₋₆) y el enlace **c** es un doble enlace;

en el que **W** es O o S y R^{31} es alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), alquino (C₂₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, cicloalquilo (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆)-, aril-alquilo (C₁₋₆)- o **Het**-alquilo (C₁₋₆)-;

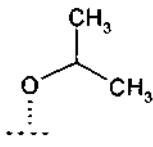
45 en el que cada uno de los alquideno (C₁₋₆), alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), alquino (C₂₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆)-, aril-alquilo (C₁₋₆)-, **Het**-alquilo (C₁₋₆)- y $-W-R^{31}$ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre alquilo (C₁₋₆), halo, ciano,

- oxo y -Oalquilo (C₁₋₆).
- 5 **R³-B:** En una realización, **R³** es alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), alquino (C₂₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆)-, aril-alquilo (C₁₋₆)- o **Het**-alquilo (C₁₋₆)-; en el que cada uno de los alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), alquino (C₂₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆)-, aril-alquilo (C₁₋₆)- y **Het**-alquilo (C₁₋₆)- está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre alquilo (C₁₋₆), halo, ciano, oxo y -Oalquilo (C₁₋₆); y el enlace **c** es un enlace sencillo.
- R³-C:** En otra realización, **R³** es alquilo (C₁₋₆) o alqueno (C₂₋₆); y el enlace **c** es un enlace sencillo.
- 10 **R³-D:** En una realización alternativa, **R³** es **-W**-alquilo (C₁₋₆), **-W**-haloalquilo (C₁₋₆), **-W**-alqueno (C₂₋₆), **-W**-alquino (C₂₋₆), **-W**-cicloalquilo (C₃₋₇), **-W**-arilo, cicloalquilo (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆)-**W**-, aril-alquilo (C₁₋₆)-**W**- o **Het**-alquilo (C₁₋₆)-**W**-; en los que **W** es O o S; y en el que cada uno de los **-W**-alquilo (C₁₋₆), **-W**-alqueno (C₂₋₆), **-W**-alquino (C₂₋₆), **-W**-cicloalquilo (C₃₋₇), **-W**-arilo, cicloalquilo (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆)-**W**-, aril-alquilo (C₁₋₆)-**W**- y **Het**-alquilo (C₁₋₆)-**W**- está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre alquilo (C₁₋₆), halo, ciano, oxo y -Oalquilo (C₁₋₆); y el enlace **c** es un enlace sencillo.
- 15 **R³-E:** En otra realización, **R³** es -O-alquilo (C₁₋₆), -O-haloalquilo (C₁₋₆), -O-alqueno (C₂₋₆), -O-alquino (C₂₋₆), -O-(C₃₋₇) cicloalquilo, -O-arilo, cicloalquilo (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆)-O-, aril-alquilo (C₁₋₆)-O- o **Het**-alquilo (C₁₋₆)-O-; en el que cada uno de los -O-alquilo (C₁₋₆), -O-alqueno (C₂₋₆), -O-alquino (C₂₋₆), -O-cicloalquilo (C₃₋₇), -O-arilo, cicloalquilo (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆)-O-, aril-alquilo (C₁₋₆)-O- y **Het**-alquilo (C₁₋₆)-O- está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre alquilo (C₁₋₆), halo, ciano, oxo y -Oalquilo (C₁₋₆); y el enlace **c** es un enlace sencillo.
- 20 **R³-F:** En otra realización, **R³** es -Oalquilo (C₁₋₆), -O-haloalquilo (C₁₋₆), -O-alqueno (C₂₋₆), -Oalquino (C₂₋₆), -O-cicloalquilo (C₃₋₇)-O-arilo, cicloalquilo (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₃)-O- o **Het**-alquilo (C₁₋₃)-O-; en el que **Het** es un heterociclo de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos cada uno de ellos seleccionado independientemente entre N, O y S; y en el que cada uno de los -Oalquilo (C₁₋₆), -O-cicloalquilo (C₃₋₇) y **Het**-(C₁₋₃)alquil-O- está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre alquilo (C₁₋₃), ciano, oxo y -Oalquilo (C₁₋₆); y el enlace **c** es un enlace sencillo.
- 25 **R³-G:** En otra realización, **R³** es -Oalquilo (C₁₋₆), -O-haloalquilo (C₁₋₆), -Oalqueno (C₂₋₆), -Oalquino (C₂₋₆) u -O-cicloalquilo (C₃₋₇); en el que cada uno de los -Oalquilo (C₁₋₆) y -O-cicloalquilo (C₃₋₇) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre alquilo (C₁₋₃), ciano, oxo y -Oalquilo (C₁₋₆); y el enlace **c** es un enlace sencillo.
- 30 **R³-H:** En otra realización, **R³** es -Oalquilo (C₁₋₄); en el que el -Oalquilo (C₁₋₄) está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre ciano, oxo y -Oalquilo (C₁₋₆); y el enlace **c** es un enlace sencillo.
- 35 **R³-I:** En otra realización, **R³** es -OC(CH₃)₃; y el enlace **c** es un enlace sencillo.
- 40 **R³-J:** En otra realización, **R³** está seleccionado entre:

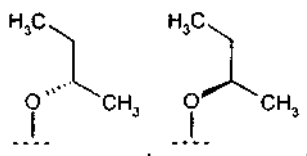
-OCH₃, -OCH₂CH₃,



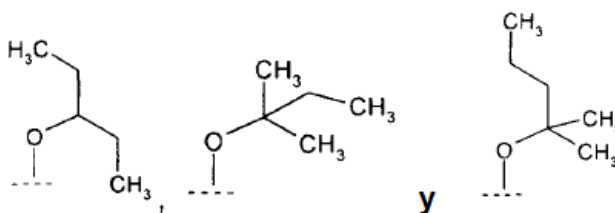
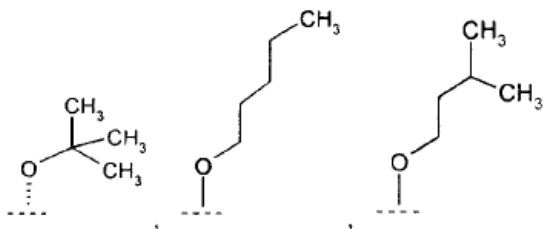
-OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂,



45 -OCH₂CH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)CH₂CH₃,



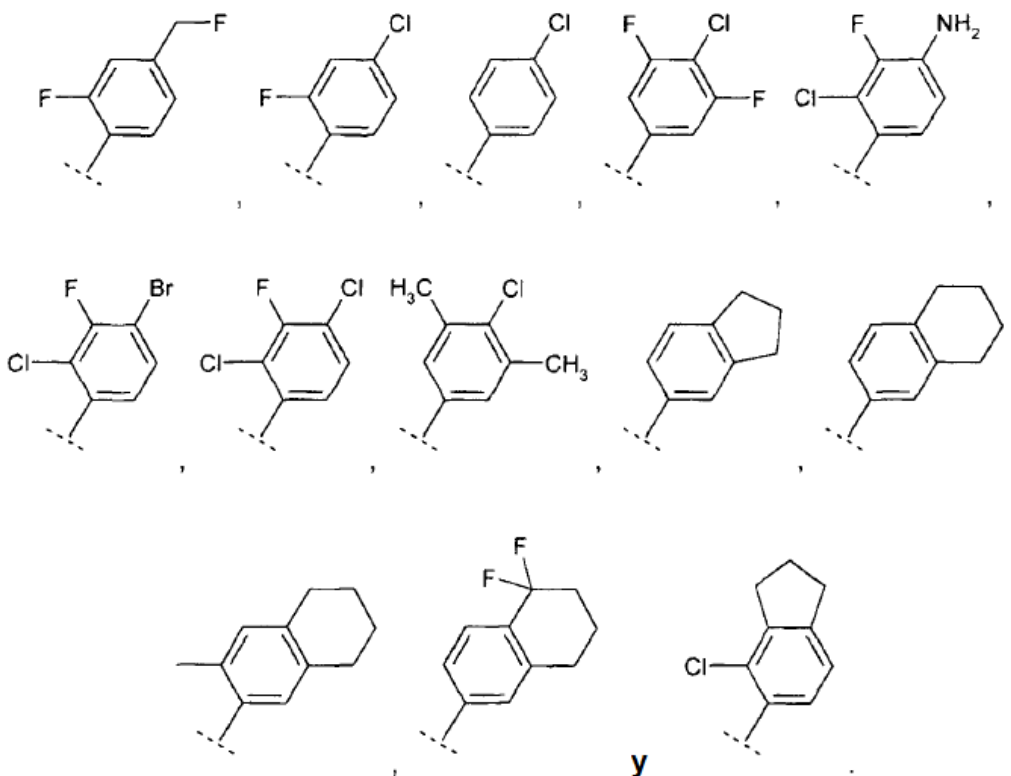
-OCH₂CH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃,



5 Cualquier y cada definición individual de **c** y **R³** como se expone en el presente documento se puede combinar con cualquier y cada definición individual del **Núcleo**, **X**, **Y**, **R²**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶** y **R⁷** como se expone en el presente documento.

R⁴:

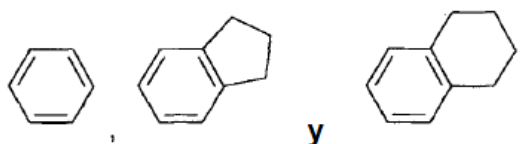
- 10 **R⁴-A:** En una realización, **R⁴** es arilo o **Het**, en el que cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre halo, alquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquilo (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), -OH, -Oalquilo (C₁₋₆), -SH, -Salquilo (C₁₋₆), -NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆) y -N(alquilo (C₁₋₆))₂; en el que el alquilo (C₁₋₆) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, -Oalquilo (C₁₋₆), ciano u oxo.
- 15 **R⁴-B:** En una realización, **R⁴** es arilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre halo, alquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquilo (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), -OH, -Oalquilo (C₁₋₆), -SH, -Salquilo (C₁₋₆), -NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆) y -N(alquilo (C₁₋₆))₂; en el que el alquilo (C₁₋₆) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, -Oalquilo (C₁₋₆), ciano u oxo.
- 20 **R⁴-C:** En otra realización, **R⁴** es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre halo, alquilo (C₁₋₄), alqueno (C₂₋₄), haloalquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₇), -OH, -Oalquilo (C₁₋₄), -SH, -Salquilo (C₁₋₄), -NH₂, -NHalquilo (C₁₋₄) y -N(alquilo (C₁₋₄))₂.
- R⁴-D:** En otra realización, **R⁴** es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre F, Cl, Br, NH₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, CH₂F, CF₃ y -CH₂CH₂F.
- R⁴-E:** En otra realización, **R⁴** está seleccionado entre:



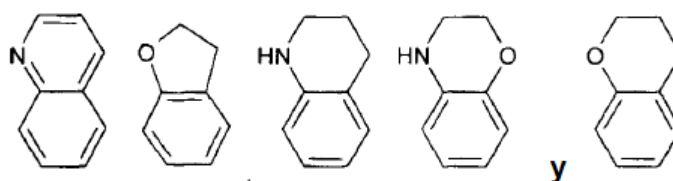
R⁴-F: En una realización alternativa, **R⁴** es **Het** opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre halo, alquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), -OH, -Oalquilo (C₁₋₆), -SH, -Salquilo (C₁₋₆), -NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆) y -N(alquilo (C₁₋₆))₂; en el que el alquilo (C₁₋₆) está opcionalmente sustituido con hidroxilo u -Oalquilo (C₁₋₆).

R⁴-G: En otra realización alternativa, **R⁴** es **Het** opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre halo, alquilo (C₁₋₆) y -Oalquilo (C₁₋₆); en el que el **Het** es un heterociclo de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos cada uno de ellos seleccionado independientemente entre N, O y S; o el **Het** es un heteropoliciclo de 9 o 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos cada uno de ellos seleccionado independientemente entre N, O y S.

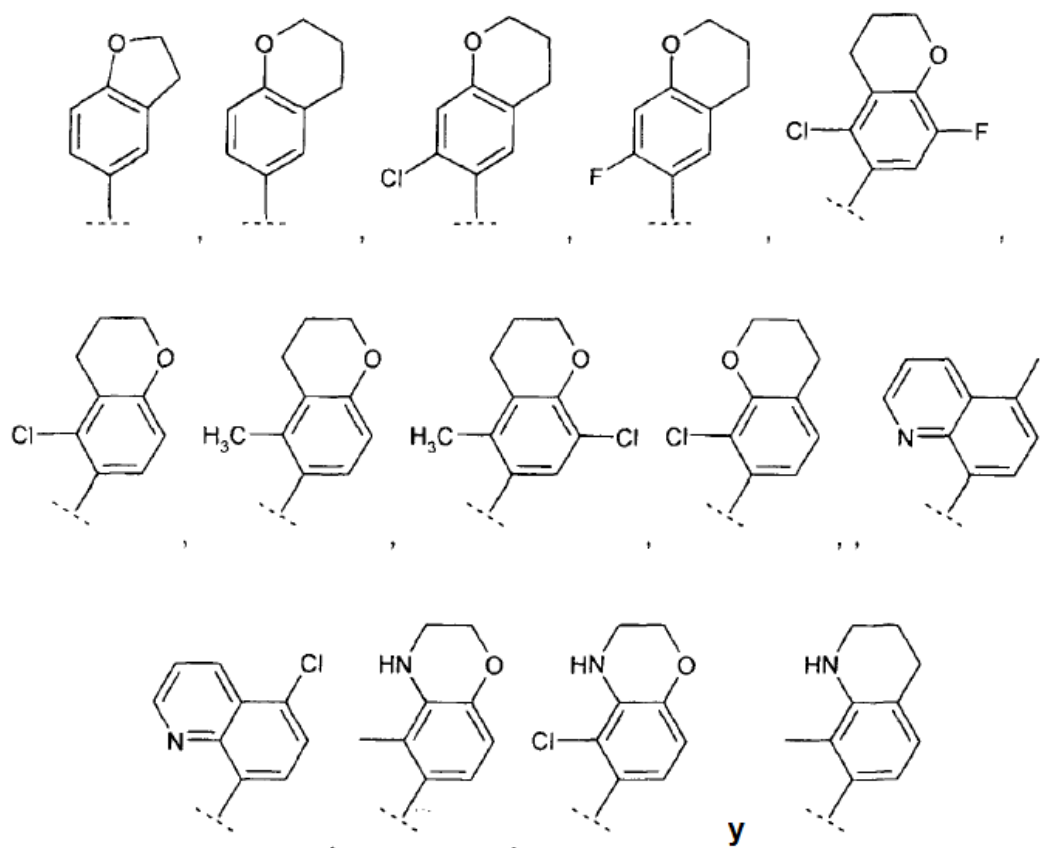
R⁴-H: En otra realización alternativa, **R⁴** es arilo o **Het** opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre halo, alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), NH₂ y -Oalquilo (C₁₋₆); en el que el arilo está seleccionado entre:



y
en el que el **Het** está seleccionado entre:

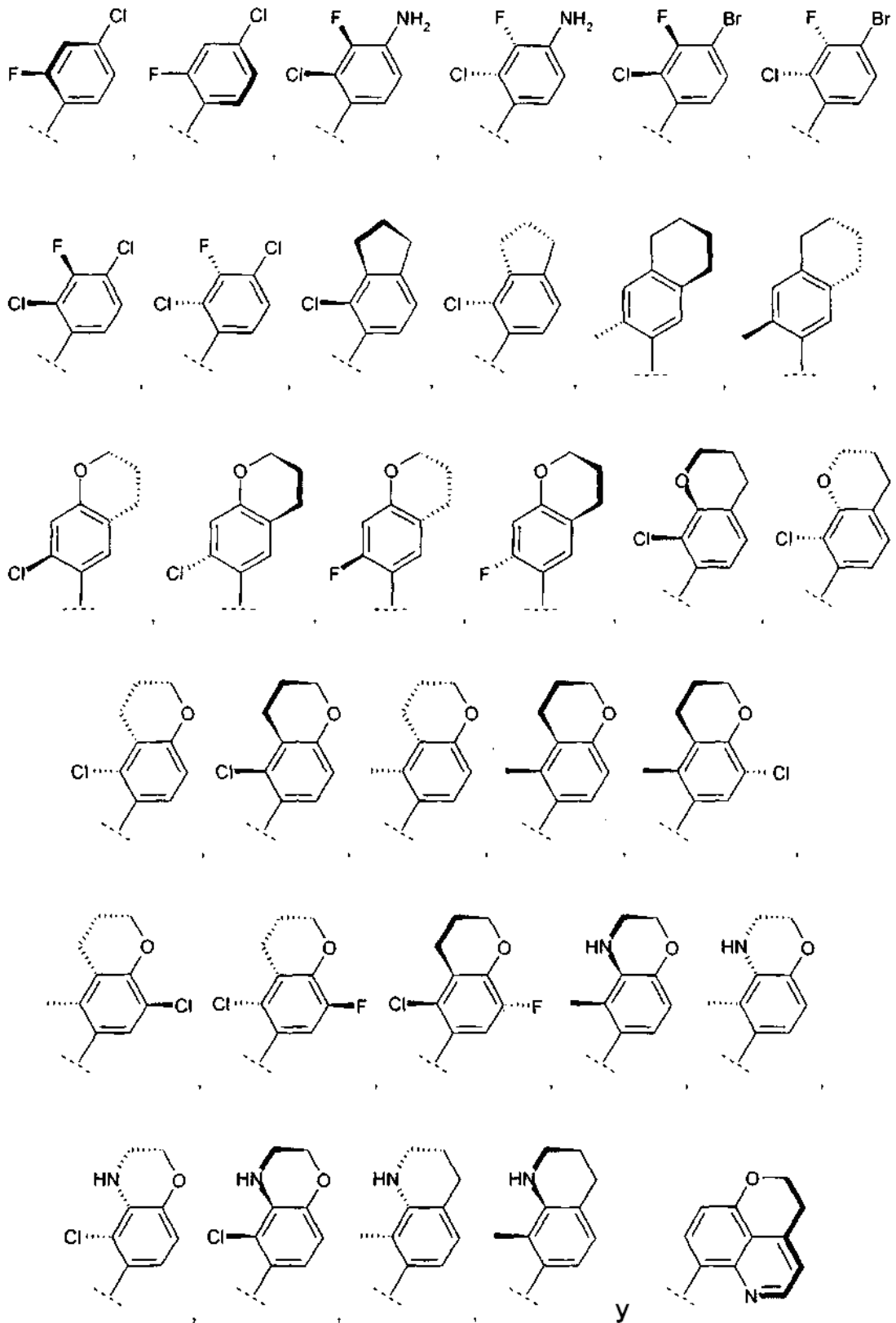


R⁴-I: En otra realización alternativa, **R⁴** está seleccionado entre:

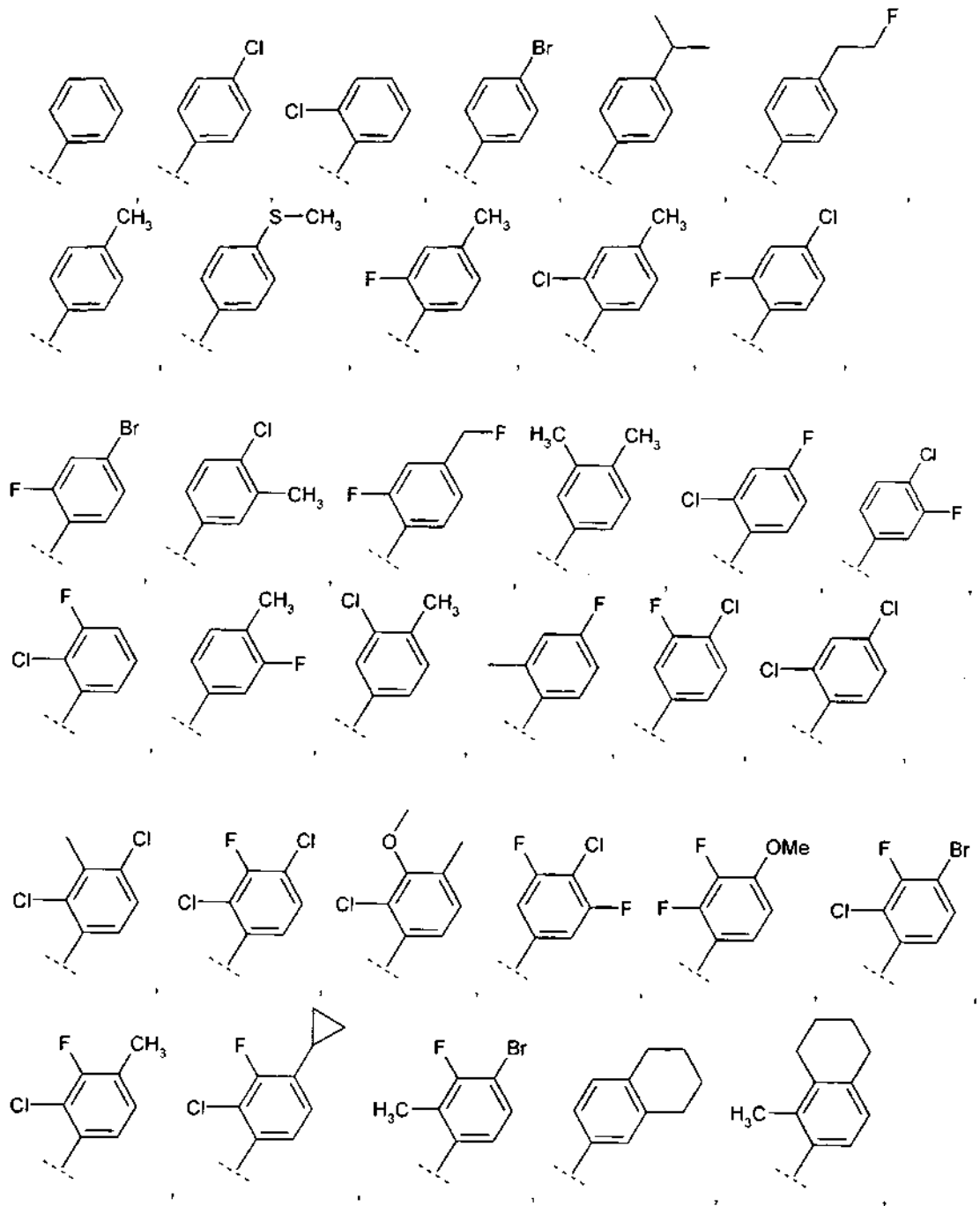


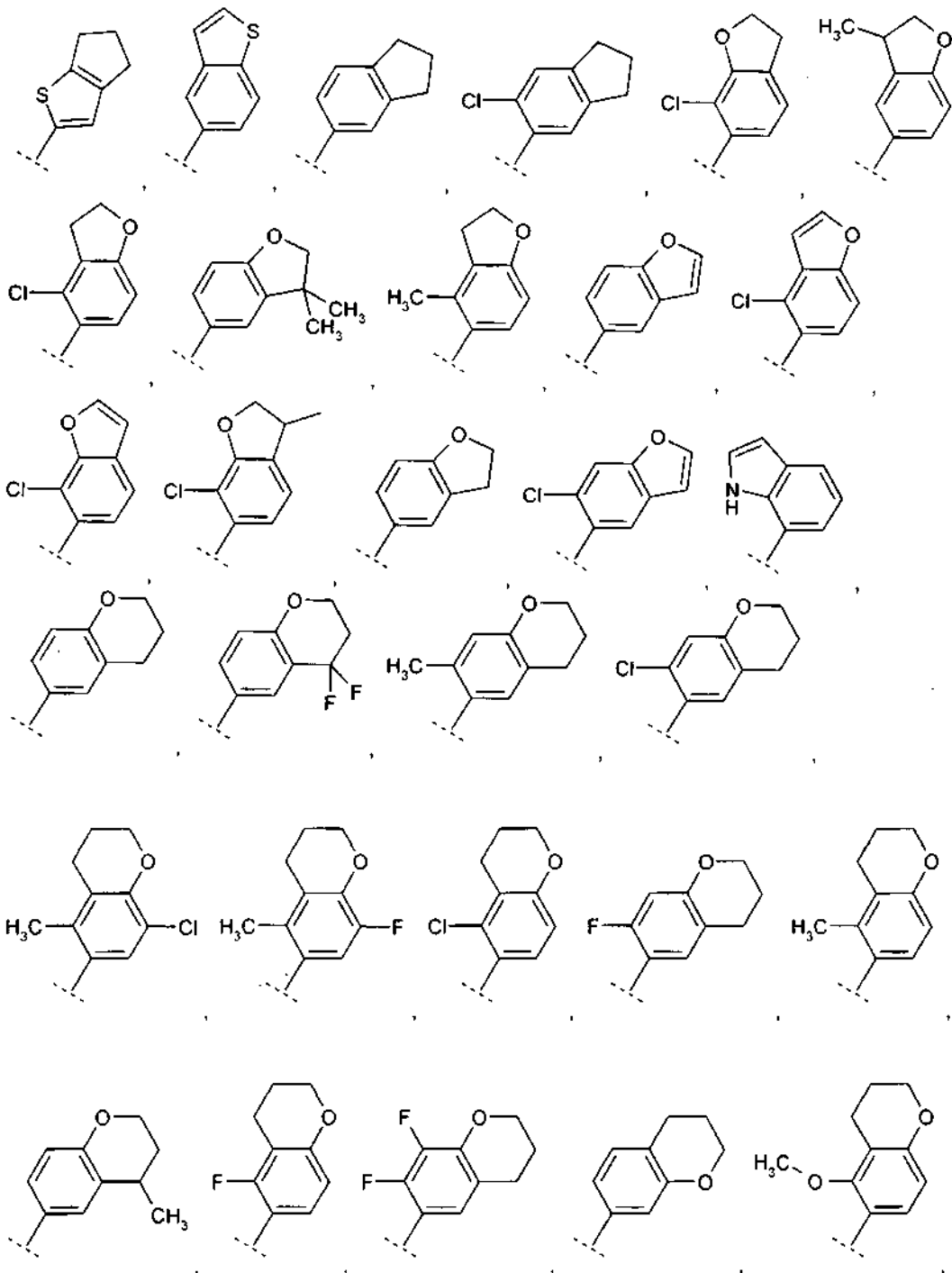
Un experto en la materia reconocerá que cuando el sustituyente R^4 no está sustituido simétricamente alrededor del eje de rotación del enlace que une R^4 al **Núcleo**, son posibles isómeros rotacionales o atropisómeros. Los compuestos de la invención en los que el sustituyente R^4 no está sustituido simétricamente alrededor del eje de rotación del enlace que une R^4 al **Núcleo** y en los que el átomo de carbono unido a los sustituyentes $-COOH$ y R^3 es quiral, como se ha descrito anteriormente, tendrá dos centros quirales, un átomo de carbono quiral y un eje rotacional de asimetría, y de esa manera los atropisómeros existirán como diastereómeros. Sin embargo, los atropisómeros diastereoméricos individuales pueden ser o no ser detectables y/o separables, dependiendo de las cantidades relativas de cada atropisómero formado durante la síntesis, presente en equilibrio, y del grado de impedimento estérico de la rotación alrededor del eje quiral de C-4, y por lo tanto, de la velocidad a la que se produce la interconversión entre estos atropisómeros. Una vez separados, los atropisómeros individuales pueden ser muy estables o interconvertirse, rápida o lentamente, el uno en el otro para formar una mezcla de atropisómeros en equilibrio.

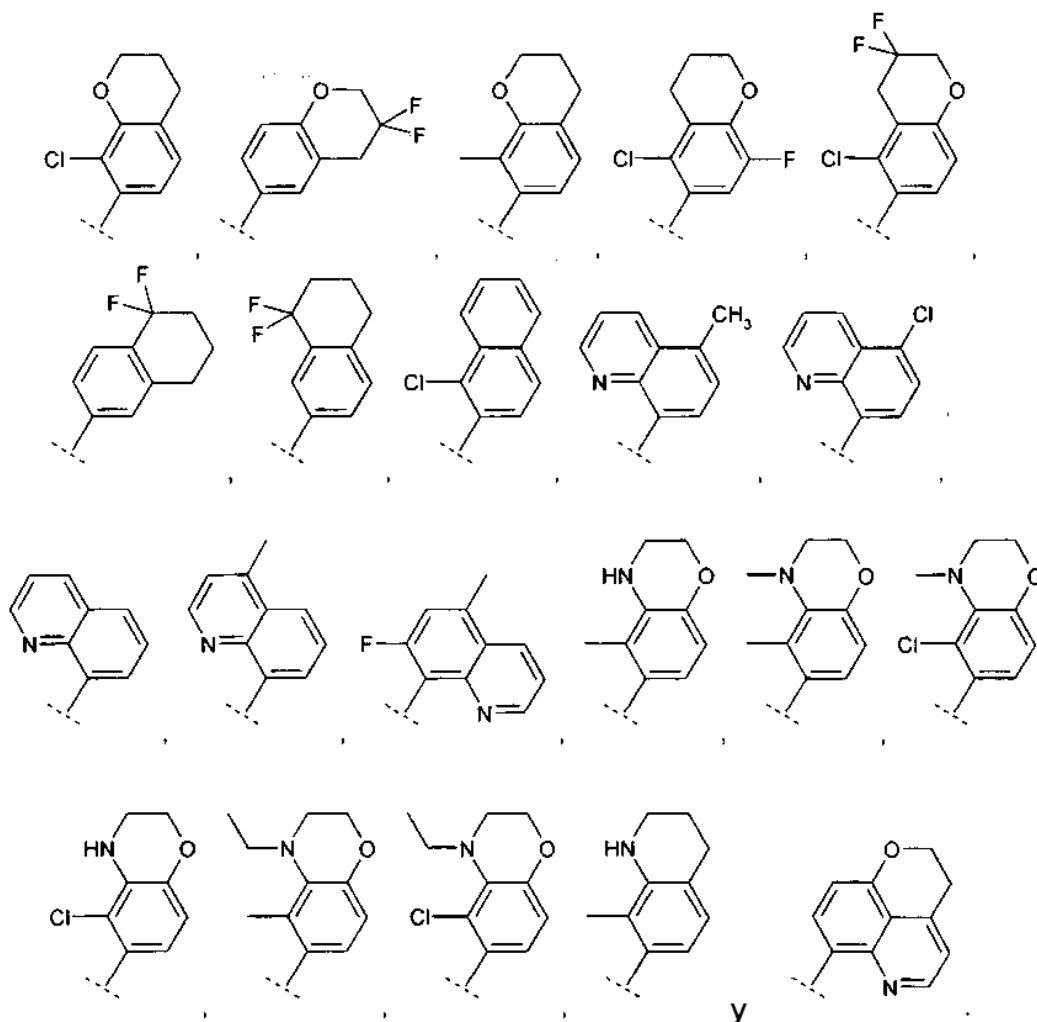
R^4 -J: En otra realización alternativa, R^4 está seleccionado entre:



R⁴-K: En otra realización alternativa, R⁴ está seleccionado entre:







Cualquier y cada definición individual de R^4 como se expone en el presente documento se puede combinar con cualquier y cada definición individual del **Núcleo**, **c**, **X**, **Y**, R^2 , R^3 , R^5 , R^6 y R^7 como se expone en el presente documento.

R^5 :

R^5 -A: En una realización, R^5 está seleccionado entre:

a) halo;

b) R^8 , $-C(=O)-R^8$, $-C(=O)-O-R^8$, $-O-R^8$, $-S-R^8$, $SO-R^8$, $-SO_2-R^8$, $-alquileo (C_{1-6})-R^8$, $-alquileo (C_{1-6})-C(=O)-R^8$, $-alquileo (C_{1-6})-C(=O)-O-R^8$, $-alquileo (C_{1-6})-SO-R^8$ o $-alquileo (C_{1-6})-SO_2-R^8$, $-alquileo (C_{1-6})-O-R^8$ o $-alquileo (C_{1-6})-S-R^8$; en los que R^8 en cada ejemplo está seleccionado independientemente entre H, alquilo (C_{1-6}), alqueno (C_{2-6}), alquino (C_{2-6}), haloalquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), arilo y **Het**;

y

en el que cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre:

i) halo, oxo, tioxo, alqueno (C_{2-6}), haloalquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquilo (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6})-, $-OH$, $-Oalquilo (C_{1-6})$, $-Ohaloalquilo (C_{1-6})$, $-SH$, $-Salquilo (C_{1-6})$, $-SOalquilo (C_{1-6})$, $-SO_2alquilo (C_{1-6})$, $-NH_2$, $-Nhalquilo (C_{1-6})$ y $-N(alquilo (C_{1-6}))_2$;

ii) alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido con $-OH$, $-Ohaloalquilo (C_{1-6})$, u $-Oalquilo (C_{1-6})$; y

iii) arilo o **Het**, en los que cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con halo o alquilo (C_{1-6}); y

c) $-N(R^9)R^{10}$, $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-SO_2-N(R^9)R^{10}$, $-alquileo (C_{1-6})-N(R^9)R^{10}$, $-alquileo (C_{1-6})-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-alquileo (C_{1-6})-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, o $-alquileo (C_{1-6})-SO_2-N(R^9)R^{10}$ en los que

R^9 en cada ejemplo está seleccionado independientemente entre H, alquilo (C_{1-6}) y cicloalquilo (C_{3-7}); y R^{10} en cada ejemplo está seleccionado independientemente entre R^8 , -alquileo (C_{1-6})- R^8 , - SO_2-R^8 , -C(=O)- R^8 , -C(=O)OR⁸ y -C(=O)N(R^9) R^8 ; en los que R^8 y R^9 son como se han definido anteriormente.

- 5 R^5 -C: En otra realización, R^5 es alquilo (C_{1-4}).
 R^5 -D: En otra realización, R^5 es H o alquilo (C_{1-4}).
 R^5 -E: En otra realización, R^5 es H o CH_3 .
 R^5 -F: En otra realización, R^5 es H, alquilo (C_{1-6}) o haloalquilo (C_{1-6}).

Cualquier y cada definición individual de R^5 como se expone en el presente documento se puede combinar con cualquier y cada definición individual del **Núcleo**, **c**, **X**, **Y**, R^2 , R^3 , R^4 y R^6 como se expone en el presente documento.

10 **R^6** :

R^6 -A: En una realización, R^6 está seleccionado entre:

a) halo;

- 15 b) R^8 , -C(=O)- R^8 , -C(=O)-O- R^8 , -O- R^8 , -S- R^8 , SO- R^8 , - SO_2-R^8 , -alquileo (C_{1-6})- R^8 , -alquileo (C_{1-6})-C(=O)- R^8 , -alquileo (C_{1-6})-C(=O)-O- R^8 , -alquileo (C_{1-6})-SO- R^8 o -alquileo (C_{1-6})- SO_2-R^8 , -alquileo (C_{1-6})-O- R^8 o -alquileo (C_{1-6})-S- R^8 ; en los que R^8 en cada ejemplo está seleccionado independientemente entre H, alquilo (C_{1-6}), alqueno (C_{2-6}), alquino (C_{2-6}), haloalquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), arilo y **Het**;

y

en el que cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre:

- 20 i) halo, oxo, tioxo, alqueno (C_{2-6}), haloalquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquilo (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6})-, -OH, -Oalquilo (C_{1-6}), -Ohaloalquilo (C_{1-6}), -SH, -Salquilo (C_{1-6}), -SOalquilo (C_{1-6}), - SO_2 alquilo (C_{1-6}), - NH_2 , -NHalquilo (C_{1-6}) y -N(alquilo (C_{1-6}))₂;

ii) alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido con -OH, -O-haloalquilo (C_{1-6}), u -O-alquilo (C_{1-6});

- 25 iii) arilo o **Het**, en los que cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con halo o alquilo (C_{1-6}); y

c) -N(R^9) R^{10} , -C(=O)-N(R^9) R^{10} , -O-C(=O)-N(R^9) R^{10} , - $SO_2-N(R^9)R^{10}$, -alquileo (C_{1-6})-N(R^9) R^{10} , -alquileo (C_{1-6})-C(=O)-N(R^9) R^{10} , -alquileo (C_{1-6})-O-C(=O)-N(R^9) R^{10} , o -alquileo (C_{1-6})- $SO_2-N(R^9)R^{10}$ en los que

R^9 en cada ejemplo está seleccionado independientemente entre H, alquilo (C_{1-6}) y cicloalquilo (C_{3-7}); y

- 30 R^{10} en cada ejemplo está seleccionado independientemente entre R^8 , -alquileo (C_{1-6})- R^8 , - SO_2-R^8 , -C(=O)- R^8 , -C(=O)OR⁸ y -C(=O)N(R^9) R^8 ; en los que R^8 y R^9 son como se han definido anteriormente.

R^6 -B: En otra realización, R^6 es H, alquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}) u -Oalquilo (C_{1-6}).

R^6 -C: En otra realización, R^6 es alquilo (C_{1-4}).

R^6 -D: En otra realización, R^6 es H o alquilo (C_{1-4}).

R^6 -E: En otra realización, R^6 es H o CH_3 .

- 35 R^6 -F: En otra realización, R^6 es H, alquilo (C_{1-6}) o haloalquilo (C_{1-6}).

Cualquier y cada definición individual de R^6 como se expone en el presente documento se puede combinar con cualquier y cada definición individual del **Núcleo**, **c**, **X**, **Y**, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^7 como se expone en el presente documento.

R^7 :

- 40 R^7 -A: En una realización, R^7 está seleccionado entre:

a) halo;

- 45 b) R^8 , -C(=O)- R^8 , -C(=O)-O- R^8 , -O- R^8 , -S- R^8 , SO- R^8 , - SO_2-R^8 , -alquileo (C_{1-6})- R^8 , -alquileo (C_{1-6})-C(=O)- R^8 , -alquileo (C_{1-6})-C(=O)-O- R^8 , -alquileo (C_{1-6})-SO- R^8 o -alquileo (C_{1-6})- SO_2-R^8 , -alquileo (C_{1-6})-O- R^8 o -alquileo (C_{1-6})-S- R^8 ; en los que R^8 en cada ejemplo está seleccionado independientemente entre H, alquilo (C_{1-6}), alqueno (C_{2-6}), alquino (C_{2-6}), haloalquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), arilo y **Het**;

y

en el que cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre:

- 50 i) halo, oxo, tioxo, alqueno (C_{2-6}), haloalquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquilo (C_{3-7})-alquilo (C_{1-6})-, -OH, -Oalquilo (C_{1-6}), -Ohaloalquilo (C_{1-6}), -SH, -Salquilo (C_{1-6}), -SOalquilo (C_{1-6}), - SO_2 alquilo (C_{1-6}), - NH_2 , -NHalquilo (C_{1-6}) y -N(alquilo (C_{1-6}))₂;

ii) alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido con -OH, -O-haloalquilo (C_{1-6}), u -O-alquilo (C_{1-6}); y

iii) arilo o **Het**, en los que cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con halo o alquilo (C_{1-6}); y

c) $-N(R^9)R^{10}$, $-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-O-C(=O)-N(R^9)R^{10}$, $-SO_2-N(R^9)R^{10}$, -alquileo (C₁₋₆)-N(R⁹)R¹⁰, -alquileo (C₁₋₆)-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, -alquileo (C₁₋₆)-O-C(=O)-N(R⁹)R¹⁰, o -alquileo (C₁₋₆)-SO₂-N(R⁹)R¹⁰ en los que R⁹ en cada ejemplo está seleccionado independientemente entre H, alquilo (C₁₋₆) y cicloalquilo (C₃₋₇); y R¹⁰ en cada ejemplo está seleccionado independientemente entre R⁸, -alquileo (C₁₋₆)-R⁸, -SO₂-R⁸, -C(=O)-R⁸, -C(=O)OR⁸ y -C(=O)N(R⁹)R⁸; en los que R⁸ y R⁹ son como se han definido anteriormente.

5

R⁷-B: En otra realización, R⁷ es H, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇) o -Oalquilo (C₁₋₆).

R⁷-C: En otra realización, R⁷ es alquilo (C₁₋₄).

R⁷-D: En otra realización, R⁷ es H o alquilo (C₁₋₄).

R⁷-E: En otra realización, R⁷ es H o CH₃.

10 **R⁷-F:** En otra realización, R⁷ es H, alquilo (C₁₋₆) o haloalquilo (C₁₋₆).

Cualquier y cada definición individual de R⁷ como se expone en el presente documento se puede combinar con cualquier y cada definición individual del **Núcleo, c, X, Y, R², R³, R⁴ y R⁶** como se expone en el presente documento.

Los ejemplos de realizaciones subgenéricas preferentes de la presente invención se exponen en la siguiente tabla, en la que cada grupo sustituyente de cada realización se define de acuerdo con las definiciones expuestas anteriormente:

15

Realización	Núcleo	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
E-1	Núcleo-A	R ² -B	R ³ -C	R ⁴ -B	-	R ⁶ -D	R ⁷ -B
E-2	Núcleo-A	R ² -B	R ³ -D	R ⁴ -C	-	R ⁶ -F	R ⁷ -A
E-3	Núcleo-A	R ² -E	R ³ -B	R ⁴ -E	-	R ⁶ -C	R ⁷ -C
E-4	Núcleo-A	R ² -B	R ³ -I	R ⁴ -E	-	R ⁶ -F	R ⁷ -F
E-5	Núcleo-A	R ² -C	R ³ -D	R ⁴ -G	-	R ⁶ -B	R ⁷ -B
E-6	Núcleo-A	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -J	-	R ⁶ -D	R ⁷ -D
E-7	Núcleo-A	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -J	-	R ⁶ -E	R ⁷ -E
E-8	Núcleo-A	R ² -B	R ³ -C	R ⁴ -B	R ⁵ -E	R ⁶ -D	-
E-9	Núcleo-A	R ² -B	R ³ -D	R ⁴ -C	R ⁵ -B	R ⁶ -F	-
E-10	Núcleo-A	R ² -E	R ³ -B	R ⁴ -E	R ⁵ -C	R ⁶ -C	-
E-11	Núcleo-A	R ² -B	R ³ -I	R ⁴ -E	R ⁵ -C	R ⁶ -F	-
E-12	Núcleo-A	R ² -C	R ³ -D	R ⁴ -G	R ⁵ -F	R ⁶ -B	-
E-13	Núcleo-A	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -K	R ⁵ -D	R ⁶ -D	-
E-14	Núcleo-A	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -K	R ⁵ -E	R ⁶ -E	-
E-15	Núcleo-A	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -J	R ⁵ -D	R ⁶ -D	-
E-16	Núcleo-A	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -J	R ⁵ -E	R ⁶ -E	-
E-17	Núcleo-B	R ² -D	R ³ -G	R ⁴ -A	-	R ⁶ -B	R ⁷ -F
E-18	Núcleo-B	R ² -F	R ³ -B	R ⁴ -G	-	R ⁶ -E	R ⁷ -A
E-19	Núcleo-B	R ² -C	R ³ -E	R ⁴ -D	-	R ⁶ -C	R ⁷ -C
E-20	Núcleo-B	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -J	-	R ⁶ -D	R ⁷ -D
E-21	Núcleo-B	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -J	-	R ⁶ -E	R ⁷ -E
E-22	Núcleo-B	R ² -D	R ³ -G	R ⁴ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -B	-
E-23	Núcleo-B	R ² -F	R ³ -B	R ⁴ -G	R ⁵ -A	R ⁶ -E	-
E-24	Núcleo-B	R ² -C	R ³ -E	R ⁴ -D	R ⁵ -D	R ⁶ -C	-
E-25	Núcleo-B	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -J	R ⁵ -D	R ⁶ -D	-
E-26	Núcleo-B	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -J	R ⁵ -E	R ⁶ -E	-
E-27	Núcleo-B	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -K	R ⁵ -D	R ⁶ -D	-
E-28	Núcleo-B	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -K	R ⁵ -E	R ⁶ -E	-

ES 2 402 322 T3

E-29	Núcleo-C	R ² -A	R ³ -H	R ⁴ -C	-	R ⁶ -E	R ⁷ -E
E-30	Núcleo-C	R ² -D	R ³ -B	R ⁴ -A	-	R ⁶ -B	R ⁷ -F
E-31	Núcleo-C	R ² -A	R ³ -H	R ⁴ -C	R ⁵ -A	R ⁶ -E	-
E-32	Núcleo-C	R ² -D	R ³ -B	R ⁴ -A	R ⁵ -D	R ⁶ -B	-
E-33	Núcleo-D	R ² -G	R ³ -I	R ⁴ -E	R ⁵ -D	R ⁶ -D	-
E-34	Núcleo-D	R ² -H	R ³ -J	R ⁴ -H	R ⁵ -E	R ⁶ -E	-
E-35	Núcleo-D	R ² -G	R ³ -I	R ⁴ -I	R ⁵ -D	R ⁶ -E	-
E-36	Núcleo-D	R ² -H	R ³ -J	R ⁴ -H	R ⁵ -D	R ⁶ -E	-
E-37	Núcleo-D	R ² -C	R ³ -I	R ⁴ -A	R ⁵ -B	R ⁶ -E	-
E-38	Núcleo-D	R ² -A	R ³ -F	R ⁴ -E	R ⁵ -A	R ⁶ -E	-
E-39	Núcleo-D	R ² -G	R ³ -H	R ⁴ -H	R ⁵ -F	R ⁶ -D	-
E-40	Núcleo-D	R ² -F	R ³ -E	R ⁴ -C	R ⁵ -D	R ⁶ -B	-
E-41	Núcleo-D	R ² -H	R ³ -J	R ⁴ -B	R ⁵ -A	R ⁶ -D	-
E-42	Núcleo-D	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -J	R ⁵ -D	R ⁶ -D	-
E-43	Núcleo-D	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -J	R ⁵ -E	R ⁶ -E	-
E-44	Núcleo-D	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -K	R ⁵ -D	R ⁶ -D	-
E-45	Núcleo-D	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -K	R ⁵ -E	R ⁶ -E	-
E-46	Núcleo-E	R ² -G	R ³ -I	R ⁴ -E	R ⁵ -D	R ⁶ -D	-
E-47	Núcleo-E	R ² -H	R ³ -J	R ⁴ -H	R ⁵ -E	R ⁶ -E	-
E-48	Núcleo-E	R ² -G	R ³ -I	R ⁴ -I	R ⁵ -D	R ⁶ -E	-
E-49	Núcleo-E	R ² -H	R ³ -J	R ⁴ -I	R ⁵ -E	R ⁶ -D	-
E-50	Núcleo-E	R ² -A	R ³ -C	R ⁴ -B	R ⁵ -E	R ⁶ -A	-
E-51	Núcleo-E	R ² -D	R ³ -F	R ⁴ -F	R ⁵ -C	R ⁶ -C	-
E-52	Núcleo-E	R ² -E	R ³ -J	R ⁴ -G	R ⁵ -E	R ⁶ -D	-
E-53	Núcleo-E	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -D	R ⁵ -E	R ⁶ -C	-
E-54	Núcleo-E	R ² -E	R ³ -G	R ⁴ -C	R ⁵ -B	R ⁶ -F	-
E-55	Núcleo-E	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -J	R ⁵ -D	R ⁶ -D	-
E-56	Núcleo-E	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -J	R ⁵ -E	R ⁶ -E	-
E-57	Núcleo-E	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -K	R ⁵ -D	R ⁶ -D	-
E-58	Núcleo-E	R ² -C	R ³ -I	R ⁴ -K	R ⁵ -D	R ⁶ -D	-
E-59	Núcleo-F	R ² -A	R ³ -H	R ⁴ -C	R ⁵ -A	R ⁶ -B	-
E-60	Núcleo-F	R ² -D	R ³ -B	R ⁴ -A	R ⁵ -D	R ⁶ -E	-
E-61	Núcleo-G	R ² -G	R ³ -I	R ⁴ -E	-	R ⁶ -D	R ⁷ -E
E-62	Núcleo-G	R ² -H	R ³ -J	R ⁴ -H	-	R ⁶ -E	R ⁷ -D
E-63	Núcleo-G	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -I	-	R ⁶ -D	R ⁷ -D
E-64	Núcleo-G	R ² -G	R ³ -I	R ⁴ -E	-	R ⁶ -E	R ⁷ -D
E-65	Núcleo-G	R ² -B	R ³ -A	R ⁴ -C	-	R ⁶ -D	R ⁷ -D
E-66	Núcleo-G	R ² -G	R ³ -D	R ⁴ -G	-	R ⁶ -F	R ⁷ -E
E-67	Núcleo-G	R ² -D	R ³ -B	R ⁴ -F	-	R ⁶ -B	R ⁷ -A
E-68	Núcleo-G	R ² -B	R ³ -F	R ⁴ -A	-	R ⁶ -E	R ⁷ -E
E-69	Núcleo-G	R ² -H	R ³ -J	R ⁴ -D	-	R ⁶ -D	R ⁷ -F

E-70	Núcleo-G	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -J	-	R ⁶ -D	R ⁷ -D
E-71	Núcleo-G	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -J	-	R ⁶ -E	R ⁷ -E
E-72	Núcleo-G	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -K	-	R ⁶ -D	R ⁷ -D
E-73	Núcleo-G	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -K	-	R ⁶ -E	R ⁷ -E
E-74	Núcleo-H	R ² -G	R ³ -I	R ⁴ -E	-	R ⁶ -D	R ⁷ -E
E-75	Núcleo-H	R ² -H	R ³ -J	R ⁴ -H	-	R ⁶ -E	R ⁷ -D
E-76	Núcleo-H	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -I	-	R ⁶ -D	R ⁷ -D
E-77	Núcleo-H	R ² -G	R ³ -I	R ⁴ -H	-	R ⁶ -D	R ⁷ -E
E-78	Núcleo-H	R ² -G	R ³ -J	R ⁴ -D	-	R ⁶ -F	R ⁷ -A
E-79	Núcleo-H	R ² -C	R ³ -H	R ⁴ -H	-	R ⁶ -A	R ⁷ -B
E-80	Núcleo-H	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -E	-	R ⁶ -C	R ⁷ -C
E-81	Núcleo-H	R ² -G	R ³ -C	R ⁴ -B	-	R ⁶ -E	R ⁷ -F
E-82	Núcleo-H	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -E	-	R ⁶ -E	R ⁷ -C
E-83	Núcleo-H	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -J	-	R ⁶ -D	R ⁷ -D
E-84	Núcleo-H	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -J	-	R ⁶ -E	R ⁷ -E
E-85	Núcleo-H	R ² -H	R ³ -I	R ⁴ -K	-	R ⁶ -D	R ⁷ -D
E-86	Núcleo-H	R ² -C	R ³ -I	R ⁴ -K	-	R ⁶ -D	R ⁷ -D
E-87	Núcleo-I	R ² -C	R ³ -E	R ⁴ -D	-	R ⁶ -C	R ⁷ -A
E-88	Núcleo-I	R ² -D	R ³ -G	R ⁴ -A	-	R ⁶ -B	R ⁷ -F

Ejemplos de los compuestos más preferentes de acuerdo con la presente invención son cada uno de los compuestos individuales listados en las siguientes Tablas 1 a 4.

5 En general, se pretende incluir todas las formas tautoméricas e isoméricas y las mezclas de las mismas, por ejemplo, tautómeros individuales, isómeros geométricos, estereoisómeros, atropisómeros, enantiómeros, diastereómeros, racematos, mezclas racémicas o no racémicas de estereoisómeros, mezclas de diastereómeros, o mezclas de cualquiera de las formas anteriores de una estructura o compuesto químico, a menos que se indique específicamente una forma isomérica o estereoquímica específica en el nombre o en la estructura del compuesto.

10 Es bien conocido en la técnica que la actividad biológica y farmacológica de un compuesto es sensible a la estereoquímica del compuesto. Por lo tanto, por ejemplo, los enantiómeros a menudo exhiben una actividad biológica sorprendentemente diferente que incluye diferencias en las propiedades farmacocinéticas, incluyendo el metabolismo, unión a proteínas, y similares, y en las propiedades farmacológicas, incluyendo el tipo de actividad mostrada, el grado de actividad, toxicidad, y similares. Por lo tanto, un experto en la materia comprenderá que un enantiómero puede ser más activo o puede exhibir efectos beneficiosos cuando se enriquece con respecto al otro enantiómero o cuando se separa del otro enantiómero. Además un experto en la materia sabría cómo separar, enriquecer, o preparar selectivamente los enantiómeros de los compuestos de la presente invención a partir de la presente divulgación y del conocimiento en la técnica.

15 La preparación de estereoisómeros puros, por ejemplo enantiómeros y diastereómeros, o de mezclas de un exceso enantiomérico (ee) o de una pureza enantiomérica deseada, se consiguen mediante uno o más de los numerosos procedimientos de (a) separación o resolución de enantiómeros, o (b) síntesis enantioselectiva conocida por los expertos en la materia, o una combinación de los mismos. Estos procedimientos de resolución generalmente dependen del reconocimiento quiral e incluyen, por ejemplo, cromatografía usando fases estacionarias quirales, complejación huésped-anfitrión enantioselectiva, resolución o síntesis usando auxiliares quirales, síntesis enantioselectiva, resolución cinética enzimática y no enzimática, o cristalización enantioselectiva espontánea. Tales procedimientos se desvelan generalmente en Chiral Separation Techniques: A Practical Approach (2^a Ed.), G. Subramanian (ed.), Wiley-VCH, 2000; T.E. Beesley y R.P.W. Scott, Chiral Chromatography, John Wiley & Sons, 1999; y Satinder Ahuja, Chiral Separations by Chromatography, Am. Chem. Soc., 2000, que se incorporan en el presente documento como referencia. Además, existen igualmente procedimientos bien conocidos para la cuantificación del exceso o de la pureza enantiomérica, por ejemplo, GC, HPLC, CE, o RMN, y para la asignación de la configuración absoluta y de la conformación, por ejemplo, CD, ORD, cristalografía de rayos X, o RMN.

Composición farmacéutica

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un mamífero con necesidad de tratamiento para una infección por VIH en forma de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención o de una sal farmacéuticamente aceptable o de un éster del mismo; y uno o más vehículos o adyuvantes no tóxicos convencionales farmacéuticamente aceptables. La formulación específica de la composición se determina mediante la solubilidad y la naturaleza química del compuesto, la vía de administración seleccionada y la práctica farmacéutica estándar. La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede administrar oralmente o sistémicamente.

Cuando un enantiómero de un ingrediente activo quiral tiene una actividad biológica diferente al otro, se contempla que la composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede comprender una mezcla racémica del ingrediente activo, una mezcla enriquecida en un enantiómero del ingrediente activo o un enantiómero puro del ingrediente activo. La mezcla enriquecida en un enantiómero del ingrediente activo se contempla que contenga de más de un 50 % a aproximadamente un 100 % de un enantiómero del ingrediente activo y de aproximadamente un 0 % a menos de un 50 % del otro enantiómero del ingrediente activo. Preferentemente, cuando la composición comprende una mezcla enriquecida en un enantiómero del ingrediente activo o un enantiómero puro del ingrediente activo, la composición comprende de más de un 50 % a aproximadamente un 100 % de, o solamente, el enantiómero más activo fisiológicamente y/o el enantiómero menos tóxico. Es bien conocido que un enantiómero de un ingrediente activo puede ser el más activo fisiológicamente para una indicación terapéutica mientras que el otro enantiómero del ingrediente activo puede ser el más activo fisiológicamente para una indicación terapéutica diferente; por lo tanto la composición enantiomérica preferente de la composición farmacéutica puede diferir en el uso de la composición para el tratamiento de indicaciones terapéuticas diferentes.

Para la administración oral, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster del mismo, se puede formular en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye pero no se limita a suspensiones y soluciones acuosas, cápsulas, polvos, jarabes, elixires o comprimidos. Para la administración sistémica, que incluye pero no se limita a administración mediante técnicas de infusión o inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, e intralesional, es preferente usar una solución del compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable o de un éster del mismo, en un vehículo acuoso estéril farmacéuticamente aceptable.

Los vehículos, adyuvantes, diluyentes, excipientes y aditivos farmacéuticamente aceptables así como los procedimientos para la formulación de composiciones farmacéuticas para varias vías de administración son bien conocidos por los expertos en la materia y se describen en textos farmacéuticos tales como Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Edición, Lippincott Williams & Wilkins, 2005; y L.V. Allen, N.G. Popovich y H.C. Ansel, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 8ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2004, que se incorporan en el presente documento como referencia.

La dosificación administrada variará dependiendo de factores conocidos, que incluyen pero no se limitan a la actividad y características farmacodinámicas del compuesto específico empleado y su modo, período y vía de administración; la edad, dieta, género, peso corporal y estado general de salud del receptor; la naturaleza y extensión de los síntomas; la gravedad y curso de la infección; la clase de tratamiento concurrente; la frecuencia de tratamiento; el efecto deseado; y el criterio del médico prescriptor del tratamiento. En general, el compuesto se administra de la forma más deseable con un nivel de dosificación que conseguirá generalmente resultados antiviralmente eficaces sin causar ningún efecto secundario nocivo o perjudicial.

Se puede esperar que la dosificación diaria del ingrediente activo sea de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, siendo la dosificación preferente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg. Normalmente, la composición farmacéutica de la presente invención se administrará de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces por día o, de forma alternativa, en forma de una infusión continua. Tal administración se puede usar como terapia crónica o aguda. La cantidad del ingrediente activo que se puede combinar con los materiales de vehículo para producir una forma de dosificación unitaria variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Una preparación típica contendrá de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 95 % del compuesto activo (p/p). Preferentemente, tales preparaciones contienen de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 80 % del compuesto activo.

Por lo tanto, de acuerdo con una realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende una mezcla racémica del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster del mismo.

Una realización alternativa proporciona una composición farmacéutica que comprende una mezcla enriquecida en un enantiómero del compuesto de fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable o de un éster del mismo.

Una realización adicional proporciona una composición farmacéutica que comprende un enantiómero puro del compuesto de fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable o de un éster del mismo.

Terapia de combinación

Se contempla una terapia de combinación en la que un compuesto de acuerdo con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster del mismo, se administra conjuntamente con al menos un agente antiviral adicional. Los agentes adicionales se pueden combinar con los compuestos de la presente invención para crear una forma de dosificación unitaria. De forma alternativa estos agentes adicionales se pueden administrar separadamente, concurrentemente o secuencialmente, como parte de una forma de dosificación múltiple.

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención comprende una combinación de un compuesto de acuerdo con la invención, o de una sal farmacéuticamente aceptable o de un éster del mismo, y uno o más agentes antivirales adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional deberían estar presentes en niveles de dosificación entre aproximadamente un 10 y un 100 %, y más preferentemente entre aproximadamente un 10 y un 80 % de la dosificación administrada habitualmente en un régimen de monoterapia. En el caso de una interacción sinérgica entre el compuesto de la invención y el agente o agentes antivirales adicionales, la dosificación de cualquiera o de todos los agentes activos de la combinación se puede reducir en comparación con la dosificación administrada habitualmente en un régimen de monoterapia.

Los agentes antivirales contemplados para su uso en tal terapia de combinación incluyen agentes (compuestos o sustancias biológicas) que son eficaces para inhibir la formación y/o la replicación de un virus en un mamífero, que incluyen pero no se limitan a agentes que interfieren con el huésped o con los mecanismos virales necesarios para la formación y/o la replicación de un virus en un mamífero. Tales agentes se pueden seleccionar entre:

- NRTIs (nucleósidos o nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa) que incluyen pero no se limitan a zidovudina (AZT), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), emtricitabina, succinato de abacavir, elvucitabina, adefovir dipivoxilo, lobucavir (BMS-180194), Iodenosina (FddA) y tenofovir incluyendo tenofovir disoproxilo y sal de fumarato de tenofovir disoproxilo, COMBIVIR™ (contiene 3TC y AZT), TRIZIVIR™ (contiene abacavir, 3TC y AZT), TRUVADA™ (contiene tenofovir y emtricitabina), y EPZICOM™ (contiene abacavir y 3TC);

- NNRTIs (no nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa) que incluyen pero no se limitan a nevirapina, delaviradina, efavirenz, etravirina y rilpivirina;

- inhibidores de la proteasa que incluyen pero no se limitan a ritonavir, tipranavir, saquinavir, nelfinavir, indinavir, amprenavir, fosamprenavir, atazanavir, lopinavir, darunavir (TMC-114), lasinavir y brecanavir (VX-385);

- inhibidores de la entrada que incluyen pero no se limitan a

- antagonistas de CCR5 (que incluyen pero no se limitan a maraviroc, vicriviroc, INCB9471 y TAK-652),
- antagonistas de CXCR4 (que incluyen pero no se limitan a AMD-11070),
- inhibidores de la fusión (que incluyen pero no se limitan a enfuvirtida (T-20), TR1-1144 y TR1-999) y
- otros (que incluyen pero no se limitan a BMS-488043);

- inhibidores de la integrasa (que incluyen pero no se limitan a raltegravir (MK-0518), BMS-707035 y elvitegravir (GS 9137));

- inhibidores de TAT;

- inhibidores de la maduración (que incluyen pero no se limitan a berivimat (PA-457));

- agentes de inmunomodulación (que incluyen pero no se limitan a levamisol); y

- otros agentes antivirales que incluyen hidroxiurea, ribavirina, IL-2, IL-12 y pentafusida.

Además, un compuesto de acuerdo con la invención se pueden usar con al menos un compuesto de acuerdo con la invención distinto o con uno o más agentes antifúngicos o antibacterianos (que incluyen pero no se limitan a fluconazol).

Por lo tanto, de acuerdo con una realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende adicionalmente uno o más agentes antivirales.

Una realización adicional proporciona la composición farmacéutica de la presente invención en la que el uno o más agentes antivirales comprende al menos un NNRTI.

De acuerdo con otra realización de la composición farmacéutica de la presente invención, el uno o más agentes antivirales comprende al menos un NRTI.

De acuerdo con aún otra realización de la composición farmacéutica de la presente invención, el uno o más agentes antivirales comprende al menos un inhibidor de la proteasa.

De acuerdo con todavía otra realización de la composición farmacéutica de la presente invención, el uno o más agentes antivirales comprende al menos un inhibidor de la entrada.

De acuerdo con una realización adicional de la composición farmacéutica de la presente invención, el uno o más agentes antivirales comprende al menos un inhibidor de la integrasa.

Un compuesto de acuerdo con la presente invención también se puede usar como reactivo de laboratorio o como reactivo de investigación. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede usar como control positivo para validar ensayos, que incluye pero no se limita a ensayos sustitutos basados en células y ensayos de replicación viral *in vitro* o *in vivo*.

- 5 Además, un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede usar para tratar o prevenir la contaminación viral de materiales y por lo tanto reducir el riesgo de infección viral de personal médico o de laboratorio o de pacientes que entran en contacto con tales materiales (por ejemplo sangre, tejidos, instrumentos y ropas quirúrgicas, instrumentos y ropas de laboratorio, y aparatos y materiales de recolección de sangre).

Derivados que comprenden un marcador detectable

- 10 Otro aspecto de la invención proporciona un derivado de un compuesto de fórmula (I), comprendiendo el derivado un marcador detectable. Tal marcador permite el reconocimiento directa o indirectamente del derivado de modo que se puede detectar, medir o cuantificar. El marcador detectable se puede detectar, medir o cuantificar por sí mismo, o puede interactuar con uno o más restos distintos que comprenden en sí mismos uno o más marcadores detectables, de modo que la interacción entre los mismos permite que se detecte, se mida o se cuantifique el derivado.

- 15 Tales derivados se pueden usar como sondas para estudiar la replicación del VIH, que incluyen pero no se limitan a estudiar el mecanismo de acción de las proteínas virales y del huésped involucradas en la replicación del VIH, estudiar los cambios conformacionales experimentados por tales proteínas virales y del huésped en diversas condiciones y estudiar las interacciones con entidades que se unen o interactúan de otra manera con estas proteínas virales y del huésped. Los derivados de acuerdo con este aspecto de la invención se pueden usar en ensayos para identificar compuestos que interactúan con las proteínas virales y del huésped, ensayos que incluyen pero no se limitan a ensayos de desplazamiento que miden el grado con el que se desplaza el derivado a partir de la interacción con las proteínas virales y del huésped. Un uso preferente de los derivados de acuerdo con este aspecto de la invención es en ensayos de desplazamiento para identificar inhibidores de la integrasa del VIH. Tales derivados también se pueden usar para formar interacciones covalentes o no covalentes con las proteínas virales y del huésped o para identificar residuos de las proteínas virales y del huésped que interactúan con los compuestos de la invención.

Los marcadores detectables contemplados para su uso con los derivados de los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, marcadores fluorescentes, marcadores quimioluminiscentes, cromóforos, anticuerpos, marcadores enzimáticos, isótopos radiactivos, marcas de afinidad y grupos fotoreactivos.

- 30 Un marcador fluorescente es un marcador que emite fluorescencia, emitiendo luz en una longitud de onda tras la absorción de luz de una longitud de onda diferente. Los marcadores fluorescentes incluyen, pero no se limitan a fluoresceína; Rojo Texas; aminometilcumarina; colorantes de rodamina, que incluyen pero no se limitan a tetrametilrodamina (TAMRA); colorantes de Alexa que incluyen pero no se limitan a Alexa Fluor® 555; colorantes de cianina que incluyen pero no se limitan a Cy3; moléculas fluorescentes basadas en el europio o en la serie de los lantánidos; y similares.

Un marcador quimioluminiscente es un marcador que puede experimentar una reacción química que produce luz. Los marcadores quimioluminiscentes incluyen, pero no se limitan a, luminol, luciferina, lucigenina, y similares.

- 40 Un cromóforo es un marcador que absorbe selectivamente ciertas longitudes de onda de la luz visible mientras que trasmite o refleja otras, causando de ese modo que los compuestos que contienen el cromóforo aparezcan coloreados. Los cromóforos incluyen, pero no se limitan a, colorantes naturales y sintéticos.

- 45 Un anticuerpo es una proteína producida por el sistema inmune de un mamífero en respuesta a un antígeno específico, que se une específicamente a ese antígeno. Los anticuerpos contemplados para su uso como marcadores detectables de acuerdo con la invención incluyen pero no se limitan a anticuerpos frente a los siguientes: marcas de polihistidina, glutatión-S-transferasa (GST), hemoaglutinina (HA), marcas de epítipo FLAG®, marca Myc, proteína de unión a la maltosa (MBP), proteína fluorescente verde (GFP) y similares.

Un marcador enzimático es una enzima cuya presencia se puede detectar por medio de un ensayo específico para la actividad catalítica de la enzima. Los marcadores enzimáticos contemplados para su uso como marcadores detectables de acuerdo con la invención incluyen pero no se limitan a, luciferasa, peroxidasa de rábano (HRP), β -galactosidasa y similares.

- 50 Un isótopo radiactivo es un isótopo de un átomo que produce radiación tras decaimiento reactivo. Los isótopos radiactivos incluyen, pero no se limitan a, ^{14}C , ^3H , ^{31}P , ^{121}I , ^{125}I y similares.

- 55 Una marca de afinidad es un marcador que tiene una fuerte afinidad por otro resto, designado en el presente documento como compañero de unión. Tal marca de afinidad se puede usar para formar un complejo con el compañero de unión de modo que el complejo se pueda detectar selectivamente o separar de una mezcla. Las marcas de afinidad incluyen pero no se limitan a biotina o un derivado de la misma, un polipéptido de histidina, una poliarginina, un resto de azúcar de amilosa o un epítipo definido reconocible por un anticuerpo específico; los

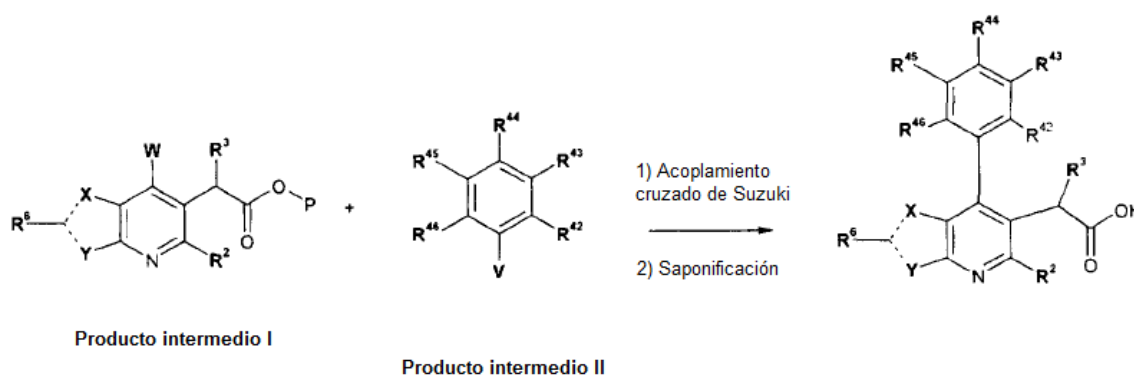
epítomos adecuados incluyen, pero no se limitan a, glutatión-S-transferasa (GST), hemoaglutinina (HA), marcas de epítomo FLAG[®], marca Myc, proteína de unión a la maltosa (MBP), proteína fluorescente verde (GFP) y similares.

- Además, los compuestos de la invención usados como sondas se pueden marcar con un grupo fotoreactivo que se transforma tras la activación por la luz, de un grupo inerte en una especie reactiva, tal como un radical libre. El grupo se puede usar para activar el derivado de modo que pueda formar un enlace covalente con uno o más residuos de una proteína viral o del huésped. Los grupos fotoreactivos incluyen, no se limitan a marcas de fotoafinidad tales como benzofenona y grupos azida.

Metodología y síntesis

- La síntesis de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención se consigue convenientemente siguiendo el procedimiento general perfilado en los esquemas siguientes en los que **c**, **X**, **Y**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶** y **R⁷** son como se definen en el presente documento. Se proporcionan instrucciones adicionales para un experto en la materia mediante los ejemplos específicos expuestos posteriormente en el presente documento.

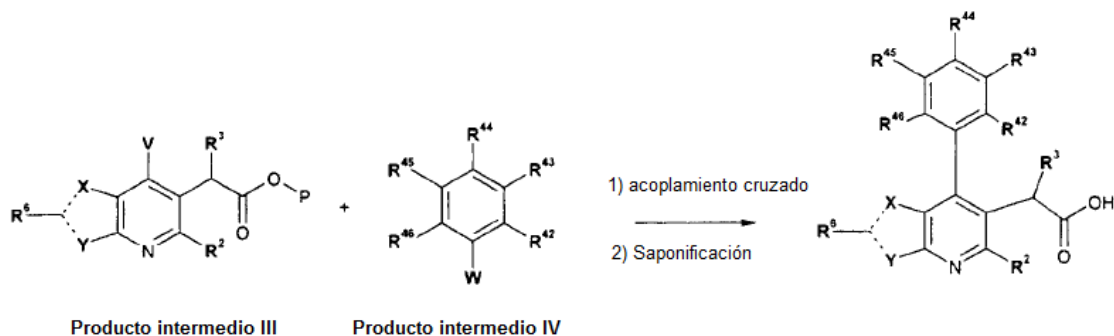
Esquema 1: Ensamblaje de inhibidores



- en las que **R⁴²**, **R⁴³**, **R⁴⁴**, **R⁴⁵** y **R⁴⁶** pueden ser sustituyentes en el resto fenilo o (**R⁴²** y **R⁴³**), (**R⁴³** y **R⁴⁴**), (**R⁴⁴** y **R⁴⁵**) o (**R⁴⁵** y **R⁴⁶**) pueden estar unidos de modo que formen un carbociclo o un heterociclo, **W** es yodo, bromo, cloro u OTf, **V** es B(OH)₂ o ésteres de boronato tales como B(OCH₃)₂ y B(OC(CH₃)₂C(CH₃)₂O), yodo, SnR₃ en el que R es alquilo (C₁₋₆), ZnX en el que X es halo, y **P** es un grupo protector, tal como los grupos protectores usados habitualmente para ácidos carboxílicos, que incluyen, pero no se limitan a un éster de metilo o de etilo.

- Los expertos en la materia pueden contemplar diversos procedimientos de acoplamiento entre el producto intermedio (I) (es decir el armazón de tienopiridina) y el producto intermedio II (es decir el sustituyente **R⁴**). Por ejemplo, pero no limitado a, el acoplamiento cruzado de Suzuki entre el derivado de ácido borónico ácido o el éster de boronato del producto intermedio II y el halo o triflato derivado del producto intermedio I, el acoplamiento cruzado de Ullmann catalizado por cobre entre los derivados de yodo de los productos intermedios I y II, el acoplamiento cruzado de Negishi entre el reactivo de arilcinc del producto intermedio II y el derivado de yodo o de triflato del producto intermedio I, y el acoplamiento de Stille entre el reactivo de arilestaño del producto intermedio II y el derivado de bromo o de yodo del producto intermedio I, como se ha mostrado anteriormente, pueden conducir, después de saponificación, a los compuestos de la invención de fórmula (I).

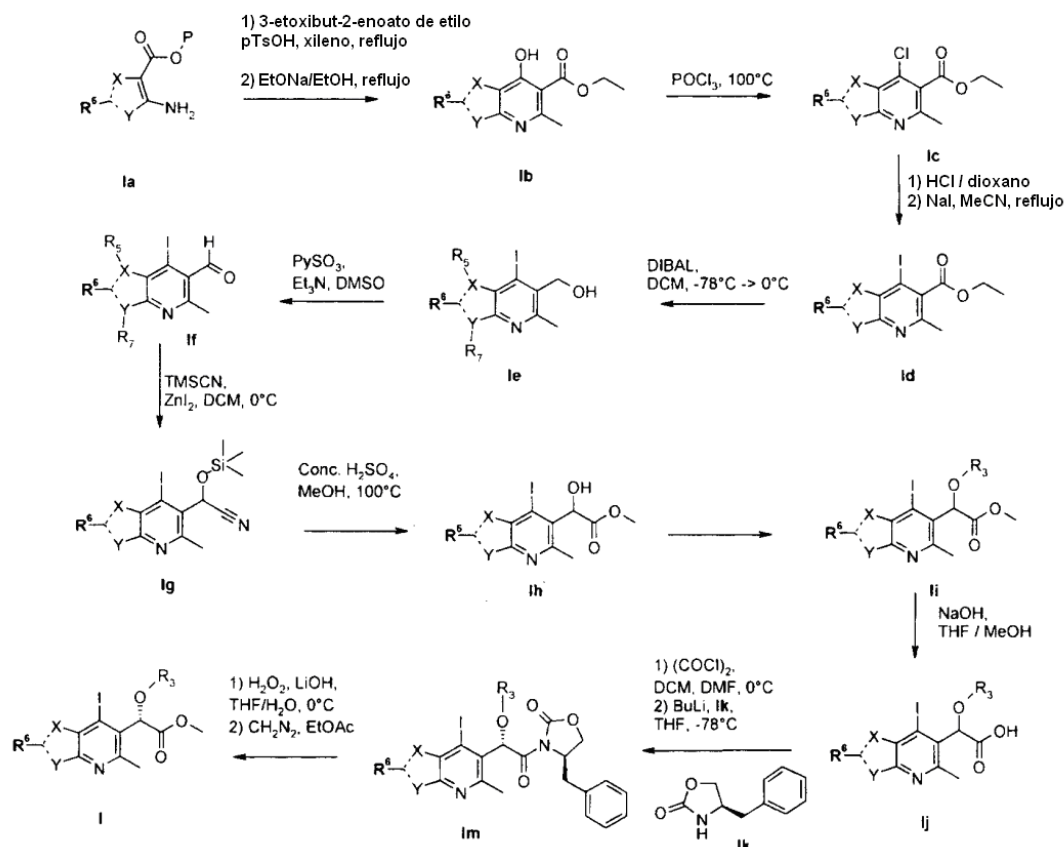
- De forma alternativa, se pueden usar los mismos procedimientos de acoplamiento cruzado por intercambio de los compañeros de acoplamiento como se muestra a continuación. Por ejemplo, el acoplamiento cruzado de tipo Suzuki, Negishi, y Stille entre el derivado de ácido borónico ácido o el éster de boronato, el reactivo de arilcinc o el reactivo de arilestaño del producto intermedio de tienopiridina III y el derivado de yodo, bromo, cloro o triflato necesarios del producto intermedio IV también pueden conducir, después de saponificación, a los compuestos de fórmula (I).



en las que R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} y R^{46} y P son como se han definido anteriormente y W es yodo, bromo, cloro u OTf, V es $B(OH)_2$ o ésteres de boronato tales como $B(OCH_3)_2$ y $B(OC(CH_3)_2C(CH_3)_2O)$, SnR_3 en el que R es alquilo (C_{1-6}) y ZnX en el que X es halo.

- 5 Además, se pueden contemplar modificaciones corriente abajo del producto, tales como la conversión de una amina de tipo anilina en un sustituyente de cloro o de bromo mediante una reacción de Sandmeyer o de una alquilación, o la deshalogenación mediante una reducción.

Esquema 2: Síntesis del armazón de tienopiridina

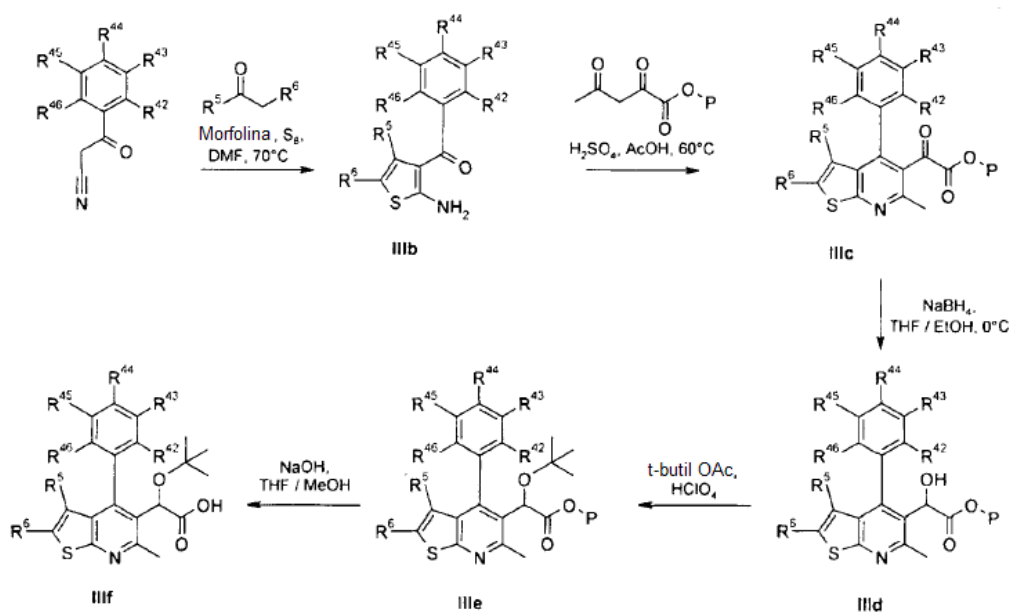


- 10 En una ruta alternativa para los compuestos de fórmula general I, un tieno que está 1,2-disustituido con un grupo amino y un carboxilato protegido, ejemplificado mediante el compuesto Ia, se condensa con 3-etoixibut-2-enoato de etilo para obtener una imina que a continuación experimenta una anelación del anillo para obtener la tienopiridina Ib. Será evidente para los expertos en la materia que se pueden usar un número muy grande de condiciones de reacción posibles para efectuar este procedimiento de condensación-anelación. A continuación se intercambia el resto fenol por un grupo cloro por tratamiento con $POCl_3$ y el cloro se intercambia posteriormente por un grupo yodo en condiciones ácidas en presencia de NaI para obtener el yoduro de arilo Id. Los expertos en la materia reconocerán que la funcionalidad fenol se puede transformar en un gran número de funcionalidades diferentes que
- 15

incluyen, pero no se limitan a, Cl, Br, I y OTf, para permitir el acceso al producto intermedio **II**. A continuación se reduce el grupo éster de **Id** al correspondiente alcohol bencílico **Ie**, preferentemente, pero no limitado a, por tratamiento con DIBAL. Los expertos en la materia reconocerán que esta transformación de rutina se puede realizar con un gran número de condiciones de reacción. La oxidación del alcohol **Ie** al aldehído **If**, seguido de la adición de TMSCN proporciona el derivado de cianohidrina **Ig**. Será evidente que tanto la oxidación de **Ie** a **If** como la transformación del aldehído a **Ig** se pueden realizar mediante un determinado número de etapas sintéticas diferentes bien descritas. En la realización preferente, la oxidación por tratamiento con complejo SO₃-piridina en presencia de DMSO, seguido de yoduro de cinc mediado por la adición de TMSCN proporciona **Ig** a partir de **Ie**. La metanolisis catalizada por ácido de **Ig** proporciona el éster **Ih**. A continuación el alcohol secundario se derivatiza con el grupo R³ para obtener el compuesto **Ii**. Los expertos en la materia reconocerán que esto se puede realizar de un número muy grande de formas, incluyendo las que usan construir enlaces de éter tales como, pero no limitados a, reacciones SN₁ o SN₂ o adición catalizada por ácido a un alqueno. La saponificación del éster de metilo proporciona el ácido **Ij**, que a continuación se derivatiza con un auxiliar quiral enantioméricamente puro, tal como **Ik**, para obtener una mezcla de diastereómeros que se puede separar para proporcionar **Im**. Los expertos en la materia reconocerán que están disponibles muchos auxiliares quirales diferentes para la conversión del ácido racémico **Ij** en una mezcla de diastereómeros y será evidente que este es un procedimiento bien descrito para la resolución química de estereoisómeros. En la realización preferente, el ácido **Ij** se activa por conversión en su cloruro de ácido correspondiente, que a continuación se convierte *in situ* en la imida **Im**. También será evidente que esta transformación particular se puede conseguir mediante una diversidad de procedimientos conocidos, que incluyen, pero no se limitan a, versiones secuenciales del mismo procedimiento y activación del ácido **Ij** mediante otro medio conocido por los expertos en la materia. La imida **Im**, una vez separada de su diastereómero, se hidroliza a continuación y el carboxilato resultante se convierte en el éster **I**, en la realización preferente mediante un procedimiento estándar de dos etapas.

De forma alternativa, también se puede usar una modificación de este enfoque para preparar el armazón de tienopiridina como se perfila en el Esquema 3.

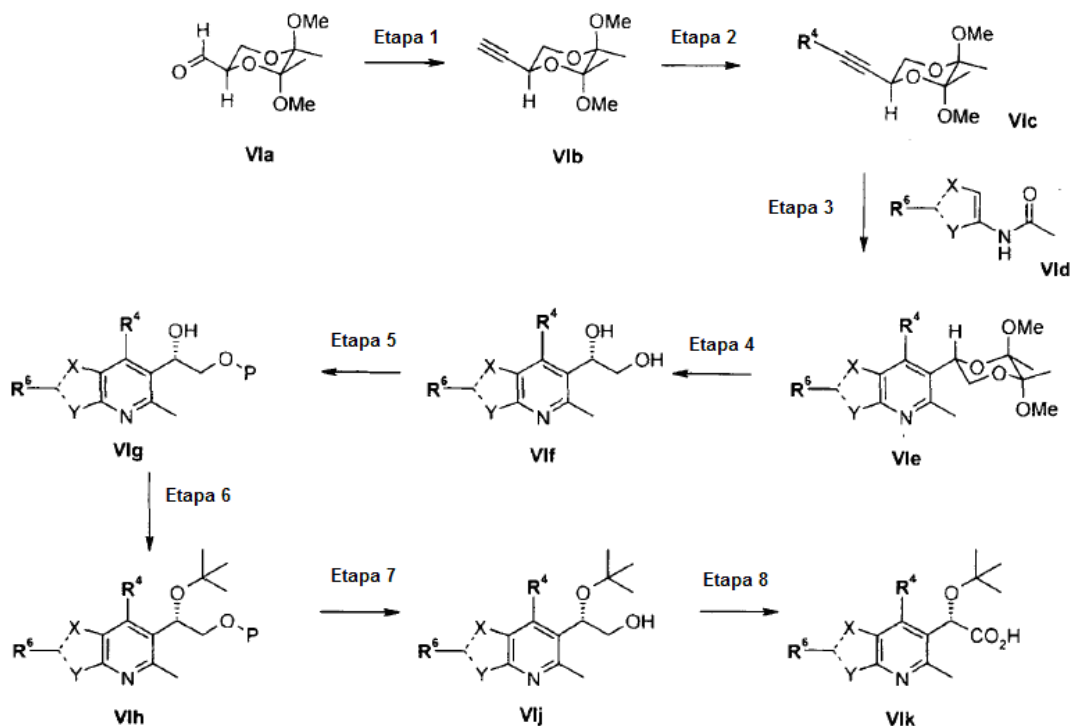
Esquema 3: Síntesis alternativa del armazón de tienopiridina



En este procedimiento se puede condensar un benzilacetona nitrilo sustituido adecuadamente en presencia de azufre con una cetona o aldehído adecuado mediante métodos estándar conocidos en la literatura. La condensación de los productos intermedios **IIIb** con un reactivo de α,γ -dicetoéster adecuado, mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia o como se expone posteriormente en los ejemplos, proporciona los productos intermedios de fórmula **IIIc** en la que P es un grupo protector de éster tal como metilo o etilo. La reducción de los productos intermedios **IIIc**, mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia o como se expone posteriormente en los ejemplos, proporciona los productos intermedios de fórmula **IIIe**. Como es bien conocido por un experto en la materia, tal reducción se puede conseguir de forma enantioselectiva usando procedimientos conocidos en la literatura. A continuación se derivatiza el alcohol secundario a *tert*-butil éter usando acetato de *tert*-butilo. Los expertos en la materia reconocerán que esto se puede realizar de más de una manera, incluyendo una reacción SN₁ o una adición catalizada por ácido a isobutileno. La hidrólisis del grupo protector de éster de los productos intermedios **IIIe**, mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia o como se expone

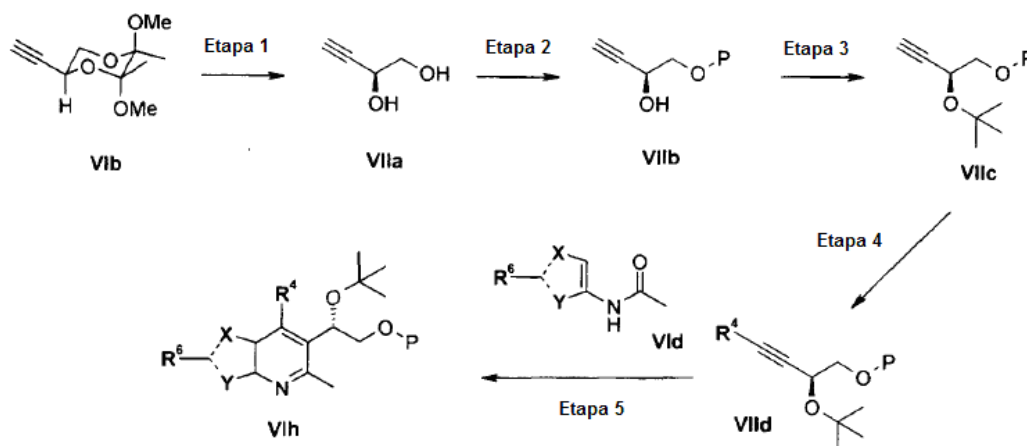
posteriormente en los ejemplos, proporciona los compuestos de fórmula **III**f. Además, se puede acceder al armazón de tienopiridina de forma enantioselectiva como se perfila en el Esquema 2.

Esquema 4: Síntesis alternativa del armazón de tienopiridina



En una ruta alternativa para los compuestos de fórmula general I, el aldehído conocido **VIa** se transforma en el alquino terminal **VIb**. Los expertos en la materia reconocerán que existen un determinado número de procedimientos para conseguir esa transformación, tales como, pero no limitados a, la reacción de Bestmann-Ohira o la reacción de Corey-Fuchs. El grupo R^4 se une a continuación al alquino usando condiciones bien conocidas por los expertos en la materia, preferentemente mediante un acoplamiento de Sonogashira entre el alquino y el derivado de yoduro de arilo del grupo R^4 , para obtener el alquino interno **VIc**. Otros procedimientos pueden incluir la reacción de Castro-Stevens o el acoplamiento catalizado por paladio, mediado por plata, del alquino **VIb** y el derivado de ácido o éster borónico del fragmento R^4 como se ha informado por Zou y colaboradores (Tetrahedron Lett. 2003, 44, 8709-8711). El alquino interno **VIc** experimenta a continuación una ciclocondensación con la amida **VIId** para obtener la tienopiridina **VIe**. Los expertos en la materia reconocerán que esto puede involucrar la activación de la amida **VIId** para facilitar la condensación global. Esto se consigue preferentemente mediante la acción de anhídrido trifílico y en presencia de 2-cloropiridina como se describe por Movassaghi (J. Am. Chem. Soc., 129 (33), 10096 -10097), pero también se puede conseguir de otras maneras. Las amidas **VIId** están disponibles en el mercado habitualmente, aunque los expertos en la materia reconocerán que también se obtienen fácilmente a partir de anilina o precursores de nitro areno disponibles en el mercado. El dicetal cíclico se hidroliza a continuación para obtener el diol **VIg** en condiciones ácidas. A continuación se protege el alcohol terminal para obtener **VIg**, en el que P puede ser un determinado número de grupos protectores diferentes que incluyen, pero no se limitan a, un grupo trimetilacetilo. A continuación se derivatiza el alcohol secundario con un grupo *tert*-butilo para obtener el compuesto **VIh**. Los expertos en la materia reconocerán que esto se puede realizar de más de una manera, incluyendo una reacción SN_1 o una adición catalizada por ácido a isobutileno. A continuación se retira el grupo protector para obtener el alcohol primario **VIj**, que a su vez se oxida al ácido carboxílico **VIk**. Será evidente que la oxidación de **VIj** a **VIk** se puede realizar en una o dos etapas sintéticas. En el procedimiento preferente, se emplea la oxidación de Dess-Martin a un aldehído intermedio seguido de oxidación de Lindgren.

Esquema 5: Síntesis alternativa del armazón de tienopiridina



En aún otra ruta para los compuestos de fórmula general I, la síntesis del producto intermedio **VIh** también se puede conseguir siguiendo una ruta que comienza con la hidrólisis catalizada por ácido del dicetal cíclico del alquino terminal **VIb** para obtener el diol **VIIa**. A continuación se protege el alcohol terminal para obtener **VIIb**, en el que P puede ser un determinado número de grupos protectores diferentes que incluyen, pero no se limitan a, un grupo trimetilacetilo. A continuación se derivatiza el alcohol secundario con el grupo *tert*-butilo para obtener el compuesto **VIIc**. Los expertos en la materia reconocerán que esto se puede realizar de más de una manera, incluyendo una reacción SN₁ o una adición catalizada por ácido a isobutileno. El grupo R⁴ se une a continuación al alquino usando condiciones bien conocidas por los expertos en la materia, preferentemente mediante un acoplamiento de Sonogashira entre el alquino y el derivado de yoduro de arilo del grupo R⁴, para obtener el alquino interno **VIIId**. El alquino interno **VIIId** experimenta a continuación una ciclocondensación con la amida **VId** para obtener la quinolina **VIh**, conseguida preferentemente por la acción de anhídrido trifílico y en presencia de 2-cloropiridina como se ha descrito para la etapa 3 del Esquema 4. A partir del producto intermedio **VIh**, la síntesis de los compuestos de la invención de fórmula general (I) se consigue siguiendo a continuación las etapas 7 y 8 del Esquema 4.

Ejemplos

Otras características de la presente invención serán evidentes a partir de los siguientes ejemplos no limitantes que ilustran, a modo de ejemplo, los principios de la invención. Será evidente para un experto en la materia que los procedimientos ejemplificados a continuación se pueden usar, con las modificaciones adecuadas, para preparar otros compuestos de la invención como se describe el presente documento.

Como conocen bien los expertos en la materia, las reacciones se realizan en una atmósfera inerte (que incluye pero no se limita a nitrógeno o argón) cuando sea necesario para proteger a los componentes de la reacción del aire o de la humedad. Las temperaturas se ofrecen en grados Celsius (°C). Los porcentajes y relaciones de disolución expresan una relación volumen a volumen, a menos que se indique otra cosa. La cromatografía ultrarrápida se realiza sobre gel de sílice (SiO₂) de acuerdo con el procedimiento de W.C. Still y *col.*, J. Org. Chem., (1978), 43, 2923. Los análisis espectrales de masas se registran usando espectrometría de masas por electronebulización. Un determinado número de productos intermedios y finales se purificaron usando el aparato CombiFlashe® Companion, adquirido en Teledyne Isco Inc, que emplea cartuchos de gel de sílice preenvasados y EtOAc y hexano como disolventes. Estos cartuchos están disponibles en Silicicle Inc (SiliaFlash, sílice de 40-63 micrómetros) o en Teledyne Isco (RediSep, sílice de 40-63 micrómetros). La HPLC preparativa se realiza en condiciones convencionales usando una columna de fase inversa SunFire™ Prep C18 OBD 5 μM, de 19 x 50 mm y un gradiente lineal que emplea TFA al 0,1 %/acetonitrilo y TFA al 0,1 %/agua como disolventes. Los compuestos se aíslan en forma de sales de TFA cuando es pertinente. La HPLC analítica se realiza en condiciones convencionales usando una columna de fase inversa Combiscreen ODS-AQ C18, YMC, de 50 x 4,6 mm de d.i., 5 μM, 120 Å a 220 nM, y elución con un gradiente lineal como se describe en la siguiente tabla (el disolvente A es TFA al 0,06 % en H₂O y el disolvente B es TFA al 0,06 % en CH₃CN):

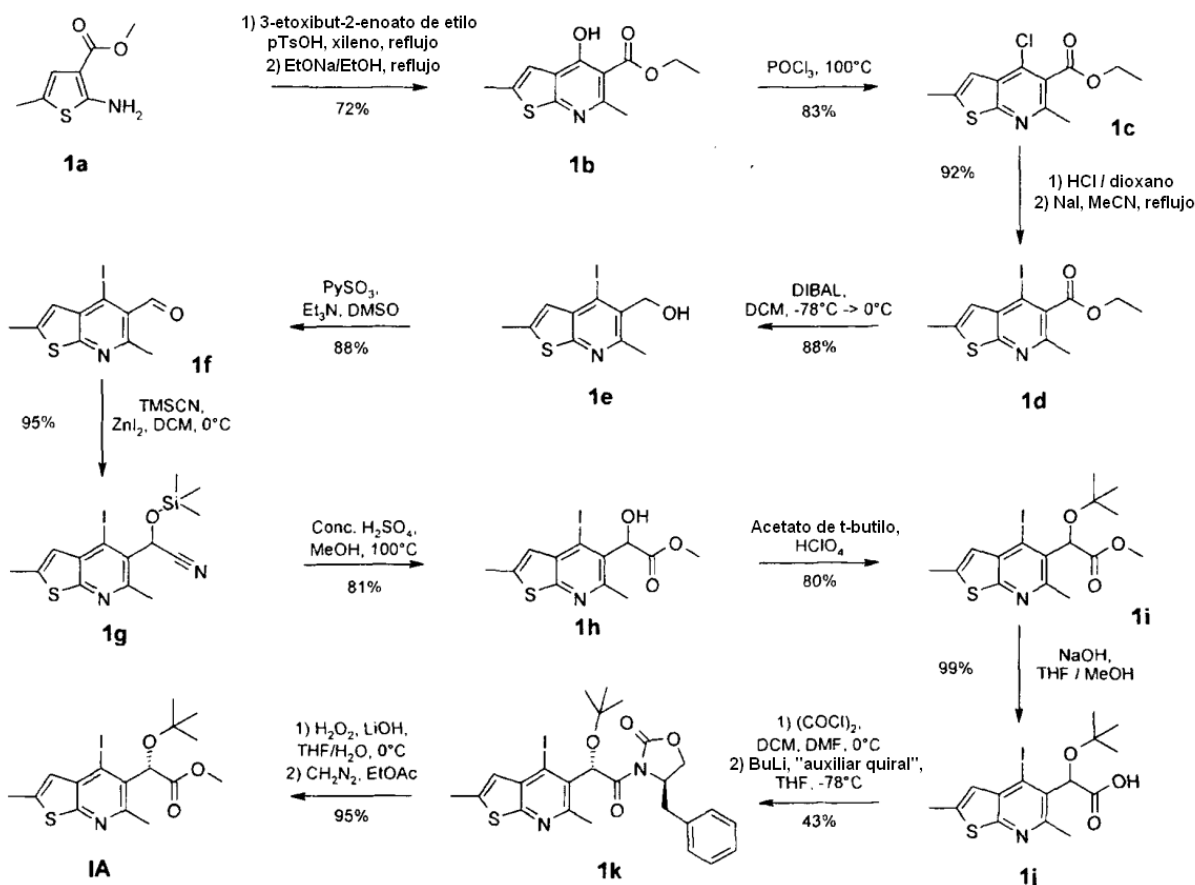
Tiempo (min)	Flujo (ml/min)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)
0	3,0	95	5
0,5	3,0	95	5

6,0	3,0	50	50
10,5	3,5	0	100

Las abreviaturas o los símbolos usados en el presente documento incluyen:

	Ac:	acetilo;
	AcOH:	ácido acético;
5	Ac ₂ O:	anhídrido acético;
	BOC	o Boc: <i>terc</i> -butiloxicarbonilo;
	Bu:	butilo;
	CD:	dicroísmo circular;
	DABCO:	1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano
10	DBU:	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno;
	DCE:	dicloroetano;
	DCM:	diclorometano;
	DEAD:	azodicarboxilato de dietilo;
	DIAD:	azodicarboxilato de diisopropilo;
15	DIBAL:	hidruro de diisobutilaluminio;
	DMAP:	N,N-dimetil-4-aminopiridina;
	DME:	1,2-dimetoxietano;
	DMF:	N,N-dimetilformamida;
	DMSO:	dimetilsulfóxido;
20	Dppf:	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno,
	CE ₅₀ :	concentración eficaz para un 50 %;
	Eq:	equivalente;
	Et:	etilo;
	Et ₃ N:	trietilamina;
25	Et ₂ O:	dietil éter;
	EtOAc:	acetato de etilo;
	EtOH:	etanol;
	HPLC:	cromatografía líquida de alto rendimiento;
	CI ₅₀ :	concentración inhibitoria para un 50 %;
30	ⁱ Pr o <i>i</i> -Pr:	1-metiletil (<i>iso</i> -propilo);
	LiHMDS:	hexametildisilazida de litio;
	Me:	metilo;
	MeCN:	acetonitrilo;
	MeOH:	metanol;
35	MOI:	multiplicidad de infección;
	MS:	espectrometría de masas (ES: electronebulización);
	<i>n</i> -BuONa:	<i>n</i> -butóxido sódico
	<i>n</i> -BuOH:	<i>n</i> -butanol;
	<i>n</i> -BuLi:	<i>n</i> -butillitio;
40	RMN:	espectroscopía por resonancia magnética nuclear;
	ORD:	dispersión óptica rotatoria;
	Ph:	fenilo;
	PhMe:	tolueno;
	PG:	grupo protector;
45	Pr:	propilo;
	RPMI:	Roswell Park Memorial Institute (medios de cultivo celular);
	TA:	temperatura ambiente (aproximadamente de 18 °C a 25 °C);
	SM:	material de partida;
	<i>terc</i> -butilo o <i>t</i> -butil:	1,1-dimetiletilo;
50	Tf:	trifluorometanosulfonilo;
	Tf ₂ O:	anhídrido trifluorometanosulfónico;
	TFA:	ácido trifluoroacético;
	THF:	tetrahidrofurano;
	TLC:	cromatografía en capa fina;
55	TsOH:	ácido <i>p</i> -toluenosulfónico; y
	TMSCN:	cianuro de trimetilsililo.

Ejemplo 1: Síntesis del armazón de tienopiridina IA



Etapa 1:

5 Se disuelve el tiofeno **1a** (11,2 g, 65,3 mmol) en xileno seco (250 ml) antes de tratarse con 3-etoxibut-2-enoato de etilo (10,84 g, 68,5 mmol) y TsOH catalítico (30 mg, 0,16 mmol). La solución resultante se calienta a reflujo (temperatura del baño: 158 °C) equipado con una columna Dean-Stark y un condensador para recoger etanol. Después de 5 h, la solución se enfría (baño de agua fría), se transfiere a un embudo de goteo y a continuación se añade gota a gota (durante aproximadamente 15 min) a una solución agitada de etóxido sódico en etanol (25,6 ml de una solución al 21 % en peso de NaOEt en etanol (68,5 mmol diluido en 150 ml de etanol absoluto)). La solución resultante se calienta a reflujo en atmósfera de nitrógeno. Después de 16 h, la reacción se enfría y se retiran el etanol y el xileno a presión reducida para producir un semisólido de color ocre. Este material se disuelve/suspende en agua (500 ml) y se lava con etil éter (2 x 500 ml). La fase acuosa se separa, se enfría a 0 °C y se acidifica lentamente a pH ~ 4 con HCl 1 N (65 ml) con agitación rápida. El precipitado resultante se filtra, se lava con HCl diluido (pH 4, 50 ml) y se seca al aire para proporcionar un polvo de color naranja **1b** (11,85 g, 72 % de rendimiento) que se usa como tal en la siguiente etapa.

Etapa 2:

20 La tienopiridina **1b** (11,85 g, 47,15 mmol) se suspende en POCl₃ (100 ml) y la mezcla se calienta a 100 °C durante 20 min antes de concentrarse al vacío. El residuo se diluye con EtOAc, se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua, y salmuera antes de secarse (MgSO₄), filtrarse y concentrarse al vacío. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida usando Hexanos/EtOAc 8/2 para obtener el análogo de 4-cloro **1c** en forma de un aceite de color amarillo (10,50 g, 82,5 % de rendimiento).

Etapa 3:

25 A una solución del análogo de 4-cloro **1c** (10,5 g, 38,9 mmol) en THF (100 ml) a TA se añade lentamente HCl 4 M en dioxano (97 ml, 389 mmol). La mezcla resultante se agita a TA durante 10 min antes de que se evaporen los disolventes. El precipitado se suspende en CH₃CN (300 ml) y se trata con NaI (46,7 g, 311 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 16 h. A continuación la mezcla se concentra antes de disolverse en EtOAc (300 ml) y a continuación se lava con NaOH 1,0 N (100 ml), agua (2 x), Na₂S₂O₃ al 10 % (2 x), agua y salmuera saturada. La fase orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío para obtener un sólido de color amarillo

1d (12,88 g, 91,6 % de rendimiento).

Etapa 4:

5 A una solución del producto intermedio de 4-yodo **1d** (12,88 g, 35,66 mmol) en DCM (100 ml) a -78 °C se añade gota a gota durante 5 min una solución de DIBAL/DCM (1 M en DCM, 82 ml, 82 mmol). La solución resultante se agita durante 1,5 h y a continuación a 0 °C durante 30 min. La reacción se interrumpe con 100 ml de HCl 1 N mediante adición lenta y la mezcla resultante se agita durante 1 h. La mezcla se extrae con DCM y los extractos orgánicos combinados se lavan con solución de Rochelle, agua, y salmuera antes de secarse (MgSO₄). La fase orgánica se filtra y se concentra al vacío para obtener un sólido de color beige pálido **1e** (10 g, 88 % de rendimiento).

Etapa 5:

10 A una solución fría (15 °C) del alcohol **1e** (10,05 g, 31,5 mmol) en DMSO (50 ml) se añadió Et₃N (13,2 ml, 94,5 mmol) seguido de complejo Py.SO₃ (12,5 g, 78,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y a continuación se vertió en agua (200 ml). La mezcla se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto **1f** (8,8 g, 88 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapa 6:

15 A una mezcla fría (0 °C) del aldehído **1f** (8,8 g, 27,8 mmol) en DCM (150 ml) se añade ZnI₂ (4,43 g, 13,9 mmol, 0,5 eq) seguido de TMSCN (11,1 ml, 83,3 mmol). La mezcla de reacción se agita a TA durante 1 h, se diluye con DCM (150 ml) y se inactiva con agua (200 ml). La fase acuosa se extrae con DCM y los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y salmuera antes de secarse (MgSO₄) y filtrarse. La concentración del extracto al vacío proporciona el compuesto **1g** en forma de un sólido de color blanquecino (11,02 g, 95 % de rendimiento).

20 Etapa 7:

Señale cuidadosamente H₂SO₄ concentrado (20 ml, 375 mmol) a MeOH frío (0 °C) (104 ml) y la solución caliente resultante se añade a continuación a la cianohidrina protegida con TMS **1g** (5,52 g, 13,7 mmol). La mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 5 h, se enfría a 0 °C, se diluye con agua (200 ml) y se neutraliza usando NaOH sólido. El precipitado resultante se filtra y se seca al vacío durante una noche para obtener el compuesto **1h** en forma de un sólido de color blanquecino (7,97 g, 85 % de rendimiento).

Etapa 8:

30 A una mezcla del alfa hidroxíéster **1h** (7,97 g, 21,1 mmol) en acetato de *tert*-butilo (100 ml) a TA se añade ácido perclórico (70 %, 3,33 ml, 23,2 mmol). La solución resultante se agita a TA durante 4 h. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ hasta que se alcanza pH ~ 8 y la solución se extrajo a continuación con DCM (3 x), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida usando Hexanos/EtOAc 8/2 para proporcionar el compuesto **1i** (7,34 g, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 9:

35 A una solución del *t*-butil éter **1i** (5,34 g, 12,3 mmol) en THF (150 ml) y MeOH (75 ml) a TA se añade NaOH 5 N (12,3 ml, 61,6 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante una noche. A continuación la mezcla se trata con HCl 1,0 N (acuoso) (para hacerla ligeramente ácida) y la mezcla se extrae con DCM. Los extractos combinados se lavan con agua y salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran al vacío. El producto en bruto **1j** se usa como tal para la siguiente etapa de reacción (5,1 g, 98 % de rendimiento).

Etapa 10:

40 Se disuelve el ácido **1j** (5,1 g) en DCM anhidro (100 ml) a 0 °C antes de añadir DMF anhidra (50 µl). A esta solución, se añade lentamente cloruro de oxalilo (1,62 ml, 17 mmol). La solución se deja calentar a TA y, después de 20 min, la mezcla de reacción se concentra para obtener un sólido espumoso, que se usa directamente en la etapa posterior.

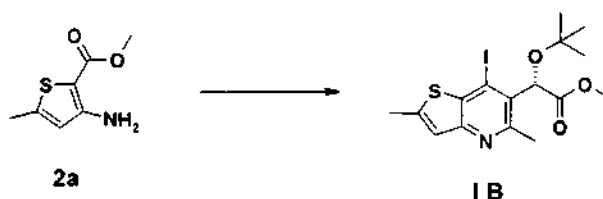
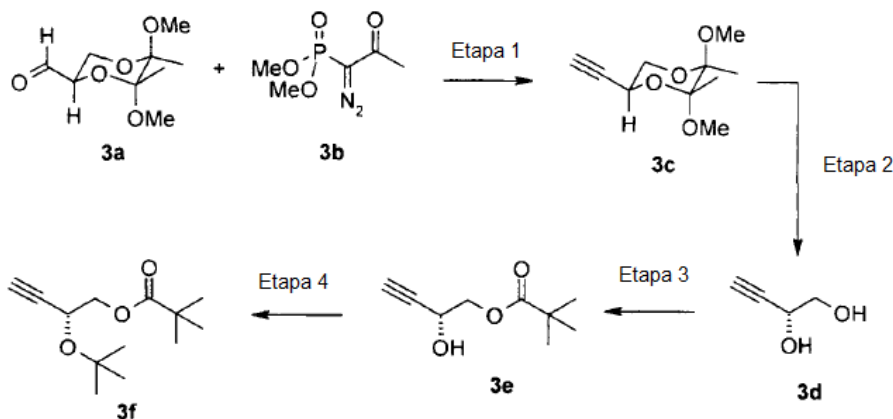
45 Una solución de (R-+)-4-bencil-2-oxazolidinona (6,46 g, 36,4 mmol) en 75 ml de THF anhidro se enfría a -78 °C y a continuación se añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 13,6 ml, 34 mmol). La solución resultante se agita durante 20 min antes de tratarse con el cloruro de ácido (preparado anteriormente) en THF (75 ml). La mezcla se agita a -78 °C durante 15 min y a continuación se deja calentar lentamente a TA y a continuación se agita durante un período adicional de 30 min. La mezcla de reacción se inactiva con una solución saturada de NH₄Cl, seguido de agua. La mezcla se extrae con DCM (3 x), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío. La mezcla de diaestereoisómeros se separa mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando benceno/EtOAc 95/5 para obtener el compuesto deseado **1k** (2,99 g, 43 % de rendimiento, eluye en segundo lugar) más un diastereómero (2,88 g, 41 % de rendimiento, eluye en primer lugar).

Etapa 11:

A una solución del compuesto **1k** (2,99 g, 5,18 mmol) en THF (50 ml) / agua (15 ml) a 0 °C se añadió H₂O₂ (1,6 ml, 15,5 mmol) / LiOH-H₂O (261 mg, 6,21 mmol) mezclado previamente en agua (10 ml). La reacción se agita a 0 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se inactiva a 0 °C con Na₂SO₃ saturado (10 ml) y se mantiene en agitación durante 10 min. El pH se ajusta a pH ~ 4-5 usando HCl 1 N (ac.) antes de extraerse con DCM (3 x). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío. El producto en bruto se diluye con EtOAc (100 ml) y se trata a TA con una solución de diazometano/éter hasta la conversión completa en el éster. La mezcla de reacción se inactiva con gel de sílice y a continuación se concentra cuidadosamente al vacío. El material se envasa en seco y se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida usando DCM/acetona 9/1 para obtener el fragmento clave de tienopiridina **IA** en forma de un sólido de color blanco (2,13 g, 95 % de rendimiento).

Ejemplo 2: Síntesis del armazón de tienopiridina IB

El fragmento clave de tienopiridina **IB** se preparó partiendo del tiofeno **2a** disponible en el mercado usando los mismos protocolos sintéticos que se han mostrado para el Ejemplo 1.

**Ejemplo 3: Síntesis del fragmento 3f**Etapa 1:

Se combinan el aldehído **3a** (5,85 g, 28,6 mmol, para su preparación véase: Michel, P. y Ley, S. V. Synthesis 2003, 10, 1598-1602, que se incorpora en el presente documento como referencia), el fosfonato **3b** (6,6 g, 34 mmol) y K₂CO₃ (8,8 g, 64 mmol) en MeOH (125 ml) y la reacción se agita durante una noche a TA. La reacción se evapora casi hasta sequedad y el residuo se reparte entre H₂O (250 ml) y EtOAc (500 ml). La fase de agua se lava con EtOAc (2 x 250 ml) y las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentran para obtener el alquino **3c** (5,55 g, 97 % de rendimiento).

Etapa 2:

El alquino **3c** (5,0 g, 25 mmol) se disuelve en TFA (35 ml) y agua (3,6 ml) y la solución se agita a TA. Después de 30 min, la reacción se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por CombiFlash® Companion para obtener el diol **3d** (1,8 g, 84 % de rendimiento).

Etapa 3:

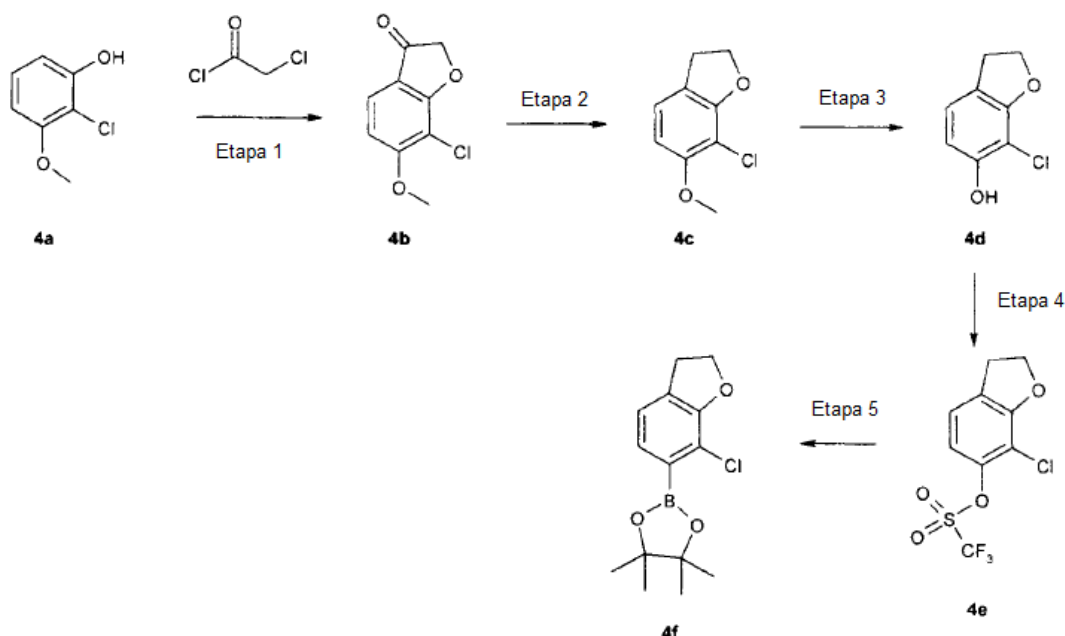
Una solución del diol **3d** (1,2 g, 14 mmol) y trietilamina (1,7 ml, 12 mmol) en DCM (80 ml) se enfría a 0 °C en atmósfera de N₂. Se añade gota a gota cloruro de trimetilacetilo y la mezcla resultante se deja reaccionar a TA y se agita durante una noche. La reacción se inactiva a continuación con MeOH (100 ml) y se continúa la agitación durante 20 min. A continuación la mezcla se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por CombiFlash® Companion para obtener el mono éster deseado **3e** (550 mg, 40 % de rendimiento) junto con el mono éster

regioisómero no deseado (378 mg, 27 % de rendimiento).

Etapa 4:

5 En un matraz de reacción precintable, se enfría a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ una solución del alcohol propargílico **3e** (375 mg, 2,20 mmol) y resina Amberlyst® H-15 (150 mg) en hexanos (3 ml). A continuación se burbujea isobuteno a través de la solución hasta que el volumen se dobla aproximadamente. A continuación se cierra herméticamente el tubo, se lleva a TA y se agita durante una noche. A continuación el tubo se enfría a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se abre y se lleva de nuevo a TA. A continuación la mezcla se filtra a través de un lecho de SiO_2 (lavado con EtOAc) y se concentra a presión reducida para proporcionar el *tert*-butil éter **3f** puro (390 mg, 78 % de rendimiento).

10 **Ejemplo 4: Síntesis del fragmento de boronato 4f** (se puede acoplar a un armazón de tienopiridina para proporcionar un compuesto de la invención)



Etapa 1:

15 A una solución de **4a** (6 g, 37 mmol) en nitrobenceno (12 ml), se añade cloruro de cloroacetilo (4,6 ml, 57,5 mmol), seguido de la adición de AlCl_3 (20,4 g, 152 mmol). Según se añade AlCl_3 , la mezcla se vuelve viscosa y se observa una evolución de gas. La mezcla espesa como jarabe de color marrón resultante se mantiene en agitación durante una noche a TA. (Referencia: Y. Takeuchi y *col.*, Chem. Pharm. Bull. 1997, 45(12), 2011-2015). La mezcla de reacción espesa se enfría y se añade agua helada muy cuidadosamente (reacción exotérmica) unas pocas gotas a la vez. Una vez que disminuye la evolución de gas y el burbujeo, se añade más agua fría seguido de EtOAc. La mezcla se agita durante 5 min y el producto se extrae con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera (1x), se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran para proporcionar la cloroacetona no ciclada (24 g en bruto; contaminada con nitrobenceno) en forma de un sólido de color amarillo pálido. A continuación se recoge este producto intermedio en EtOH (100 ml), se añade NaOAc (20,4 g, 248 mmol) y la reacción se lleva a reflujo durante 40 min. Se evapora el EtOH, el residuo se recoge en EtOAc (~ 300 ml) y se lava con K_2CO_3 al 5 % (2 x 200 ml) y la fase acuosa se acidifica a continuación con HCl acuoso (1 N; pH ~ 5). Esta fase ácida se extrae con EtOAc (2 x 250 ml), se lava con salmuera (1x), se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra para proporcionar el producto en bruto. Este material se purifica por CombiFlash® Companion (120 g) para proporcionar el producto intermedio **4b** en forma de un sólido de color amarillo (4,7 g).

Etapa 2:

30 La cetona **4b** (127 mg, 0,64 mmol) se disuelve en EtOH (2 ml) y se trata con hidrato de hidrazina (500 μl , 16 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante 45 min antes de dejarla enfriar a TA. El disolvente se retira por evaporación y el residuo se disuelve en dietilenglicol (1 ml) antes de tratarse con KOH (108 mg, 1,92 mmol) y después se calienta a $110\text{-}120\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc y el pH se ajusta con HCl 1 N a pH < 4. La fase orgánica se separa, se lava con salmuera saturada, se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se concentra. El material en bruto se purifica por CombiFlash® Companion (eluyente: 0-50 % de EtOAc/hexanos) para obtener el producto intermedio **4c** en forma de un aceite de color amarillo (62 mg).

Etapa 3:

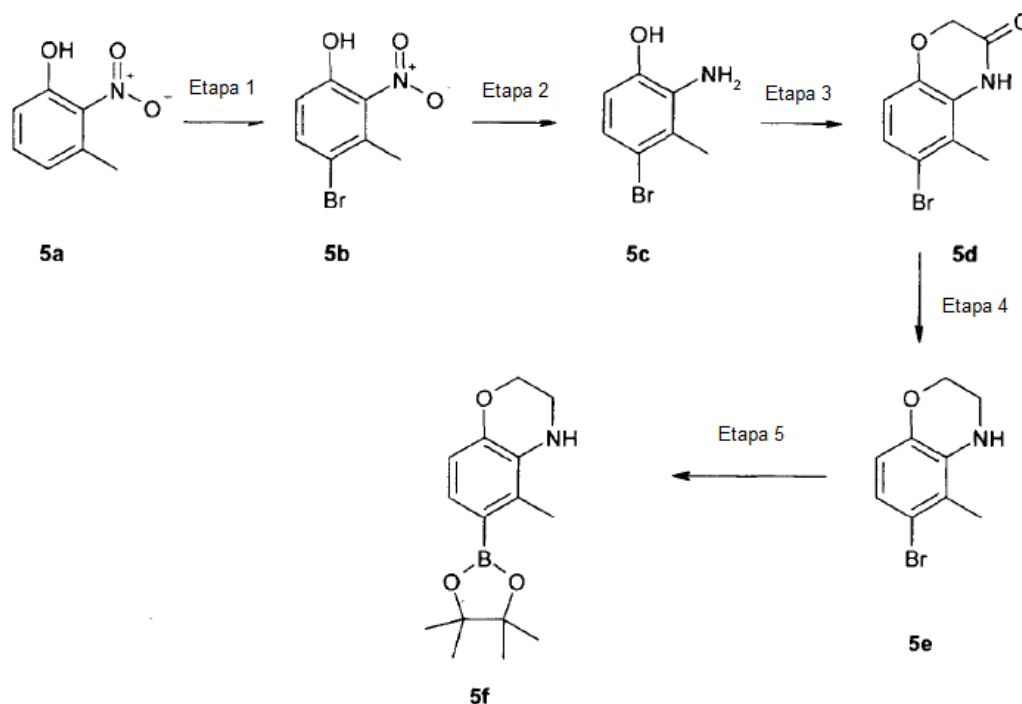
Una solución de **4c** (61 mg, 0,33 mmol) se enfría a -78 °C en DCM (2 ml) y después se trata con BBr₃ (1 M en DCM, 825 µl, 0,82 mmol). Después de ~ 15 min, se retira el baño y la reacción se deja que alcance la TA. La reacción se agita a continuación durante 1,5 h. La reacción se enfría a 0 °C antes de inactivarse mediante la adición cuidadosa de agua gota a gota. La mezcla se trata con NaHCO₃ saturado (para obtener pH ~ 8) y las fases se separan. La fase orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra hasta sequedad. El producto se purifica por CombiFlash® Companion (0-50 % de EtOAc/hexanos) para obtener el producto intermedio **4d** en forma de un aceite incoloro, que solidifica después de un periodo de reposo (40 mg, 71 % de rendimiento).

Etapa 4:

El fenol **4d** (40 mg, 0,23 mmol) se disuelve en DCM (2 ml), se enfría a 0 °C y se trata con piridina (95 µl, 1,17 mmol), seguido de Tf₂O (44 µl, 0,26 mmol). La reacción se mantiene en agitación a esta temperatura durante 10 min antes de calentarse a TA durante un periodo de 1 h. La mezcla de reacción se diluye con DCM y la fase orgánica se lava con ácido cítrico al 10 % y a continuación con salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra, se concentra y se purifica por CombiFlash® Companion (0-50 % de EtOAc/ hexanos) para obtener **4e** en forma de un aceite de color amarillo (67 mg, 94 % de rendimiento).

Etapa 5:

A una solución del triflato **4e** (66 mg, 0,22 mmol) en DMF (2 ml), se añaden bispinacolatodiborano (72 mg, 0,28 mmol) y acetato potásico (64 mg, 0,65 mmol). Esta solución se desgasifica (con burbujeo de Ar) durante 10 min antes de añadir PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (27 mg, 0,03 mmol). La mezcla se desgasifica 5 min más antes de calentarse a 90 °C durante 16 h. La mezcla se enfría a TA y se diluye con EtOAc/agua. La fase orgánica se lava con salmuera saturada (3 x), se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra. El material en bruto se purifica por CombiFlash® Companion (0-70 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el boronato **4f** en forma de un sólido de color blanco (41 mg, 67 % de rendimiento).

Ejemplo 5: Síntesis del fragmento de boronato 5f (usado para la preparación de 1037, 1041, 1042, 2020, 2021)

25

Etapa 1:

El nitrofenol **5a** (5,23 g, 34,1 mmol) se disuelve en ácido acético (20 ml) y la solución se enfría en un baño de hielo. Se añade bromo (1,75 ml, 34,15 mmol, disuelto en 5 ml de ácido acético) gota a gota con agitación. La mezcla se agita durante 1 h a 0 °C antes de verterse en agua enfriada con hielo (250 ml). La mezcla se extrae con EtOAc (2 x 100 ml) y a continuación se lava con NaHCO₃ al 5 % (2 x 50 ml) antes de secarse sobre MgSO₄ anhidro, filtrarse y concentrarse para obtener el producto en bruto deseado **5b** en forma de un sólido de color naranja (8,2 g, rendimiento cuantitativo). Este material se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

Etapa 2:

A una solución bien agitada (75 ml) de **5b** (8,1 g, 34,9 mmol), se añade SnCl₂ (20 g, 105 mmol). La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 2,5 h. Después de este periodo, la transformación es incompleta, por lo tanto se añade más SnCl₂ (2 g, 10 mmol). Se continúa el reflujo durante 1 h antes de enfriarse a TA. La mezcla se vierte sobre 250 g de hielo y el pH se ajusta a aproximadamente 7,5 con NaHCO₃ acuoso al 5 %. El producto se extrae con EtOAc (3 x 100 ml) antes de lavarse con salmuera (2 x 100 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra hasta sequedad para obtener la anilina intermedia **5c** en forma de un sólido de color gris (8,25 g, ~ 100 % de rendimiento) (este material contenía residuos de estaño, sin embargo, se usa como tal para la siguiente etapa).

10 Etapa 3:

A una suspensión en agitación enfriada con hielo en DMF (5 ml) de carbonato potásico (2,05 g, 14,8 mmol) y la anilina **5c** (750 mg, 3,71 mmol) en atmósfera de nitrógeno, se añade gota a gota cloruro de cloroacetilo (355 µl, 4,45 mmol). La mezcla se deja calentar a TA durante un periodo de 15 min y a continuación se calienta a ~ 60 °C durante 1 h. La mezcla se deja enfriar a TA, se vierte en una mezcla de hielo/agua (250 ml) y se agita durante aproximadamente 15 min. La suspensión se centrifuga, y se descarta el sobrenadante. El material sólido se deja secar con succión durante una noche para obtener el producto intermedio **5d** (280 mg, 31 % de rendimiento).

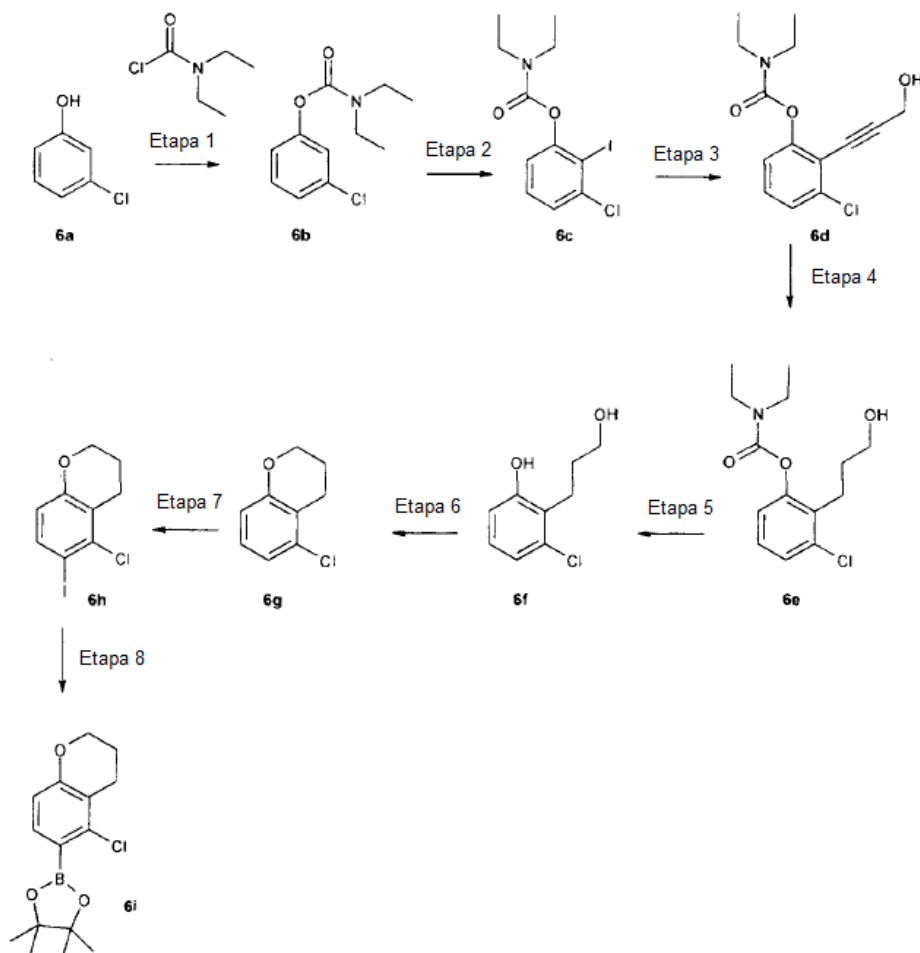
Etapa 4:

A una solución enfriada con hielo en THF (6 ml) de la amida cíclica **5d** (280 mg, 1,16 mmol) en atmósfera de nitrógeno, se añade lentamente una solución de borano-THF (1 M en THF, 1,74 ml, 1,74 mmol). La mezcla de reacción se deja calentar lentamente a TA, a continuación se agita a TA durante aproximadamente 1,5 h y a continuación se calienta suavemente a reflujo durante 1 h hasta completar la conversión. La mezcla se enfría en un baño de hielo y se inactiva cuidadosamente con NaOH 1 M acuoso (4 ml) durante 10 min. La mezcla de reacción se reparte entre EtOAc (150 ml) y agua (25 ml). La fase orgánica se lava con NaOH 1 N acuoso (20 ml) y salmuera, se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra para obtener **5e** en bruto en forma de un aceite de color ámbar (212 mg, 81 % de rendimiento). Este producto se usa como tal para la siguiente transformación.

Etapa 5:

Una solución bien agitada en DMF (15 ml) del bromuro de arilo **5e** (0,50 g, 2,19 mmol), acetato potásico (0,728 g, 7,67 mmol) y bis(pinacolato)diborano (0,83 g, 3,3 mmol) se desgasifica por burbujeo de Ar a través de la solución durante 20 min. Se añade PdCl₂(dppf)-DCM (320 mg, 0,44 mmol) y se continúa la desgasificación durante 15 min. El sistema se cierra herméticamente (recipiente de tapón de rosca de teflón) en atmósfera de Ar y se calienta a ~ 90 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se deja enfriar a TA, se diluye con EtOAc (150 ml), se lava con salmuera (3 x 100 ml) y agua (2 x 100 ml), se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra hasta sequedad. El residuo se purifica por CombiFlash® Companion (EtOAc/hexanos) para obtener el boronato deseado **5f** (389 mg, 65 % de rendimiento) en forma de un sólido ceroso de color amarillento.

35

Ejemplo 6: Síntesis del fragmento de boronato 6i (usado para la preparación de **1027**, **1028**, **2007**, **2008**)Etapa 1:

- 5 Se añade hidruro sódico (60 %, 7,78 g, 194 mmol) a una suspensión bien agitada de **6a** (12,5 g, 97 mmol) en THF (100 ml). Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 h, se añade cloruro de N,N-dietilcarbamóilo (24,64 ml, 194 mmol) a TA. Después de agitar la reacción durante una noche, la mezcla de reacción se inactiva con agua (100 ml), se extrae con EtOAc (3 x 50 ml), se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se evapora a presión reducida para obtener **6b** (33 g, 75 % de rendimiento) con elevada pureza.

Etapa 2:

- 10 Se trata diisopropilamina (21,0 ml, 121 mmol) en THF (330 ml) con una solución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 48,2 ml, 121 mmol) a 0 °C. Después de 30 min a esta temperatura, la solución se enfría a -78 °C y se añade el carbamato **6b** (33,29 g, 109,7 mmol, 75 % puro). La reacción se agita a esta temperatura durante 30 min y a continuación se añade yodo (33,4 g, 132 mmol). La solución se agita durante 30 min a 0 °C y a continuación se calienta a TA. Después de 2 h, la mezcla de reacción se inactiva con agua (250 ml) y los disolventes orgánicos volátiles se retiran a presión reducida. La fase acuosa se extrae a continuación con EtOAc (3 x 100 ml), se lava con HCl 1 N (1 x 200 ml), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a presión reducida para obtener **6c** (18,6 g, 39 % de rendimiento).
- 15

Etapa 3:

- 20 Se combinan el yodocarbamato **6c** (10 g, 28 mmol), alcohol propargílico (3,3 ml, 56 mmol), Pd(PPh₃)₄ (3,27 g, 2,83 mmol) y yoduro de cobre(1,08 g, 5,66 mmol) en diisopropilamina (39 ml, 39 mmol) en un tubo precintable en atmósfera de Ar y se calientan a 100 °C. Después de 1 h, la reacción se enfría a TA y se vierte en EtOAc (100 ml) y esta mezcla se extrae con HCl al 10 % (2 x 100 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra hasta sequedad. El producto en bruto se purifica por CombiFlash® Companion para obtener el alcohol **6d** (3,65 g, 46 % de rendimiento).

Etapa 4:

El alquino **6d** (3,63 g, 12,9 mmol) se disuelve en EtOAc (81 ml) y se trata con Rh-Al₂O₃ (5 % p/p, 3,45 g, 1,68 mmol). El matraz se evacua y se carga con 1 atmósfera de H₂ (globo) y la reacción se agita durante una noche a TA. La mezcla de reacción se filtra a través de Celita® (lavado con EtOAc) y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica a continuación por CombiFlash® Companion para obtener el alcohol **6e** (3,7 g, 71 % de rendimiento).

Etapa 5:

Se añade NaOH sólido (920 mg, 23 mmol) a una solución del carbamato **6e** (2,63 g, 9,20 mmol) en EtOH (93 ml) y la mezcla se calienta a reflujo y se agita durante una noche. A continuación la mezcla se enfría a TA y el disolvente orgánico se retira a presión reducida. Se añade agua (100 ml) y la mezcla se extrae con Et₂O (3 x 100 ml), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a presión reducida para obtener el fenol **6f** (869 mg, 51 % de rendimiento).

Etapa 6:

Se añade gota a gota azodicarboxilato de dietilo (953 µl, 6,05 mmol) a una solución del fenol **6f** (869 mg, 4,66 mmol) y PPh₃ (1,59 g, 6,05 mmol) en THF (65 ml) y la reacción se agita a TA. Después de 4 h, la mezcla de reacción se evapora a presión reducida. El residuo se purifica a continuación por CombiFlash® Companion para obtener el cromano intermedio **6g** (387 mg, 49 % de rendimiento).

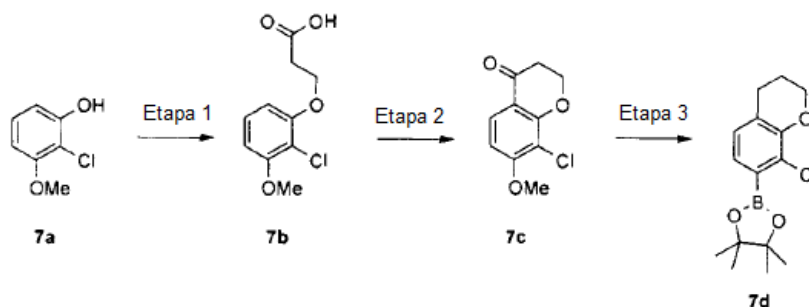
Etapa 7:

Se añade yodo (583 mg, 2,30 mmol) a una solución del cromano **6g** (387 mg, 2,29 mmol) y AgNO₃ (429 mg, 2,52 mmol) en MeOH (23 ml). Después de 20 min, se añade una solución 0,5 M de tiosulfato sódico (10 ml) y la fase acuosa se extrae con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, y a continuación se secan (MgSO₄), se filtran y se evaporan para obtener el yoduro de arilo **6h** (647 mg, 96 % de rendimiento).

Etapa 8:

Una solución del producto intermedio de yodo **6h** (647 mg, 2,20 mmol), bis(pinacolato)diborano (0,725 g, 2,86 mmol) y acetato potásico (0,626 g, 6,59 mmol) en DMF (17 ml) se desgasifica con Ar durante 10 min. A continuación se añade complejo PdCl₂(dppf)-DCM (179 mg, 0,22 mmol) y la mezcla se desgasifica con Ar durante aproximadamente otros 5 min. La reacción se calienta a continuación a 95 °C en un tubo precintable y se agita durante una noche. La reacción se enfría a TA y se añade EtOAc (100 ml). La solución se lava con salmuera (3 x 150 ml), agua (1 x 150 ml), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se retira el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por CombiFlash® Companion para proporcionar el éster de boronato **6i** (260 mg, 40 % de rendimiento).

Ejemplo 7: Síntesis del fragmento de boronato 7d (usado para la preparación de **1038**, **1039**, **1043**, **1044**, **2026**, **2027**)

Etapa 1:

Una solución del fenol **7a** (0,91 g, 5,74 mmol) en DMF seca (1 ml) se añade gota a gota a una suspensión de NaH (al 60 % en aceite, 0,60 g, 15 mmol) en DMF seca (1 ml) enfriada a 10-15 °C (baño de agua fría) y la mezcla se agita durante 20 min. Esto resulta en una mezcla espesa y espumosa de color blanco. A continuación se añade gota a gota una solución de ácido 3-bromopropiónico (1,1 g, 6,9 mmol) en DMF seca (0,5 ml) y la reacción se agita a TA durante una noche. Después de 16 h, se añade metanol (1,2 ml) para ayudar a deshacer la mezcla de reacción pastosa y espesa, que se añade a continuación a HCl diluido (~ 12 ml; HCl 1 N en 100 ml de agua) y se extrae con EtOAc (80 ml; el pH de la fase acuosa se ajusta a pH < 3). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora para obtener **7b** en forma de un material sólido de color blanco, contaminado con SM sin reaccionar (1,29 g de material en bruto). Este material se usa en la siguiente etapa sin purificación.

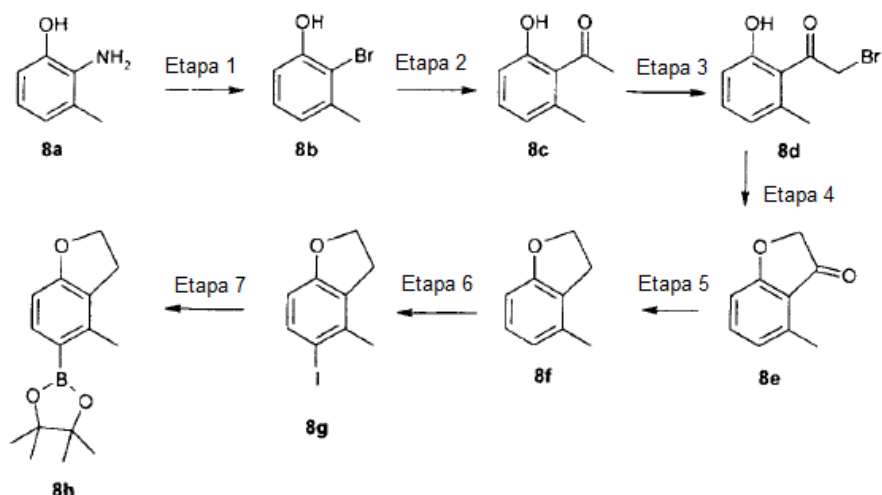
Etapa 2:

- 5 El compuesto en bruto **7b** (1,53 g, 6,63 mmol) se combina con ácido polifosfórico (aproximadamente 7 g) y se calienta a 75 °C para obtener una solución de color rojo cereza. Durante el periodo de reacción, la mezcla de reacción se hace viscosa y la agitación se vuelve difícil. Después de 4 h, se añaden lentamente hielo y agua con agitación rápida para obtener una suspensión espesa. Esta mezcla se transfiere a un embudo de decantación en el que el producto se extrae con EtOAc (100 ml) y se lava con agua (100 ml), NaHCO₃ saturado (2 x 100 ml) y salmuera (75 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro y se evapora para obtener un sólido pegajoso de color violeta **7c** que se usa como tal (1,29 g en bruto).

Etapa 3:

- 10 El producto intermedio **7c** es análogo al producto intermedio **4b** en el Ejemplo 4; los expertos en la materia reconocerían que se pueden aplicar las mismas metodologías sintéticas usadas para convertir **4b** en el boronato **4f** para la conversión de **7c** en el correspondiente boronato **7d**.

Ejemplo 8: Síntesis del fragmento de boronato 8h (se puede acoplar a un armazón de tienopiridina para proporcionar un compuesto de la invención)



15

Etapa 1

- 20 Se disuelve el 2-amino-*m*-cresol **8a** (5,7 g, 46,3 mmol) en H₂O (30 ml) y 1,4-dioxano (15 ml). La mezcla se calienta a reflujo y a continuación se añade gota a gota HBr (48 %, 17 ml, 310 mmol) durante un periodo de 20 min. Se mantiene el reflujo durante un periodo adicional de 15 min después de completar la adición. La reacción se enfría a 0 °C, y se añade NaNO₂ en H₂O (20 ml) durante un periodo de 30 min. La agitación continúa durante 15 min a 0 °C, a continuación la mezcla se transfiere de una vez a una mezcla en agitación de Cu(I)Br (7,64 g, 53,2 mmol) en H₂O (20 ml) y HBr (48 %, 17 ml, 310 mmol) a 0 °C (protegido de la luz). La reacción se agita durante 15 min a 0 °C, se calienta a 60 °C, se agita durante un periodo adicional de 15 min, se enfría a TA y a continuación se agita durante una noche. La mezcla de reacción se transfiere a continuación a un embudo de decantación y se extrae con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄ anhidro, se filtran y se concentran sobre sílice para proporcionar una mezcla que se purifica usando CombiFlash® Companion (20 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar el bromuro deseado **8b** (1,46 g, 17 % de rendimiento) en forma de un aceite de color rojo-marrón.

Etapa 2:

- 30 A una solución del bromuro **8b** (1,36 g, 7,27 mmol) y (PPh₃)₂PdCl₂ (766 mg, 1,09 mmol) en DMF (12 ml), se añade 1-etoxivinil-tri-*n*-butilestaño (2,7 ml, 8,0 mmol). La mezcla se tapa y se calienta en un microondas a 160 °C durante 15 min. El análisis por HPLC y LC-MS indica aproximadamente un 70 % de conversión. Se añaden más 1-etoxivinil-tri-*n*-butilestaño (2,7 ml, 8,0 mmol) y catalizador (PPh₃)₂PdCl₂ (380 mg, 0,05 mol %) y la solución se somete de nuevo a las mismas condiciones de microondas. La reacción se interrumpe con HCl 6 N (1,5 ml) y se agita a TA durante 1 h para efectuar la hidrólisis del producto intermedio. La mezcla se vierte en EtOAc (150 ml), se lava con salmuera (3 x), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra sobre sílice para proporcionar una mezcla que se purifica usando CombiFlash® Companion para proporcionar la cetona deseada **8c** (947 mg, 87 % de rendimiento) en forma de un aceite de color naranja.

35

Etapa 3:

La metil cetona **8c** (1,02 g, 6,8 mmol) se disuelve en EtOAc (15 ml) y CHCl₃ (15 ml) antes de tratarse con Cu(II)Br₂ (3,03 g, 13,6 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante 16 h. La mezcla se enfría a TA, el producto se filtra y se lava con EtOAc (1x). La solución se concentra sobre sílice para proporcionar una mezcla que se purifica usando CombiFlash® Companion (10 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar la α -bromocetona **8d** (710 mg, 46 % de rendimiento) en forma de un aceite de color naranja. El material se usa como tal en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 4:

A una solución de la bromocetona **8d** (710 mg, 3,1 mmol) en DMF anhidra (12 ml), se añade KF (400 mg, 6,95 mmol). La reacción se agita a TA durante 16 h. La mezcla se recoge en EtOAc (150 ml), se lava con salmuera (3 x), se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra sobre sílice para proporcionar una mezcla que se purifica usando CombiFlash® Companion (20 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar la cetona cíclica **8e** (280 mg, 61 % de rendimiento) en forma de un sólido de color naranja pálido.

Etapa 5:

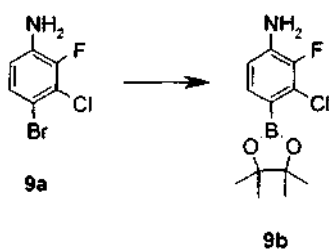
Procedimiento de preactivación del polvo de Zn: Se coloca polvo de cinc (20 g, 350 de malla) en un matraz de fondo redondo y se añade HCl 1 N (50 ml). Esta suspensión se sonica durante 1 min antes de retirar el líquido por decantación. Este procedimiento se repite una segunda vez después de lo cual se lava el sólido con EtOH (2 x), Et₂O (2 x) y se seca a alto vacío. A una solución de la cetona **8e** (280 mg, 1,89 mmol) en AcOH (10 ml) se añade polvo de Zn preactivado (1,24 g, 18,9 mmol). La mezcla de reacción se calienta a continuación a 75 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtra (con lavado de los sólidos en EtOAc). El disolvente se evapora sobre sílice y la mezcla se purifica directamente usando CombiFlash® Companion (10 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar el dihidrobenzofurano deseado **8f** (174 mg, 69 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

Etapa 6:

A una solución del dihidrobenzofurano **8f** (240 mg, 1,8 mmol) en MeOH (5 ml), se añade AgNO₃ (304 mg, 1,79 mmol) seguido de yodo (453 mg, 1,79 mmol). La mezcla de color amarillo se agita a TA durante 1 h. A la mezcla de reacción se añade una solución de Na₂S₂O₃ al 10 % y la mezcla se agita durante 15 min a TA. La mezcla se diluye con EtOAc (100 ml), y la fase orgánica se lava con salmuera (3 x) y Na₂S₂O₃ al 10 % (2 x). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra sobre sílice para obtener una mezcla. Esta mezcla se purifica usando CombiFlash® Companion (10 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar el derivado de yodo **8g** (400 mg, 86 % de rendimiento) en forma de un sólido amorfo de color blanco.

Etapa 7:

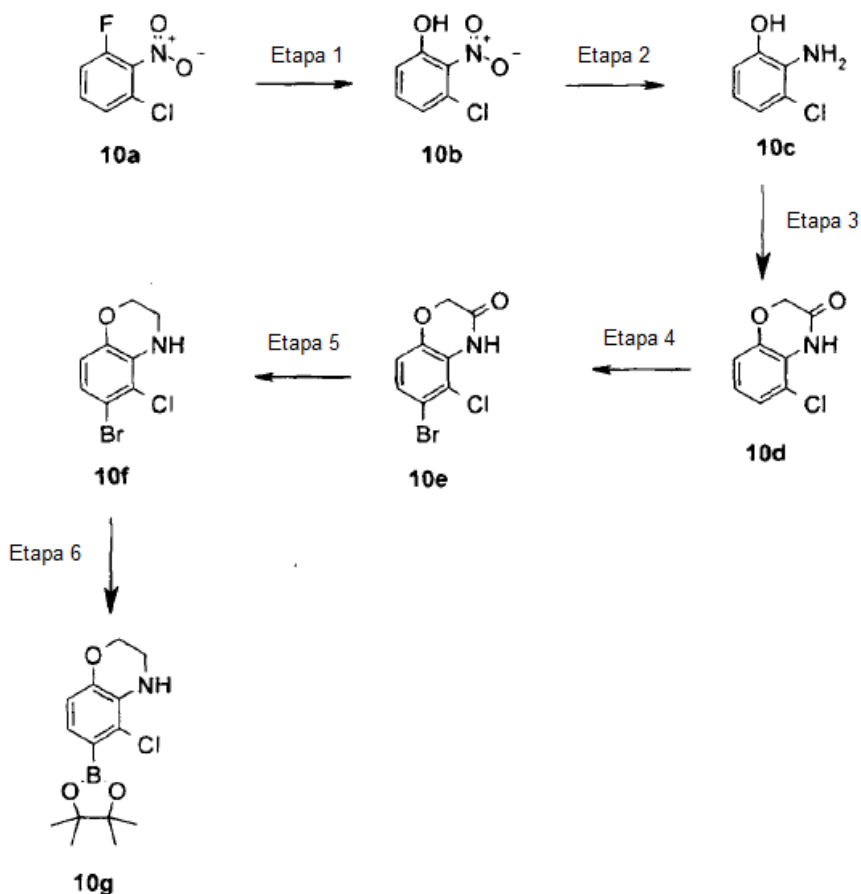
Una mezcla del derivado de yodo **8g** (400 mg, 1,54 mmol), bis(pinacolato)diborano (585 mg, 2,31 mmol), y acetato potásico (511 mg, 5,4 mmol) en DMF (20 ml) se desoxigena (globo de Ar y sonicación durante 5 min); a continuación se añade el catalizador (PdCl₂dppf, 188 mg, 0,23 mmol) con desgasificación adicional (globo de Ar y sonicación durante 2 min). La mezcla se calienta a continuación a aproximadamente 95 °C durante 4 h. La mezcla se enfría, se añade EtOAc (200 ml), se lava con salmuera (3 x) y agua (2 x), se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y la evaporación del disolvente sobre sílice proporciona una mezcla que se purifica usando CombiFlash® Companion (10 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar el boronato deseado **8h** (315 mg, 79 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

Ejemplo 9: Síntesis del fragmento de boronato 9b (usado para la preparación de 1053, 1054)

Se añade DMF anhidra (60 ml) a un matraz cargado con el bromuro **9a** (5,00 g, 22,2 mmol), bis-(pinacolato) diboro (8,48 g, 33,4 mmol) y acetato potásico (6,35 g, 66,8 mmol) y la suspensión resultante se desoxigena por burbujeo de una corriente de gas N₂ a través de la mezcla durante 45 min. A continuación se añade 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (2,73 g, 3,34 mmol) y la mezcla se desoxigena durante un periodo adicional de aproximadamente 5 min y a continuación se calienta a 95 °C. Después de 16 h, la mezcla de reacción de color oscuro se enfría, se extrae con EtOAc (500 ml y 300 ml) y se lava con agua/salmuera 1:1 (600 ml) y salmuera (600

ml). Los extractos combinados se secan sobre MgSO_4 anhidro, se filtran y se evaporan hasta un jarabe de color negro que se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc / hexanos) para proporcionar el boronato **9b** en forma de un sólido de color blanco contaminado con < 25 % del reactivo de diboro (4,24 g, 62 % de rendimiento).

5 **Ejemplo 10: Síntesis del fragmento de boronato 10 g (usado para la preparación de 1045, 1046, 1051, 1052, 2024, 2025)**



Etapa 1:

10 Se disuelven el 2-cloro-6-fluoronitrobenzene **10a** (6,62 g, 37,7 mmol) y monohidrato de LiOH (6,33 g, 151 mmol) en THF (45 ml) y agua (65 ml) y se añade una solución acuosa de H_2O_2 (30 %, 8,60 ml, 80,0 mmol). La solución turbida resultante se cierra herméticamente y se calienta a 60 °C con agitación rápida. Después de 3 días, la mezcla de color naranja oscuro se enfría y se añade a tiosulfato sódico acuoso semisaturado (200 ml) y se agita vigorosamente en un embudo de decantación. La mezcla se acidifica a continuación a $\text{pH} < 3$ con HCl 1 N, se extrae con EtOAc (400 ml + 100 ml) y se lava con salmuera (400 ml). Los extractos combinados se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se evaporan para obtener **10b** en forma de un aceite de color amarillo intenso que contiene algunas partículas sólidas (material de partida residual) que se usa como tal (6,37 g, 97 % de rendimiento).

Etapa 2:

20 El aminofenol **10b** en bruto (6,37 g, 36,7 mmol) se disuelve en THF (100 ml) y se añade estaño en polvo (17,4 g, 147 mmol) seguido de HCl 1 N (220 ml, 220 mmol). La mezcla resultante se agita vigorosamente a TA. Después de 16 h, la reacción se enfría a 0 °C, se neutraliza el ácido con NaOH 10 N (22 ml) y la suspensión lechosa resultante se agita vigorosamente durante 15 min. A continuación, la mezcla se filtra a través de una fase de Celita® y se lavan los sólidos minuciosamente con EtOAc (4 x 200 ml). El filtrado se transfiere a un embudo de decantación y la fase acuosa se acidifica con HCl 1 N (4 ml), se diluye con salmuera (400 ml) y la fase orgánica se lava con salmuera (400 ml). El extracto se seca a continuación sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora para proporcionar el aminofenol **10c** en forma de un sólido ceroso de color marrón pálido (2,91 g, 55 % de rendimiento).

25 Etapa 3:

Se añade cloruro de cloroacetilo (1,94 ml, 24,3 mmol) a una mezcla enfriada en hielo del aminofenol **10c** (2,91 g,

20,3 mmol) y carbonato potásico (8,40 g, 60,8 mmol) en DMF anhidra (200 ml) en atmósfera de N₂. Después de 5 min, la reacción se deja calentar a TA y, después de un periodo adicional de 45 min, se calienta a 50 °C. Después de 15 h, la reacción se enfría y se extrae con EtOAc (600 ml) y se lava con agua/salmuera (1 l), bicarbonato sódico semisaturado (1 l) y salmuera (600 ml). La fase orgánica se seca a continuación sobre MgSO₄, se filtra y se evapora para proporcionar la lactama **10d** en forma de un sólido fibroso de color oliva pálido (3,15 g, 85 % de rendimiento).

Etapa 4:

Se añade bromo (1,8 ml; 35 mmol) gota a gota lentamente a una solución agitada de la lactama **10d** (3,15 g; 17,1 mmol) en DCM anhidro (40 ml) a TA. Después de 3 h, la suspensión resultante se añade lentamente a tiosulfato sódico acuoso saturado (200 ml) y se extrae con DCM (4 x 100 ml). Los extractos combinados se lavan a continuación con salmuera (200 ml), se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan para proporcionar el bromuro **10e** en forma de un polvo de color beige pálido (4,00 g, 89 % de rendimiento).

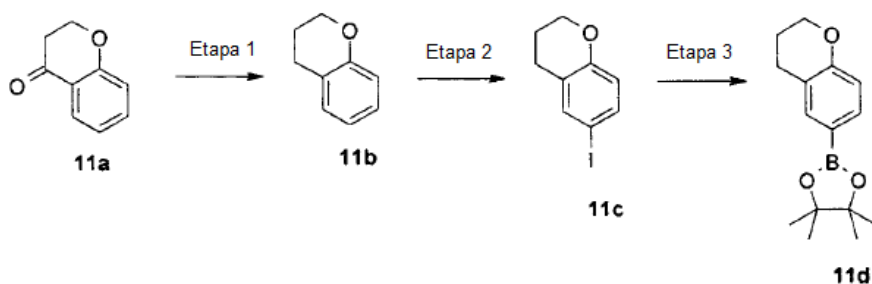
Etapa 5:

Se añade gota a gota una solución de borano en THF (1,0 M, 18,5 ml, 18,5 mmol) a una solución enfriada en hielo de la lactama **10e** (4,00 g, 15,2 mmol) en THF anhidro (75 ml), y la reacción se deja calentar a TA. Después de 30 min, la solución se calienta a reflujo suave en atmósfera de N₂. Después de 2 h, la reacción se enfría a 0 °C y se inactiva cuidadosamente con NaOH 1 N (19 ml) y se agita durante 15 min. A continuación la mezcla se diluye con agua (30 ml) y se evapora el THF. El residuo acuoso se extrae a continuación con EtOAc (400 ml + 50 ml) y se lava con agua/salmuera (200 ml), NaOH 0,5 N (200 ml) y salmuera (100 ml). Los extractos combinados se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan para proporcionar el derivado de morfolina **10f** en forma de un jarabe de color amarillo (3,90 g, rendimiento cuantitativo).

Etapa 6:

Se añade DMF anhidra (30 ml) a un matraz cargado con el bromuro de arilo **10f** (1,84 g, 7,42 mmol), bis(pinacolato)diborano (2,83 g, 11,1 mmol) y acetato potásico (2,47 g, 26,0 mmol) y la suspensión resultante se desoxigena a continuación por burbujeo de una corriente de gas N₂ a través de la mezcla durante 15 min. A continuación se añade 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (909 mg, 1,11 mmol) y la mezcla se desoxigena durante un periodo adicional de 5 min y a continuación se calienta a 95 °C. Después de 16 h, la mezcla de reacción de color oscuro se enfría, se diluye con EtOAc (300 ml) y se lava con agua/salmuera 1:1 (500 ml) y salmuera (200 ml). El extracto se seca a continuación sobre MgSO₄, se filtra y se evapora hasta un jarabe de color marrón que se cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar el boronato **10g** en forma de un sólido de color blanco contaminado con 0,8 eq del reactivo de diboro (1,52 g, 69 % de rendimiento).

Ejemplo 11: Síntesis del fragmento de boronato 11d (usado para la preparación de **1009**, **1011**, **1013**, **2001**, **2014**, **2015**, **2028**, **2033**, **2034**)



Etapa 1:

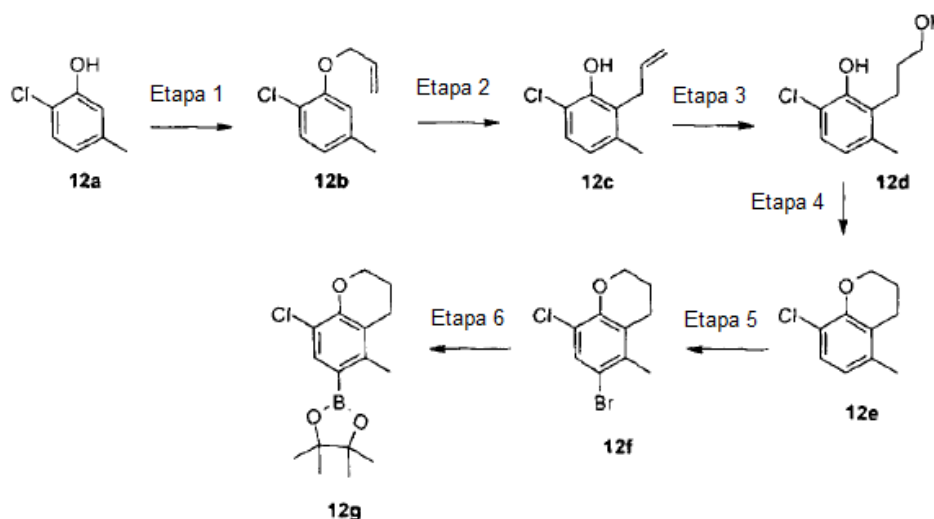
La cromanona **11a** (9,78 g, 66,0 mmol) disponible en el mercado disuelta en AcOH (20 ml) se añade a una suspensión de polvo de cinc (108 g, 1,65 mol) en AcOH (150 ml). La mezcla se calienta a 100 °C y se agita mecánicamente durante una noche. A continuación la mezcla se filtra a través de Celita® (lavada con EtOAc, 100 ml), se diluye con PhMe (300 ml) y la solución se evapora para obtener el cromano intermedio **11b** (8,45 g, 95 % de rendimiento).

Etapa 2:

Se añaden secuencialmente AgNO₃ (12,0 g, 70,6 mmol) e I₂ (15,8 g, 62,3 mmol) a una solución de **11b** (8,45 g, 63,0 mmol) disuelto en MeOH (225 ml). La reacción se mantiene en agitación durante 1 h, se filtra sobre Celita® y el filtrado se concentra a presión reducida. La mezcla en bruto se diluye con EtOAc (250 ml) y se lava con tiosulfato sódico saturado (250 ml). La fase orgánica se lava con agua (200 ml) y a continuación se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. La mezcla en bruto se purifica además por CombiFlash® Companion para obtener el 6-yodocromano **11c** (12,1 g, 74 % de rendimiento).

Etapa 3:

Una solución del 6-yodocromano **11c** (1,0 g, 3,85 mmol), bis[pinacolato]diborano (1,22 g, 4,81 mmol) y acetato potásico (1,10 g, 11,5 mmol) en DMF (36 ml) se desgasifica con Ar durante 5 min seguido de la adición del complejo PdCl₂dppf-DCM (314 mg, 0,38 mmol). La mezcla de reacción se desgasifica a continuación durante un periodo adicional de 5 min antes de calentarse a 95 °C durante 5 h. La reacción se enfría a continuación a TA. La mezcla de reacción en bruto se diluye con agua y el producto se extrae con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se seca a continuación sobre MgSO₄ y se filtra y se concentra. La mezcla en bruto se purifica además por CombiFlash® Companion usando un gradiente de EtOAc/hexanos para proporcionar el fragmento de borano **11d** (840 mg, 84 % de rendimiento).

10 **Ejemplo 12: Síntesis del fragmento de boronato **12g** (usado para la preparación de **1029**, **2009**, **2010**)**Etapa 1:

El fenol **12a** (6,75 g, 47,3 mmol) se disuelve en DMF (270 ml) y se trata con bromuro de alilo (6,55 ml, 75,7 mmol). A esta solución, se añade NaH (60 %, 4 g, 99,4 mmol) en porciones y se continúa la agitación durante una noche. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc (500 ml) y se lava con H₂O (3 x 500 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra hasta sequedad para obtener el producto deseado **12b**, que se usa como tal en la siguiente etapa.

Etapa 2:

El éter **12b** (9,67 g) se coloca puro en un vial de microondas con un agitador y se calienta a 240 °C durante 20 min, momento en el que se completa la reacción de transposición de Claisen. El producto en bruto **12c** (9,3 g) se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3:

A una solución del alilo intermedio **12c** (9,3 g, 45,8 mmol) en THF anhidro (300 ml) a 0 °C, se añade borano (1 M en THF, 96 ml, 96 mmol). La solución se deja calentar a TA y a continuación se agita durante 2,5 h. La solución se enfría a continuación a 0 °C y se trata con NaOH 10 N gota a gota, seguido de la adición lenta de H₂O₂ al 30 % (104 ml, 916 mmol). La mezcla resultante se deja calentar a TA y a continuación se agita a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluye con HCl (10 %, 100 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran. El producto en bruto se purifica por CombiFlash® Companion para obtener **12d** (7,1 g, 77 % de rendimiento).

30 Etapa 4:

A una solución del diol **12d** (7,1 g, 35,3 mmol) en THF (500 ml), se añade PPh₃ (12 g, 45,9 mmol), seguido de DEAD (7,2 ml, 45,9 mmol). La solución se agita a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se evapora a presión reducida y se purifica por CombiFlash® Companion para obtener el producto deseado **12e** (5,26 g, 82 % de rendimiento).

Etapa 5:

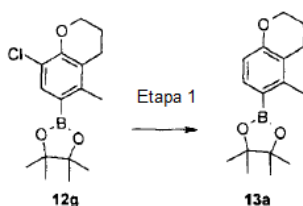
El derivado de cromano **12e** (5,26 g, 28,8 mmol) se disuelve en AcOH (70 ml) y se trata a continuación con Br₂ en AcOH (40 ml). La reacción se agita a TA durante 15 min, a continuación se diluye con tolueno y se concentra hasta sequedad. El residuo se recoge en EtOAc (25 ml) y se lava con Na₂S₂O₃ saturado (25 ml) y NaHCO₃ saturado (25

ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se concentra y se purifica por CombiFlash® Companion para obtener el producto deseado **12f** (2,7 g, 36 % de rendimiento).

Etapa 6:

5 El bromuro **12f** (2,71 g, 10,4 mmol) se disuelve en DMF (120 ml) y se trata con bis[pinacolato]diborano (4 g, 15,5 mmol) y acetato potásico (3,45 g, 36,3 mmol). La mezcla se desgasifica (usando un globo de Ar) antes de la introducción del catalizador (PdCl_2dppf : 845 mg, 1,04 mmol). A continuación la mezcla se desgasifica de nuevo (usando un globo de Ar) y se calienta a 95 °C durante 16 h. La mezcla se enfría a TA, se diluye con H_2O (300 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (3 x 300 ml), se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran. El producto se purifica a continuación por CombiFlash® Companion. El producto semipurificado se tritura a continuación con hexanos (3x 50 ml) para retirar el exceso de diborano y obtener el compuesto **12g** puro (1,74 g, 54 % de rendimiento).

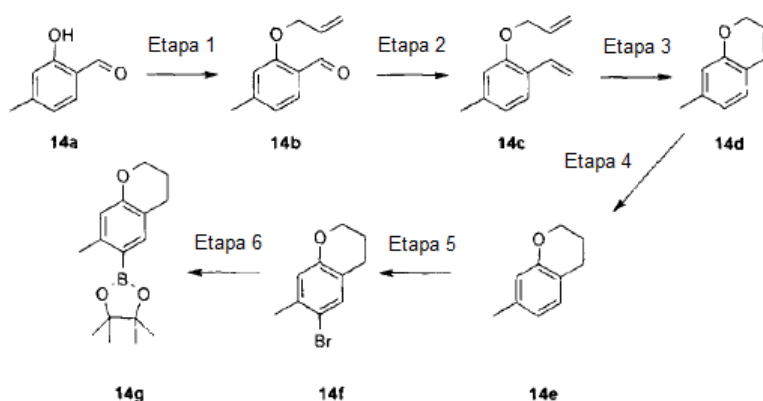
Ejemplo 13: Síntesis del fragmento de boronato **13a** (usado para la preparación de 1030, 1031, 1040, 2011)



Etapa 1:

15 Se añade paladio sobre carbón vegetal activado (Pd al 10 % en peso, 0,63 mg, 0,59 mmol) a una solución del cloruro de arilo **12g** (0,91 g, 2,95 mmol) y formiato amónico (1,92 g, 30,4 mmol) disuelto en MeOH (10 ml) y la mezcla se calienta a reflujo. Después de 15 min, la reacción se enfría a TA y se filtra a través de Celita® (aclorado con MeOH). El filtrado se evapora hasta sequedad y el residuo se reparte entre agua y EtOAc (10 ml cada uno). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 anhidro y se concentra para obtener el éster borónico **13a** (0,78 g, 97 % de rendimiento).

Ejemplo 14: Síntesis del fragmento de boronato **14 g** (se puede acoplar a un armazón de tienopiridina para proporcionar un compuesto de la invención)



Etapa 1:

25 Se añade bromuro de alilo (9,3 ml, 110 mmol) seguido de carbonato potásico (20 g, 150 mmol) a una solución de **14a** (10 g, 73 mmol) disuelto en DMF (110 ml). La reacción se mantiene en agitación en atmósfera de Ar a TA durante una noche. La reacción se diluye con agua (400 ml) y se extrae con EtOAc (400 ml). La fase orgánica se lava con agua (2 x 400 ml), se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. El producto se purifica a continuación por CombiFlash® Companion en dos lotes (columna de 120 g) para proporcionar el alil éter **14b** (12 g, 92 % de rendimiento).

Etapa 2:

Se añade gota a gota una solución de *n*-BuLi en hexanos (2,5 M, 6,4 ml, 16 mmol) a una suspensión enfriada previamente (-78 °C) de bromuro de metiltrifenilfosonio (6,6 g, 19 mmol) en THF (90 ml). La mezcla resultante de

5 color amarillo fuerte se agita durante 5 min a -78 °C, se calienta a TA durante aproximadamente 5 min y a continuación se enfría de nuevo a -78 °C. Se añade gota a gota el aldehído **14b** (2,4 g, 14 mmol) disuelto en THF (10 ml) y la reacción se deja transcurrir durante 10 min a -78 °C antes de dejar que se caliente a TA y agitarse durante una noche. La reacción se interrumpe con salmuera (100 ml), se diluye con agua (100 ml) y se extrae con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lava a continuación con agua (2 x 100 ml), se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El líquido de color amarillo en bruto se recoge a continuación en 1 ml de EtOAc y se diluye con hexanos (aproximadamente 20 ml), después de lo cual precipita Ph₃PO en forma de un sólido de color blanco. El sólido se retira por filtración, se lava con EtOAc:hexanos 1:9 (aproximadamente 50 ml) y los filtrados se evaporan hasta sequedad. El producto se purifica por CombiFlash® Companion para obtener el dieno **14c** (1,3 g, 54 % de rendimiento).

Etapa 3:

15 Se añade catalizador de Grubb de segunda generación (50 mg, 0,075 mmol) a una solución desgasificada del dieno **14c** (1,3 g, 7,5 mmol). Después de agitar en atmósfera de Ar durante 2,5 h, la reacción se concentra sobre SiO₂ (aproximadamente 2 g) y el producto se purifica por CombiFlash® Companion para obtener el benzopirano **14d** (940 mg, 86 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente.

Etapa 4:

20 Se añade Pd-C sólido (10 % p/p, 680 mg, 0,64 mmol) a una solución del benzopirano **14d** (940 mg, 6,4 mmol) en EtOH (8,5 ml) y el matraz se evacua y se llena de nuevo con H₂ (globo). Después de agitar la reacción a TA durante 2,5 h, la mezcla se filtra a través de Celita® (lavando con EtOAc) y a continuación el filtrado se concentra hasta sequedad. El producto se purifica por CombiFlash® Companion para proporcionar el cromano **14e** (800 mg, 84 % de rendimiento).

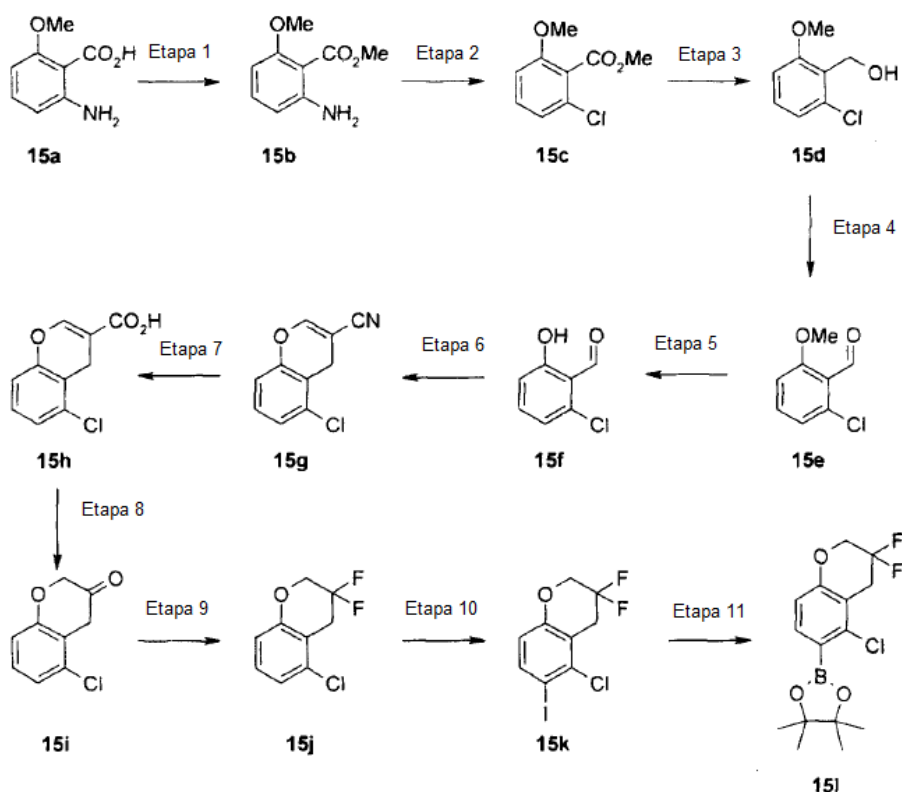
Etapa 5:

25 Se añade gota a gota Br₂ puro (275 µl, 5,4 mmol) a una solución del cromano **14e** (800 mg, 5,4 mmol) disuelto en AcOH (25 ml). La reacción se diluye a continuación con agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lava con agua (2 x 50 ml) y NaHCO₃ saturado (2 x 50 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra hasta sequedad. El producto se purifica por CombiFlash® Companion para obtener el bromuro **14f** en forma de una mezcla con el dibromuro (1,3 g, 68 % en masa de **14f**, 51 % de rendimiento).

Etapa 6:

30 Una solución del bromuro **14f** (950 mg, 2,8 mmol), bis[pinacolato]diborano (840 mg, 3,3 mmol) y acetato potásico (920 g, 9,6 mmol) en DMF (30 ml) se desgasifica con Ar durante 5 min seguido de la adición del complejo PdCl₂dppf-DCM (290 mg, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se desgasifica a continuación durante un periodo adicional de 5 min antes de calentarse a 95 °C durante 3 h. La reacción se enfría a continuación a TA. La mezcla de reacción en bruto se diluye con agua y el producto se extrae 3 veces con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (2 x 20 ml). La fase orgánica se seca a continuación sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. La mezcla en bruto se purifica además por CombiFlash® Companion para proporcionar el éster borónico **14g** (403 mg, 53 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo 15: Síntesis del fragmento de boronato 15l (se puede acoplar a un armazón de tienopiridina para proporcionar un compuesto de la invención)



Etapa 1:

- 5 Una solución etérea de diazometano (0,7 M, 100 ml) se añade a una solución de **15a** (5,0 g, 30 mmol) en éter (20 ml). Después del consumo de los SM (monitorizado por TLC), la reacción se concentra sobre SiO₂ (aproximadamente 10 g) y el producto se purifica por CombiFlash® Companion para producir el éster **15b** (5,2 g, 95 % de rendimiento).

Etapa 2:

- 10 Se añade lentamente una solución de NaNO₂ (2,1 g, 30 mmol) en agua (10 ml) a una solución de la anilina **15b** (5,0 g, 28 mmol) disuelta en AcOH (50 ml) y HCl 2 M (75 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agita a esta temperatura durante 1 h. Se añade CuCl sólido (8,4 g, 85 mmol) en porciones (durante 2 min). La reacción se deja transcurrir a TA, se agita durante 30 min y a continuación se calienta a 60 °C durante 40 min. La mezcla se vierte en agua (200 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 200 ml). La fase orgánica se seca con MgSO₄, se filtra y se evapora hasta sequedad.
- 15 El producto se purifica por CombiFlash® Companion para proporcionar el cloruro de arilo **15c** (3,8 g, 68 % de rendimiento).

Etapa 3:

- 20 Se añade gota a gota una solución de DIBAL en DCM (1 M, 42 ml, 42 mmol) durante un periodo de 25 min a una solución enfriada previamente (-78 °C) del éster **15c** (3,8 g, 19 mmol) en CH₂Cl₂ seco (100 ml). La reacción se mantiene en agitación durante 2 h a -78 °C. La reacción se interrumpe a -78 °C mediante la adición gota a gota de HCl 1 N (8 ml). La reacción se deja calentar a TA y la fase orgánica se lava con una solución al 5 % de sal de Rochelle (100 ml), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener el alcohol bencílico **15d** en bruto (3,2 g, 99 % de rendimiento), que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4:

- 25 Se añade reactivo de Dess Martin sólido (8,7 g, 20 mmol) a una solución enfriada previamente (0 °C) del alcohol **15d** en CH₂Cl₂ seco (100 ml). La reacción se mantiene en agitación durante 2 h mientras se calienta lentamente a TA. En este momento, se añaden otros 0,5 g de Peryodinato de Dess Martin y la reacción continúa durante un periodo adicional de 1 h. Se añade una mezcla 1:1 de NaHCO₃ saturado y Na₂S₂O₃ 0,5 M (100 ml) y esta mezcla se agita vigorosamente hasta que las fases se vuelven transparentes (aproximadamente 30 min). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con DCM (100 ml) y se lava con NaHCO₃ saturado (100 ml). Las fases orgánicas
- 30

combinadas se secan a continuación sobre MgSO_4 y se evaporan. El producto se purifica por CombiFlash® Companion para obtener el aldehído **15e** (2,9 g, 90 % de rendimiento).

Etapa 5:

- 5 Se añade lentamente una solución del metil éter **15e** (720 mg, 4,2 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (20 ml) a una solución enfriada previamente (-30 °C) de BBr_3 (1 M, 8,4 ml, 8,4 mmol). La solución se calienta a 0 °C y se agita durante 3 h. La reacción se interrumpe cuidadosamente con metanol (1 ml) y se lava con NaHCO_3 saturado y a continuación con salmuera (25 ml cada uno). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra y el producto se purifica por CombiFlash® Companion para obtener el fenol **15f** (530 mg, 80 % de rendimiento).

Etapa 6:

- 10 Una mezcla del aldehído **15f** (1,1 g, 7,2 mmol), acrilonitrilo (2,4 ml, 36 mmol) y DABCO (190 mg, 1,7 mmol) se calienta a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se enfría a TA, se diluye con EtOAc (50 ml) y se lava con NaOH 1 N (20 ml) y a continuación con HCl 1 N (20 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y se concentra hasta sequedad. El producto se purifica por CombiFlash® Companion para proporcionar el nitrilo **15g** (650 mg, 47 % de rendimiento).

15 Etapa 7:

Una mezcla del nitrilo **15g** (650 mg, 3,4 mmol), NaOH al 10 % (10 ml, 25 mmol) y EtOH (95 %, 0,5 ml) se calienta a reflujo durante 5 días. La reacción se enfría a continuación a TA y se añade a continuación HCl 1 N hasta pH ~ 4, El precipitado se recoge a continuación por filtración, se lava con agua y se seca al vacío para obtener el ácido **15h** (740 mg, > 99 % de rendimiento).

20 Etapa 8:

- 25 Se añaden sucesivamente trietilamina (0,56 ml, 4,0 mmol) y difenilfosforil azida (0,75 ml, 3,5 mmol) a una solución del ácido **15h** (714 mg, 3,4 mmol) en tolueno seco (40 ml). Esta mezcla se calienta a 85 °C durante 2 h y a continuación se enfría a TA y se trata con HCl 6 N (6 ml). La mezcla se lleva a reflujo y se agita a esta temperatura durante 2 h. La reacción se enfría a continuación a TA, se diluye con EtOAc (100 ml) y se lava con NaHCO_3 saturado (2 x 100 ml), agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora hasta sequedad. El producto se purifica a continuación por CombiFlash® Companion para obtener la cetona **15i** (269 mg, 44 % de rendimiento).

Etapa 9:

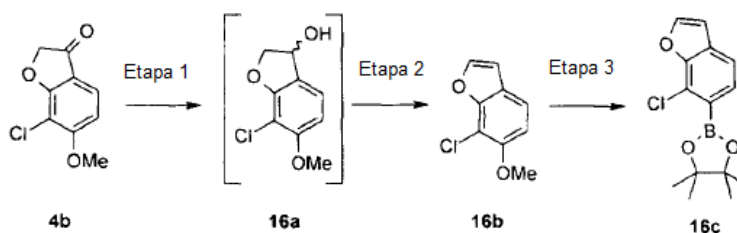
- 30 Se añade Deoxofluor® (0,54 ml, 2,9 mmol) a una solución de la cetona **15i** (270 mg, 1,5 mmol) en CH_2Cl_2 (0,6 ml) y EtOH (17 µl) en un tubo cerrado herméticamente. El tubo cerrado herméticamente se calienta a 40 °C durante 24 h. El tubo se desprecinta a continuación, se enfría a 0 °C y la reacción se inactiva mediante la adición lenta (reacción exotérmica) de NaHCO_3 saturado (1 ml). La mezcla de reacción en bruto se diluye con agua (20 ml) y se extrae con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (20 ml) y la fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. El producto se purifica por CombiFlash® Companion para proporcionar el difluorocromano **15j** (225 mg, 71 % de rendimiento).

Etapa 10:

- 40 Se añaden sucesivamente nitrato de plata sólido (187 mg, 1,1 mmol) y yodo (279 mg, 1,1 mmol) a una solución del difluorocromano **15j** (225 mg, 1,1 mmol) disuelto en MeOH (7,8 ml). La reacción se agita a TA durante 90 min y a continuación se filtra a través de una fase de Celita®. El filtrado se trata con una gota de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 0,5 N (se disipa el color naranja) y a continuación se concentra a presión reducida. El residuo se reparte entre H_2O , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 0,5 N y EtOAc (20 ml cada uno). La fase de agua se extrae con EtOAc (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera (20 ml), se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran. El producto se purifica por CombiFlash® Companion para obtener el yoduro de arilo **15k** (158 mg, 44 % de rendimiento).

Etapa 11:

- 45 Una solución del yoduro de arilo **15k** (150 mg, 0,45 mmol), bis[pinacolato]diborano (150 mg, 0,59 mmol) y acetato potásico (130 mg, 1,4 mmol) en DMF (5 ml) se desgasifica con Ar durante 5 min seguido de la adición del complejo $\text{PdCl}_2\text{dppf-DCM}$ (44 mg, 0,054 mmol). La mezcla de reacción se desgasifica a continuación durante un periodo adicional de 5 min antes de calentarse a 85 °C durante 9 h. La reacción se enfría a continuación a TA. La mezcla de reacción en bruto se diluye con agua y el producto se extrae con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se seca a continuación sobre MgSO_4 y se filtra y se concentra. La mezcla en bruto se purifica además por CombiFlash® Companion para proporcionar el éster borónico **15l** (123 mg, 70 % puro por RMN, 57 % de rendimiento).

Ejemplo 16: Síntesis del fragmento de boronato 16c (se puede acoplar a un armazón de tienopiridina para proporcionar un compuesto de la invención)Etapa 1:

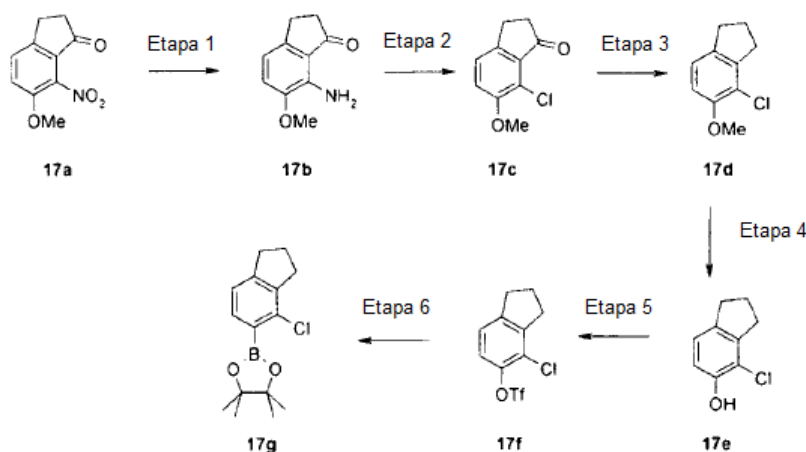
- 5 Se añade NaBH_4 sólido (342 mg, 9,0 mmol) a una solución de la cetona **4b** (1,5 g, 7,5 mmol) disuelta en MeOH (10 ml) y a continuación se añade THF (25 ml) a 0 °C. La reacción se calienta a TA y se mantiene en agitación durante 1 h. La reacción se interrumpe con HCl acuoso (1 N, 5 ml), se retira el MeOH por concentración y el producto se extrae con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (50 ml), se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra para proporcionar el alcohol **16a** (1,52 g > 99 % de rendimiento). Este material se usa como tal en la siguiente etapa.

10 Etapa 2:

- Se añade gota a gota TFA (2,9 ml) a una solución del alcohol **16a** en bruto (1,5 g; 7,47 mmol) en CH_2Cl_2 (28 ml) a 0 °C. La solución se agita durante 30 min, y a continuación se concentra hasta sequedad. El residuo se recoge en EtOAc, se lava con NaHCO_3 (saturado) y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra hasta una goma de color amarillo pálido. El producto se purifica por CombiFlash® Companion para proporcionar el benzofurano **16b** (0,30 g, 22 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

15 Etapa 3:

El compuesto **16c** se prepara a partir de **16b** siguiendo una secuencia sintética idéntica a las etapas 3 a 5 del Ejemplo 4.

Ejemplo 17: Síntesis del fragmento de boronato 17g (usado para la preparación de 2016, 2017)

20

Etapa 1:

- Se añade polvo de Zn (7,89 g, 121 mmol) a una solución de **17a** (5,0 g, 24 mmol) en AcOH (100 ml). La mezcla de reacción se calienta a continuación a 100 °C y se agita durante una noche. La reacción se enfría a TA y la mezcla se filtra (lavando con EtOAc), se evapora el disolvente y el residuo se purifica por CombiFlash® Companion para proporcionar la anilina **17b** (3,06 g, 72 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

25

Etapa 2:

- Se añade lentamente una solución de NaNO_2 (640 mg, 9,3 mmol) en agua (3 ml) a una solución de la anilina **17b** (1,5 g, 8,5 mmol) disuelta en AcOH (12 ml) y HCl 2 M (25 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agita a esta temperatura durante 1 h. Se añade CuCl sólido (2,6 g, 26 mmol) en porciones (durante 2 min) y la reacción se deja transcurrir a TA, se agita a continuación durante 30 min y a continuación se calienta a 60 °C durante 40 min. La

30

mezcla se vierte en agua (100 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica se seca con MgSO₄, se filtra y se evapora hasta sequedad. El producto se purifica por CombiFlash® Companion para proporcionar el cloruro de arilo **17c** (1,11 g, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Etapa 3:

- 5 Se añade polvo de Zn sólido preactivado a una solución de la cetona **17c** en AcOH. La mezcla de reacción se calienta a continuación a 100 °C y se agita a esa temperatura durante 4 h. La mezcla de reacción se filtra (lavando con EtOAc), el filtrado se evapora hasta sequedad y el producto se purifica por CombiFlash® Companion para proporcionar el indano **17d** (902 mg, 88 % de rendimiento) en forma de un sólido cristalino de color blanco.

Etapa 4:

- 10 Se añade gota a gota una solución de BBr₃ en DCM (1 M, 9,9 ml, 9,9 mmol) a una solución enfriada previamente (-78 °C) del metil éter **17d** (902 mg, 4,9 mmol) disuelto en DCM (20 ml). La solución de reacción se agita a esta temperatura durante 10 min y se deja calentar a TA. Después de agitar durante 1,5 h, se añade agua (50 ml) (reacción exotérmica) y la mezcla se extrae con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan hasta sequedad. El producto se purifica por CombiFlash® Companion para proporcionar el fenol **17e** (700 mg, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

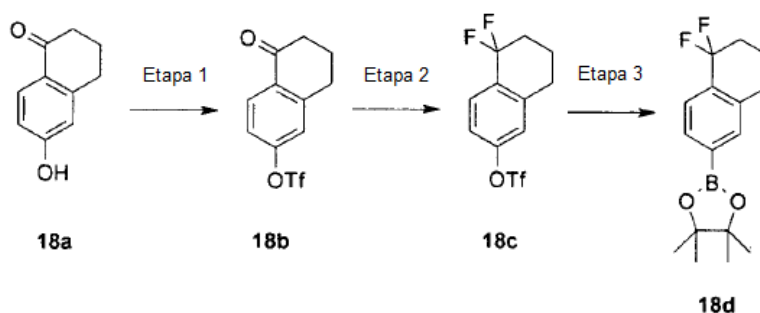
Etapa 5:

- 20 Se añade Tf₂O (1,05 ml, 12 mmol) a una solución enfriada previamente (0 °C) del fenol **17e** (700 mg, 4,1 mmol) y Et₃N (1,7 ml, 12 mmol) en DCM (20 ml). La solución resultante de color oscuro se deja calentar a TA. Después de 25 min, la reacción se inactiva con NaHCO₃ saturado (10 ml), se diluye con DCM, y la fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se evapora hasta sequedad. El producto se purifica por CombiFlash® Companion para proporcionar el triflato **17f** (1,21 g, 97 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 6:

- 25 Una solución del triflato **17f** (1,2 g, 4,0 mmol), bis[pinacolato]diborano (1,5 g, 6,0 mmol) y acetato potásico (1,3 g, 14 mmol) en DMF (20 ml) se desgasifica con Ar durante 5 min seguido de la adición del complejo PdCl₂dppf-DCM (490 mg, 0,60 mmol). La mezcla de reacción se desgasifica a continuación durante un periodo adicional de 5 min antes de calentarse a 95 °C durante 5 h. La reacción se enfría a continuación a TA. La mezcla de reacción en bruto se diluye con agua y el producto se extrae con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se seca a continuación sobre MgSO₄ y se filtra y se concentra. La mezcla en bruto se purifica además por CombiFlash® Companion para proporcionar el éster borónico **17g** (593 mg, 53 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo 18: Síntesis del fragmento de boronato **18d** (usado para la preparación de 1033)



Etapa 1:

- 35 Se añade gota a gota Tf₂O puro (0,83 ml, 4,9 mmol) a una solución enfriada (0 °C) del fenol **18a** (0,50 g, 3,1 mmol) y piridina (1,3 ml, 17 mmol) en DCM (15 ml). La reacción se deja calentar a TA y se agita durante una noche. La reacción se interrumpe mediante la adición de una solución de ácido cítrico al 10 % (50 ml) y la mezcla se extrae con DCM (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (50 ml), se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran. El producto se purifica por CombiFlash® Companion para obtener el triflato **18b** (500 mg, 94 % de rendimiento).

Etapa 2:

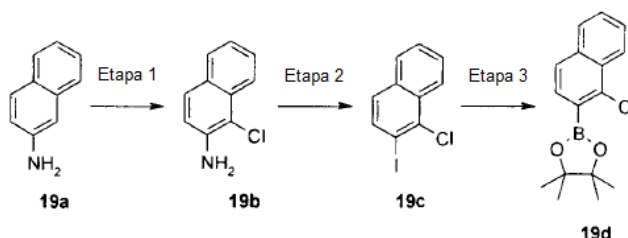
40 Se añade deoxifluor® (0,83 ml, 4,2 mmol) seguido de EtOH (10 µl, 0,2 mmol) al triflato **18b** puro (500 mg, 1,7 mmol) en un tubo precintable. El tubo se cierra herméticamente y la reacción se calienta en un baño de aceite a 85 °C y se agita durante una noche. La reacción se enfría a continuación a 0 °C y se inactiva mediante la adición lenta de

NaHCO₃ (100 µl, exotérmico). La mezcla se diluye con agua (50 ml) y se extrae con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se seca a continuación sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El producto en bruto se purifica por CombiFlash® Companion para proporcionar el difluorotetrahidronaftil triflato **18c** (175 mg, 33 % de rendimiento).

5 Etapa 3:

La etapa 3 se realiza exactamente como la etapa 6 del Ejemplo 17 para proporcionar el éster borónico **18d**.

Ejemplo 19: Síntesis del fragmento de boronato 19d (usado para la preparación de 1063, 1064, 2044, 2045)



Etapa 1:

10 Se añade N-clorosuccinimida sólida (2,2 g, 16 mmol) en porciones durante 5 min a una solución de la nafilamina **19a** (2,3 g, 16 mmol) disuelta en CCl₄ (150 ml). La reacción se calienta a continuación a 50 °C y se agita durante 40 min. La reacción se enfría a continuación a TA, se retiran los sólidos por filtración y el filtrado se lava con agua (100 ml), se seca sobre MgSO₄ y se evapora hasta sequedad para proporcionar la cloroanilina **19b** (2,8 g, 96 % de rendimiento).

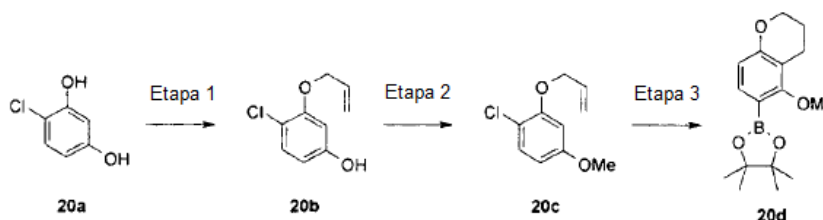
15 Etapa 2:

Se añade lentamente una solución de NaNO₂ (1,2 g, 17 mmol) en agua (5 ml) a una suspensión enfriada previamente (0 °C) de la anilina **19b** (2,8 g, 15 mmol) en HCl 12 N (7 ml) y hielo (9,7 g), de modo que se mantenga la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla se agita durante 15 min y a continuación se transfiere a una solución de KI (8,7 g, 52 mmol) en agua (30 ml) y la mezcla resultante se agita durante 2 h. La mezcla se extrae con Et₂O (3 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con NaOH 3 N (2 x 50 ml), NaHSO₃ al 5 % (50 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra hasta sequedad. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano) para proporcionar el yoduro de arilo **19c** (2,4 g, 54 % de rendimiento).

Etapa 3:

25 La etapa 3 se realiza exactamente como se ha descrito en la etapa 11 del Ejemplo 15 para proporcionar el éster borónico **19d**.

Ejemplo 20: Síntesis del fragmento de boronato 20d (se puede acoplar a un armazón de tienopiridina para proporcionar un compuesto de la invención)



30 Etapa 1:

Se añade bromuro de alilo (2,1 ml, 25 mmol) seguido de carbonato potásico (7,2 g, 52 mmol) a una solución del 6-clororesorcinol **20a** (10 g, 69 mmol) disuelto en DMF (120 ml). La reacción se agita durante una noche, se diluye con EtOAc (500 ml) y se lava con agua (3 x 500 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra hasta sequedad. El producto en bruto se purifica por CombiFlash® Companion para obtener el alil éter **20b** (1,8 g, 40 % de rendimiento).

35

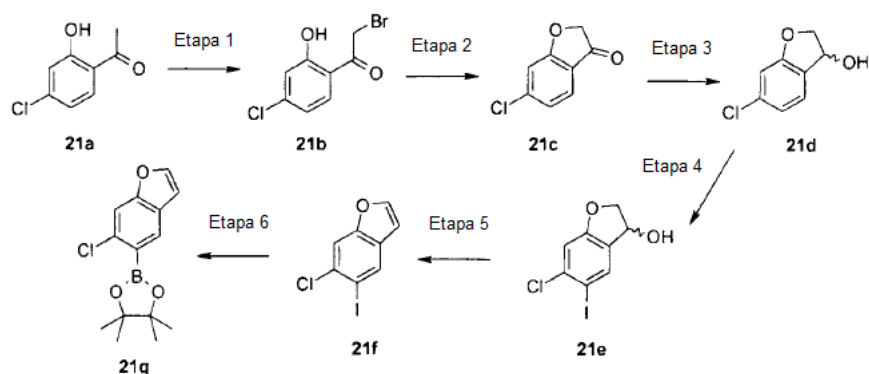
Etapa 2:

Se añade yoduro de metilo (1,2 ml, 20 mmol) seguido de carbonato potásico (3,8 g, 27 mmol) a una solución del fenol **20b** (1,8 g, 9,8 mmol) disuelto en DMF (12 ml). La reacción se agita durante 2 h, se diluye con EtOAc (50 ml) y se lava con agua (3 x 50 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra hasta sequedad. El producto en bruto se purifica por CombiFlash® Companion para obtener el metil éter **20c** (1,8 g, 40 % de rendimiento).

Etapa 3:

La etapa 3 está compuesta de una secuencia de etapas idéntica a las etapas 2 a 6 del Ejemplo 12, seguido de la etapa 1 del Ejemplo 13 para proporcionar el éster borónico **20d**.

Ejemplo 21: Síntesis del fragmento de boronato 21g (se puede acoplar a un armazón de tienopiridina para proporcionar un compuesto de la invención)

Etapa 1:

Se añade CuBr₂ sólido (7,9 g; 35 mmol) a una solución de **21a** (4,0 g, 23 mmol) disuelto en EtOAc (32 ml) y CHCl₃ (32 ml). La mezcla se calienta a reflujo y se agita durante 8 h. A continuación se añade CuBr₂ (3,9 g, mmol) y la mezcla continúa agitándose a reflujo durante un periodo adicional de 15 h. La mezcla se enfría a TA, y los sólidos se retiran por filtración (lavando con EtOAc). El filtrado se concentra para proporcionar la bromocetona **21b** en bruto (6,3 g), que se usa directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2:

Se añade KF sólido (2,5 g, 43 mmol) a una solución de la bromocetona **21b** en bruto (6,3 g, ~ 23 mmol) disuelta en DMF (21 ml). La reacción se agita a TA durante 3 h y a continuación se recoge en éter (300 ml), se lava con salmuera (3 x 100 ml), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra hasta sequedad. El producto en bruto se purifica por CombiFlash® Companion para proporcionar el éter **21c** (2,1 g, 49 % de rendimiento en dos etapas).

Etapa 3:

Se añade NaBH₄ sólido (270 mg, 7,1 mmol) a una solución enfriada previamente (0 °C) de la cetona **21c** (1,0 g, 5,9 mmol) disuelta en MeOH (20 ml). La reacción se mantiene en agitación durante 1 h y a continuación se inactiva con HCl acuoso (1 N, 1 ml). Los disolventes volátiles se retiran al vacío y el producto se extrae con EtOAc (1 x 20 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (20 ml), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra para proporcionar el alcohol **21d** en bruto (1,0 g), que se usa directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4:

Se añade AgNO₃ sólido (1,0 g, 6,1 mmol) seguido de I₂ (1,6 g, 6,2 mmol) a una solución del alcohol **21d** (1,0 g, 6,2 mmol) disuelto en MeOH (58 ml). La mezcla se agita a TA durante 1 h y a continuación se añade una solución de Na₂S₂O₄ (0,5 M, 10 ml) y la mezcla se agita durante 30 min. El MeOH se retira al vacío y el residuo se recoge en EtOAc (50 ml), se lava con agua (1 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra para proporcionar el yoduro de arilo **21e** (1,6 g), que se usa directamente en la siguiente etapa.

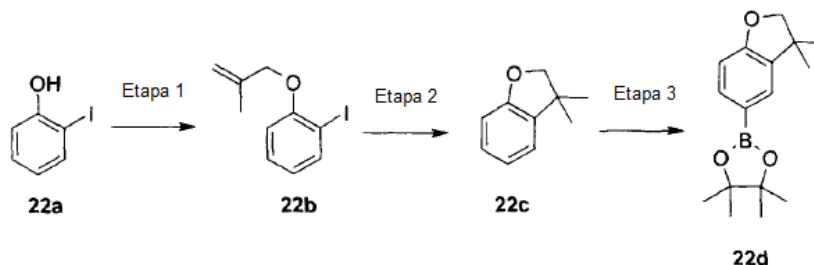
Etapa 5:

El alcohol **21e** en bruto (1,6 g; ~ 5 mmol) se disuelve en una mezcla de DCM (20 ml) y TFA (2,2 ml). La reacción se agita durante 45 min y a continuación se concentra hasta sequedad. El residuo se recoge en EtOAc (50 ml), se lava con NaHCO₃ saturado (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra hasta sequedad. El producto en bruto se purifica por CombiFlash® Companion para proporcionar el benzofurano **21f** (978 mg, 65 % de rendimiento en 3 etapas).

Etapa 6:

La etapa 6 se realiza exactamente como se ha descrito para la etapa 11 del Ejemplo 15 para proporcionar el éster borónico **21g**.

5 **Ejemplo 22: Síntesis del fragmento de boronato 22d (se puede acoplar a un armazón de tienopiridina para proporcionar un compuesto de la invención)**

Etapa 1:

10 Se añade 3-bromo-2-metilpropeno puro (1,7 ml, 16 mmol) a una suspensión del fenol **22a** (3,0 g, 14 mmol) y carbonato potásico (5,6 g, 41 mmol) en DMF (35 ml). La reacción se agita durante 2 h y a continuación se inactiva con agua (100 ml) y se extrae con hexanos (2 x 100 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (2 x 100 ml) y se concentra para obtener el éter **22b** (3,3 g, 87 % de rendimiento).

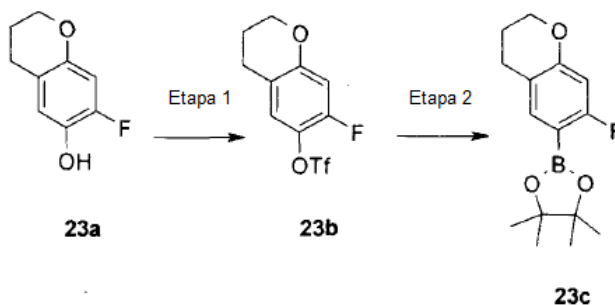
Etapa 2:

15 Se añade hidruro de tributilestaño puro (2,3 ml, 8,8 mmol) a una solución del yoduro de arilo **22b** (2,0 g, 7,3 mmol) y AIBN (120 mg, 0,73 mmol) en PhMe (40 ml) y la reacción se agita a continuación a reflujo en atmósfera de N₂. Después de 1 h, la reacción se concentra hasta sequedad y el producto en bruto se purifica por CombiFlash® Companion para proporcionar el dihidrobenzofurano **22c** (785 mg, 73 % de rendimiento).

Etapa 3:

La etapa 3 está compuesta de una secuencia de etapas sintéticas idéntica a las etapas 10 y 11 del Ejemplo 15 para proporcionar el éster borónico **22d**.

20 **Ejemplo 23: Síntesis del fragmento de boronato 23c (usado para la preparación de 1025, 1026, 2005, 2006)**

Etapa 1:

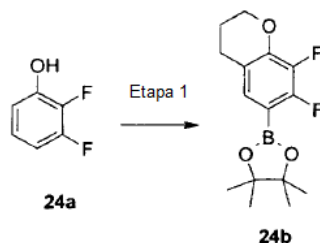
25 Se añade gota a gota Tf₂O puro (0,56 ml, 3,3 mmol) a una solución enfriada (0 °C) del fenol **23a** (350 mg, 2,1 mmol; preparado de acuerdo con Doi y *col.* Bull. Chem. Soc. Jpn. 2004 77, 2257-2263) y piridina (0,91 ml, 11 mmol) en DCM (10 ml) en atmósfera de Ar. La reacción se deja calentar a TA y después se agita durante 2 h. La reacción se interrumpe mediante la adición de una solución de ácido cítrico al 10 % (20 ml) y se extrae con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (20 ml), se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran hasta sequedad. El producto en bruto se purifica por CombiFlash® Companion para proporcionar el triflato **23b** (512 mg, 82 % de rendimiento).

30 Etapa 2:

Una solución del triflato **23b** (510 mg, 1,7 mmol), bis[pinacolato]diborano (560 mg, 2,2 mmol) y acetato potásico (500 mg, 5,1 mmol) en DMF (18 ml) se desgasifica con Ar durante 5 min seguido de la adición del complejo PdCl₂dppf-DCM (140 mg, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se desgasifica a continuación durante un periodo adicional de 5

min antes de calentarse a 100 °C mediante irradiación de microondas durante 10 min. La reacción se enfría a continuación a TA. La mezcla de reacción en bruto se diluye con EtOAc (60 ml) y se lava con salmuera (3 x 60 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se filtra y se concentra. La mezcla en bruto se purifica además por CombiFlash® Companion para proporcionar el éster borónico **23c** (200 mg, 42 % de rendimiento).

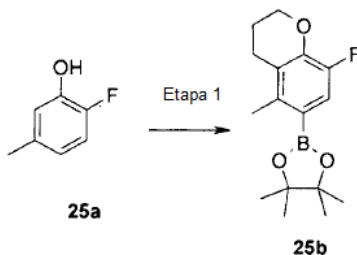
- 5 **Ejemplo 24: Síntesis del fragmento de boronato 24b (se puede acoplar a un armazón de tienopiridina para proporcionar un compuesto de la invención)**



Etapa 1:

- 10 El compuesto **24b** se prepara a partir de **24a** siguiendo una secuencia sintética idéntica a las etapas 1 a 6 del Ejemplo 12.

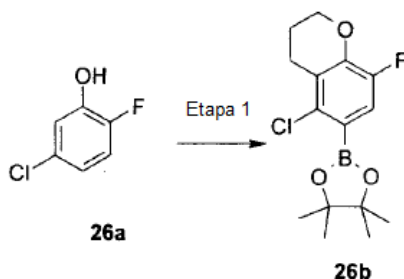
Ejemplo 25: Síntesis del fragmento de boronato 25b (se puede acoplar a un armazón de tienopiridina para proporcionar un compuesto de la invención)



Etapa 1:

- 15 El compuesto **25b** se prepara a partir de **25a** siguiendo una secuencia sintética idéntica a las etapas 1 a 6 del Ejemplo 12.

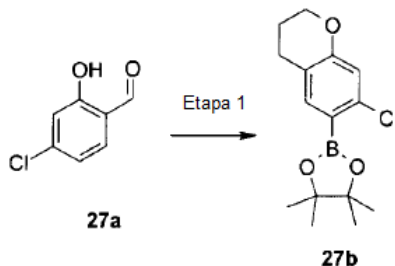
Ejemplo 26: Síntesis del fragmento de boronato 26b (usado para la preparación de 1049, 1050)



Etapa 1:

- 20 El compuesto **26b** se prepara a partir de **26a** siguiendo una secuencia sintética idéntica a las etapas 1 a 6 del Ejemplo 12.

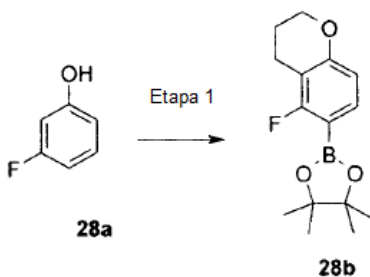
Ejemplo 27: Síntesis del fragmento de boronato 27b (usado para la preparación de 1023, 1024)



Etapa 1:

5 El compuesto **27b** se prepara a partir de **27a** siguiendo una secuencia sintética idéntica a las etapas 1 a 6 del Ejemplo 14.

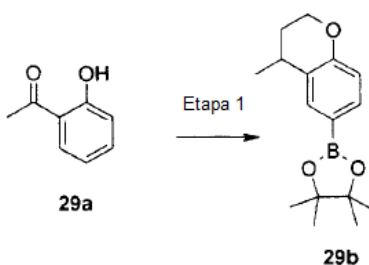
Ejemplo 28: Síntesis del fragmento de boronato 28b (se puede acoplar a un armazón de tienopiridina para proporcionar un compuesto de la invención)



Etapa 1:

10 El compuesto **28b** se prepara a partir de **28a** siguiendo una secuencia sintética idéntica a las etapas 1 a 8 del Ejemplo 6.

Ejemplo 29: Síntesis del fragmento de boronato 29b (se puede acoplar a un armazón de tienopiridina para proporcionar un compuesto de la invención)

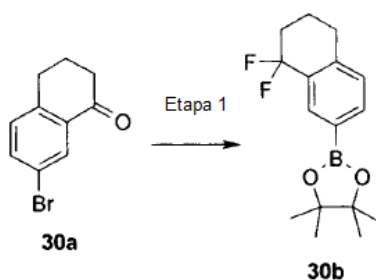


15

Etapa 1:

El compuesto **29b** se prepara a partir de **29a** siguiendo una secuencia sintética idéntica a las etapas 1 a 6 del Ejemplo 14.

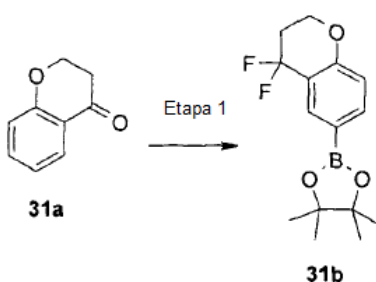
Ejemplo 30: Síntesis del fragmento de boronato 30b (se puede acoplar a un armazón de tienopiridina para proporcionar un compuesto de la invención)



Etapa 1:

- 5 El compuesto **30b** se prepara a partir de **30a** siguiendo una secuencia sintética idéntica a las etapas 2 y 3 del Ejemplo 18.

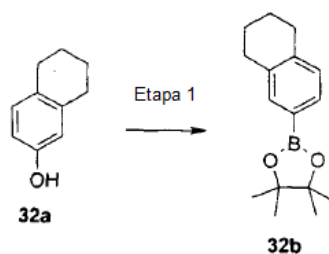
Ejemplo 31: Síntesis del fragmento de boronato 31b (se puede acoplar a un armazón de tienopiridina para proporcionar un compuesto de la invención)



- 10 Etapa 1:

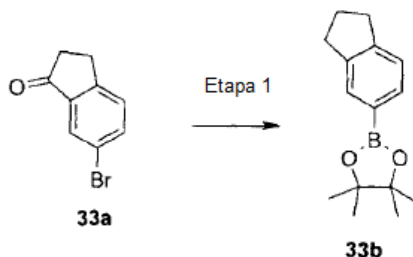
El compuesto **31b** se prepara a partir de **31a** siguiendo una secuencia sintética idéntica a las etapas 9 a 11 del Ejemplo 15.

Ejemplo 32: Síntesis del fragmento de boronato 32b (usado para la preparación de 1020)



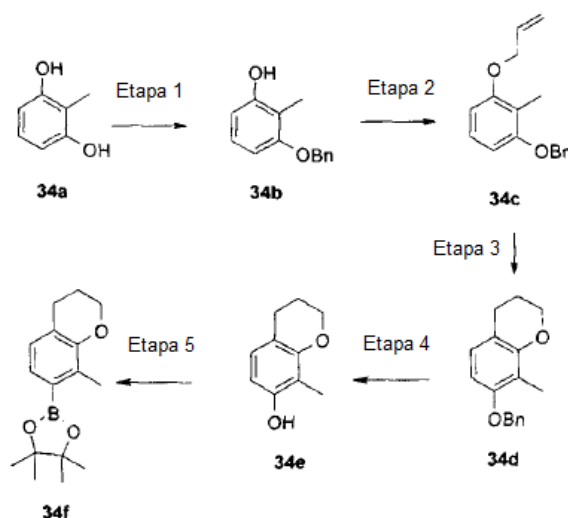
- 15 Etapa 1:

El compuesto **32b** se prepara a partir de **32a** siguiendo una secuencia sintética idéntica a las etapas 5 a 6 del Ejemplo 17.

Ejemplo 33: Síntesis del fragmento de boronato 33b (usado para la preparación de 1021)Etapa 1:

5 El compuesto **33b** se prepara a partir de **33a** siguiendo una secuencia sintética idéntica a las etapas 1 y 3 del Ejemplo 11.

Ejemplo 34: Síntesis del fragmento de boronato 34f (se puede acoplar a un armazón de tienopiridina para proporcionar un compuesto de la invención)

Etapa 1:

10 Se añade bromuro de bencilo (25 ml, 210 mmol) seguido de carbonato potásico (44 g, 320 mmol) a una solución del 2-metilresorcinol **34a** (38 g, 310 mmol) disuelto en DMF (1 l). La reacción se agita durante una noche, se diluye con EtOAc (2 l) y se lava con agua (3 x 2 l). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra hasta sequedad. El producto en bruto se purifica por CombiFlash® Companion para obtener el bencil éter **34b** (18,6 g, 39 % de rendimiento).

15 Etapa 2:

Se añade bromuro de alilo (3,0 ml, 35 mmol) seguido de carbonato potásico (6,5 g, 47 mmol) a una solución de fenol **34b** (5 g, 23 mmol) disuelto en DMF (100 ml). La reacción se agita durante una noche, se diluye con EtOAc (500 ml) y se lava con agua (3 x 500 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra hasta sequedad. El producto en bruto se purifica por CombiFlash® Companion para obtener el bencil éter **34c** (4,4 g, 75 % de rendimiento).

20 Etapa 3:

El compuesto **34d** se prepara a partir de **34c** siguiendo una secuencia sintética idéntica a las etapas 2 a 4 del Ejemplo 12.

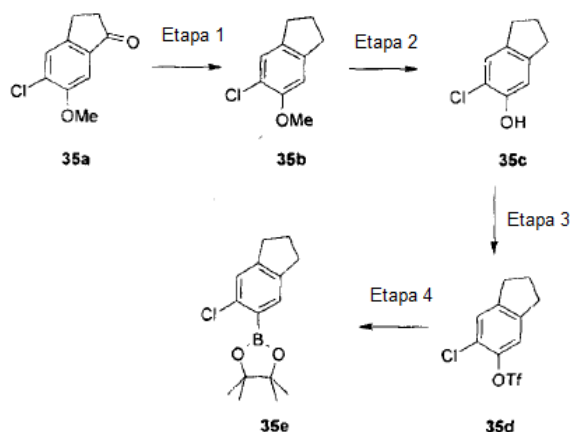
Etapa 4:

25 Se combinan el bencil éter **34d** y Pd-C (10 % p/p, 100 mg, 0,094 mmol) en EtOAc (5 ml) y el matraz se evacua y se llena de nuevo con una atmósfera de H₂ (globo). Después de agitar durante 3 h, la reacción se filtra a través de Celita® (lavando con EtOAc) y el filtrado se concentra para obtener el fenol **34e** (145 mg, 95 % de rendimiento).

Etapa 5:

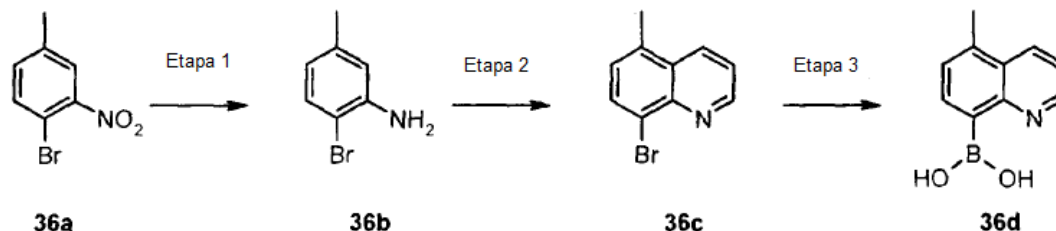
El compuesto **34f** se prepara a partir de **34e** siguiendo una secuencia sintética idéntica a las etapas 5 a 6 del Ejemplo 17.

5 **Ejemplo 35: Síntesis del fragmento de boronato 35e (se puede acoplar a un armazón de tienopiridina para proporcionar un compuesto de la invención)**



Las etapas 1 a 4 se hacen de forma análoga a las etapas 3 a 6 del Ejemplo 17.

Ejemplo 36: Síntesis del fragmento de boronato 36d (usado para la preparación de 1034, 1035, 2018, 2022)



10 Etapa 1:

Se disuelve el 4-bromo-3-nitrotolueno **36a** (5,0 g, 22,9 mmol) en acetato de etilo (50 ml) y se añade dihidrato de cloruro de estaño(II) sólido (20,0 g, 86,9 mmol). La mezcla se calienta en atmósfera de nitrógeno a 70 °C durante 2 h (nota: se observa un sobrecalentamiento temporal a 100 °C). La mezcla se enfría y se vierte en hielo-agua (200 ml). Se añade una solución acuosa al 5 % de NaHCO₃ (50 ml) (rápida formación de espuma), seguido de NaOH 10 N acuoso para llevar el pH a ~ 7-8. Se forma un gran volumen de precipitado gelatinoso de color amarillento. Esta mezcla heterogénea se agita con EtOAc (200 ml) y la mezcla se centrifuga en porciones de 50 ml, resultando en una buena separación de un sólido de color amarillento. El sobrenadante transparente se decanta y se extrae con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra al vacío para obtener un residuo aceitoso de color naranja. Este residuo se redisuelve en 100 ml de éter y la solución se lava con Na₂CO₃ al 10 % (20 ml) seguido de NaOH acuoso 2,5 M (20 ml). La solución orgánica de color marrón oscuro se agita a continuación con MgSO₄ y carbón vegetal activo y se filtra para obtener una solución de color amarillo claro, que se oscurece rápidamente después de un periodo de reposo en un matraz abierto. El disolvente se retira al vacío para obtener el compuesto deseado **36b** en forma de un aceite de color marrón-rojo que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional (3,31 g, 78 % de rendimiento).

25 Etapa 2:

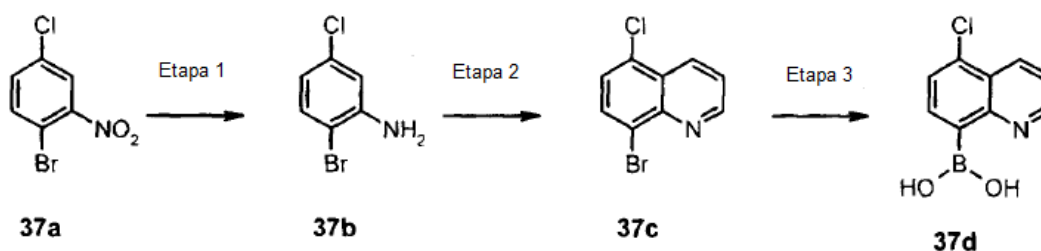
Una mezcla del compuesto **36b** (3,3 g, 17,7 mmol), glicerina (3,3 g, 35,5 mmol), nitrobenzeno (2,2 g, 17,7 mmol) y ácido sulfúrico acuoso al 75 % (10 ml, 138 mmol) se agita a 150 °C durante 3 h (la mezcla se vuelve de color negro y viscosa). La mezcla de reacción se enfría, se vierte en hielo-agua (200 ml) y se añade NaOH 10 N acuoso (30 ml, 300 mmol). La mezcla de color negro se agita a continuación con EtOAc (100 ml) y se centrifuga en porciones que 50 ml. Las fases superiores de EtOAc se combinan y las fases acuosas del fondo que contienen un alquitrán de color negro se agitan con EtOAc y se centrifugan de nuevo. Todos los extractos de EtOAc se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran al vacío para obtener 4,8 g de un aceite de color marrón-rojo. Este material se cromatografía sobre una columna de gel de sílice de 80 g (aparato CombiFlash® Companion, gradiente de hexanos/EtOAc). Las fracciones que contienen el compuesto se concentran al vacío para

proporcionar el compuesto **36c** en forma de un sólido de color blanco (3,26 g, 83 % de rendimiento).

Etapa 3:

A una solución enfriada (-78 °C) del compuesto **36c** (500 mg, 2,25 mmol) en Et₂O anhidro (20 ml), se añade durante 5 min en atmósfera de Ar una solución 1,6 M de *n*-BuLi en hexano (3,5 ml, 5,60 mmol). La mezcla se agita a -78 °C durante 50 min, a continuación se añade gota a gota borato de triisopropilo (2,00 ml, 8,55 mmol) y la mezcla se agita durante aproximadamente 2 h a esa temperatura. La mezcla se deja alcanzar lentamente la TA durante un periodo de 2 h y se vierte en HCl 1 M acuoso (30 ml). La mezcla se transfiere a un embudo de decantación, la fase orgánica se separa y la fase acuosa se lava con Et₂O. La fase acuosa se transfiere a continuación a un matraz Erlenmeyer de 500 ml y el pH de la solución se ajusta a aproximadamente 6,3 (medido con un medidor de pH) añadiendo lentamente una solución saturada de NaHCO₃ en agua (~ 25 ml, precaución: formación de espuma). La suspensión se retira por filtración y el sólido de color beige claro separado se lava con agua y se seca a alto vacío. Este producto en bruto (383 mg) se tritura con Et₂O /hexanos para obtener una primera cosecha del compuesto deseado **36d** en forma de la base libre (120 mg, 28 % de rendimiento). Las aguas madre se concentran al vacío y se purifican mediante HPLC de fase inversa usando un gradiente de CH₃CN/H₂O que contiene TFA al 0,06 % (ODS-AQ, columna C-18, 75 x 30 mm, tamaño de partícula de 5 μm). Después de liofilizar, se obtiene una segunda cosecha del compuesto **36d** en forma de la sal de TFA (102 mg, 15 % de rendimiento), (rendimiento total: 43 %).

Ejemplo 37: Síntesis del fragmento de boronato **37d** (usado para la preparación de 1036, 2019, 2023)



Etapa 1:

Se transforma 1-bromo-4-cloro-2-nitrobenzono **37a** en el compuesto **37b** usando el procedimiento del ejemplo **36b**, excepto por el hecho de que se usa Et₂O para las extracciones en lugar de EtOAc.

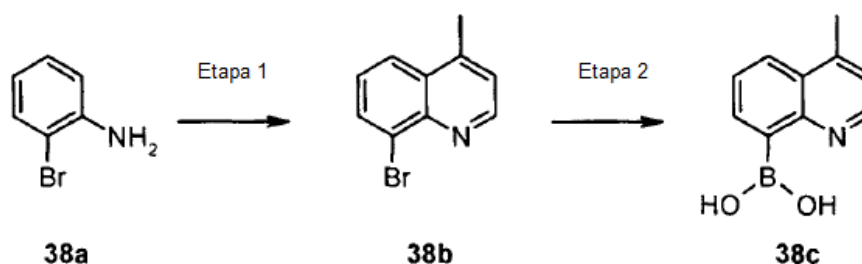
Etapa 2:

El compuesto **37b** (4,2 g, 20,3 mmol) se funde a 50 °C en un matraz de fondo redondo de 100 ml que contiene un agitador y se sumerge en un baño de aceite. Se añade una solución de cloruro de cinc (700 mg, 5,03 mmol) y cloruro férrico (540 mg, 3,25 mmol) en 3,3 ml de agua en una porción seguido de 20 ml de EtOH absoluto. El matraz se tapa con un septo de goma y se inserta una aguja para evitar cualquier aumento de presión. La mezcla se calienta a 80 °C y se añade acroleína (1,68 ml, 24,4 mmol) mediante una bomba de jeringa durante un periodo de 2 h. Después de la adición, la mezcla se agita a 80 °C durante 1 h y se añade una cantidad adicional de cloruro férrico sólido (4,1 g, 25,3 mmol). La mezcla se agita a 80 °C durante aproximadamente un periodo adicional de 24 h y a continuación se concentra al vacío para obtener un residuo semisólido. Se añaden 200 ml de agua seguido de una solución acuosa 10 N de NaOH (20 ml) y 200 ml de DCM. Después de agitar la mezcla durante unos minutos, el sólido se filtra sobre una fase de Celita® y el filtrado se transfiere a un embudo de decantación. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran al vacío para obtener 3,69 g de un sólido de color marrón. Este sólido se tritura en CH₃CN caliente y se filtra. El sólido se descarta y el filtrado se concentra al vacío para obtener 2,3 g de un semisólido de color marrón. Este material se purifica en un aparato CombiFlash® Companion sobre una columna de gel de sílice de 40 g eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos. Después de la evaporación del disolvente al vacío, se aísla el compuesto deseado **37c** en forma de un sólido de color amarillo (390 mg, 8 % de rendimiento).

Etapa 3:

El compuesto **37c** se transforma en el compuesto **37d** usando el procedimiento del ejemplo **36d**.

Ejemplo 38: Síntesis del fragmento de boronato 38c (se puede acoplar a un armazón de tienopiridina para proporcionar un compuesto de la invención)



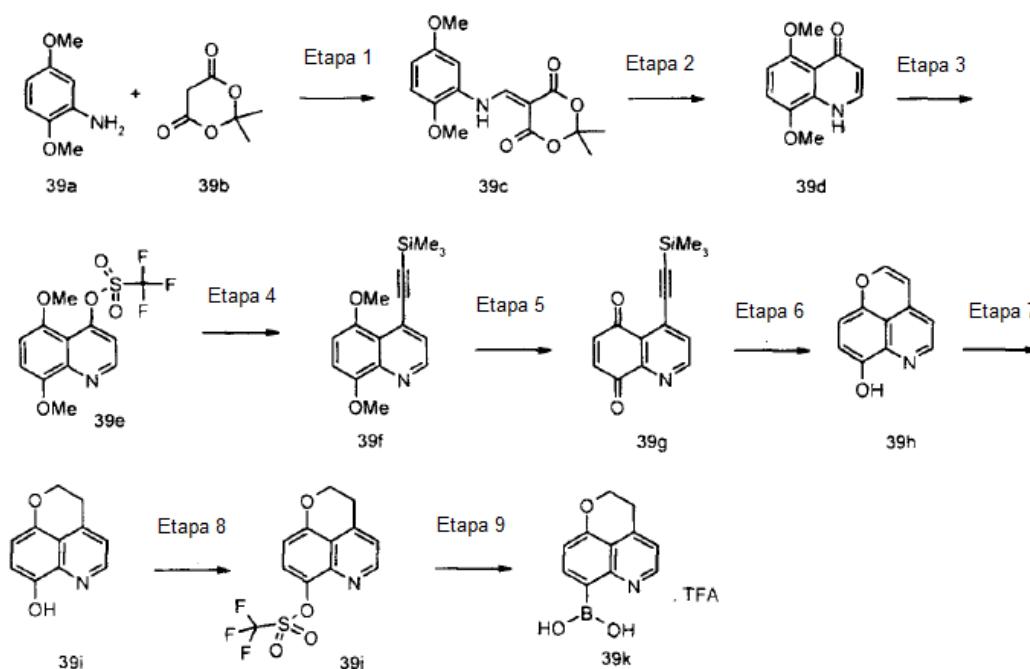
Etapa 1:

- 5 Se transforma la 2-bromoanilina **38a** en el compuesto **39b** usando el procedimiento del ejemplo **37c** excepto en que se usa metil vinil cetona en lugar de acroleína.

Etapa 2:

El compuesto **38b** se transforman el compuesto **38c** usando el procedimiento del ejemplo **36d**.

Ejemplo 39: Síntesis del fragmento de boronato 39k (usado para la preparación de 1059, 1060, 2035, 2036)



10

Referencia: Feliu, L.; Ajana, W.; Alvarez, M.; Joule, J.A. Tetrahedron 1997, 53, 4511.

Etapa 1:

- 15 Se disuelve el ácido de Meldrum **39b** (47,04 g, 326 mmol) en ortoformiato de trimetilo (360 ml) y se calienta a reflujo durante 2 h. A continuación se añade la 2,5-dimetoxi anilina **39a** (50 g, 326 mmol) y la mezcla se calienta a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se enfría a TA y el sólido que se forma tras enfriar se recoge por filtración. Este se cristaliza adicionalmente a partir de MeOH para proporcionar el compuesto **39c** en forma de un sólido de color amarillo (63 g, 63 % de rendimiento).

Etapa 2:

- 20 El compuesto **39c** (62,00 g, 202 mmol) se disuelve en difenil éter (310 ml) y se calienta a reflujo a 240 °C durante 30 min. A continuación la mezcla se enfría a TA y se añade *n*-hexano, que causa que se forme un precipitado de color marrón. Este sólido se separa por filtración y se lava con *n*-pentano y *n*-hexano para retirar las impurezas no polares y el sólido de color marrón oscuro remanente (compuesto **39d**) se usa como tal en la siguiente etapa (27 g, 65 % de

rendimiento).

Etapa 3:

5 Una mezcla del compuesto **39d** (30,0 g, 146 mmol), DMAP (3,75 g, 30,7 mmol) y 2,6-lutidina (24,4 ml, 208 mmol) en DCM (1,4 l) se enfría a 0 °C y se añade lentamente Tf₂O (29,6 ml, 175 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agita a 0 °C durante 2 h y a TA durante 1 h. A continuación se diluye con CH₂Cl₂, se lava con H₂O y salmuera y se seca (Na₂SO₄). El disolvente se retira a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20 % de EtOAc / éter de petróleo). El compuesto deseado **39e** se aísla en forma de un sólido de color amarillo (35 g, 70 % de rendimiento).

Etapa 4:

10 Una mezcla de diisopropil etil amina (46,5 ml, 267 mmol) en DMF seca (250 ml) se desgasifica con argón durante 30 min y se añade a una mezcla del compuesto **39e** (30,0 g, 89,0 mmol), trifenilfosfina (7,70 g, 29,4 mmol), y aducto tris(dibencilidenoacetona)di-paladio(0)-cloroformo (9,21 g, 8,9 mmol). La mezcla resultante se agita durante 5 min a 0 °C y se añade gota a gota TMS-acetileno (13,4 g, 136 mmol). La temperatura se eleva a TA y la mezcla se agita durante 4 h. Se añaden dietil éter y agua, la fase acuosa se separa y se lava con dietil éter. Las fases orgánicas
15 combinadas se lavan con H₂O y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄, el disolvente se retira a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (30 % de EtOAc / éter de petróleo). El compuesto **39f** se aísla en forma de un sólido de color amarillo (18 g, 70 % de rendimiento).

Etapa 5:

20 Una solución de nitrato de amonio cérico (42,3 g, 77,2 mmol) en H₂O (47 ml) se añade en atmósfera de argón a una solución del compuesto **39f** (11,0 g, 38,3 mmol) en acetonitrilo (366 ml). La mezcla de reacción se desgasifica con argón durante 10 min y la mezcla se agita a TA durante 20 min. A continuación se añade agua y la solución se extrae con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con H₂O y salmuera y se secan (Na₂SO₄). El disolvente se retira a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40 % de EtOAc / éter de petróleo). El compuesto deseado **39g** se aísla en forma de un sólido de color amarillo (5,0 g, 52
25 % de rendimiento).

Etapa 6:

30 El compuesto **39g** (1,80 g, 7,1 mmol) se recoge en ácido acético destilado (72 ml) en atmósfera de argón. Se añade cloruro de amonio (7,55 g, 141 mmol) y la reacción se calienta a reflujo durante 45 min. La mezcla de reacción se enfría a TA, se añade H₂O y la solución se lava con EtOAc. La fase acuosa se neutraliza con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavan con H₂O y salmuera y se secan (Na₂SO₄). El disolvente se retira a presión reducida para proporcionar el compuesto **39h** en forma de un sólido de color marrón (250 mg, 20 % de rendimiento).

Etapa 7:

35 El compuesto **39h** (230 mg, 1,24 mmol) se disuelve en EtOH absoluto (11 ml) y se añade paladio al 10 % sobre carbono (46 mg) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agita durante 15 h en una atmósfera de hidrógeno. La reacción se desgasifica con nitrógeno, se filtra a través de Celita®, y el lecho Celita® se lava con una mezcla de EtOH-CHCl₃. El disolvente se retira a presión reducida para obtener el compuesto **39i** en forma de un sólido pegajoso de color marrón (200 mg, 86 % de rendimiento).

Etapa 8:

40 El compuesto **39i** (600 mg, 3,21 mmol) se recoge en CH₂Cl₂ seco (30 ml) en atmósfera de nitrógeno. La solución se enfría a 0 °C y se añade gota a gota trietilamina (0,89 ml, 6,42 mmol) seguido de Tf₂O (0,65 ml, 3,87 mmol). La temperatura se eleva a TA y la mezcla de reacción se agita durante 2 h. La mezcla se diluye con CH₂Cl₂ y se lava con H₂O y salmuera y se seca (Na₂SO₄). El disolvente se retira a presión reducida para proporcionar un residuo que
45 se purifica por cromatografía ultrarrápida (10 % de EtOAc / hexano). El compuesto **39j** se aísla en forma de un sólido de color marrón (630 mg, 61 % de rendimiento).

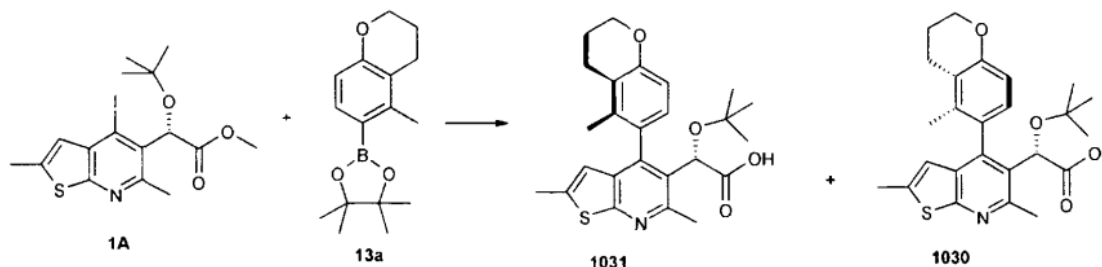
Etapa 9:

50 En un recipiente de microondas de vidrio de 5 ml seco (secado en el horno durante 30 min) que contiene un agitador magnético, se añaden el compuesto **39j** (250 mg, 0,078 mmol), bis(pinacolato)diborano (250 mg, 0,098 mmol), acetato potásico anhidro (150 mg, 1,51 mmol), Pd(PCy₃)₂ (62,0 mg, 0,091 mmol) y 1,4-dioxano anhidro (4 ml) desoxigenado (burbujeo de argón durante 30 min). El vial se tapa firmemente con un tapón de septo y el recipiente se lava abundantemente con argón. La mezcla se agita a 95 °C (temperatura del baño de aceite) en atmósfera de argón durante 16 h. A continuación la mezcla de reacción se concentra al vacío, el residuo aceitoso de color marrón se disuelve en 7 ml de AcOH glacial y se filtra a través de un filtro de membrana de 45 µm. La solución de color marrón oscuro se divide en porciones de 5 x 1,5 ml y se inyecta en un aparato automático de HPLC-MS preparativa

de fase inversa (gradiente de CH₃CN/H₂O conteniendo TFA al 0,06 %, ODS-AQ, columna C-18, 50 x 19 mm, tamaño de partícula de 5 μm). Las fracciones recogidas se liofilizan para obtener el compuesto deseado **39k** en forma de un sólido amorfo de color amarillo (115 mg, 45 % de rendimiento para la sal de TFA).

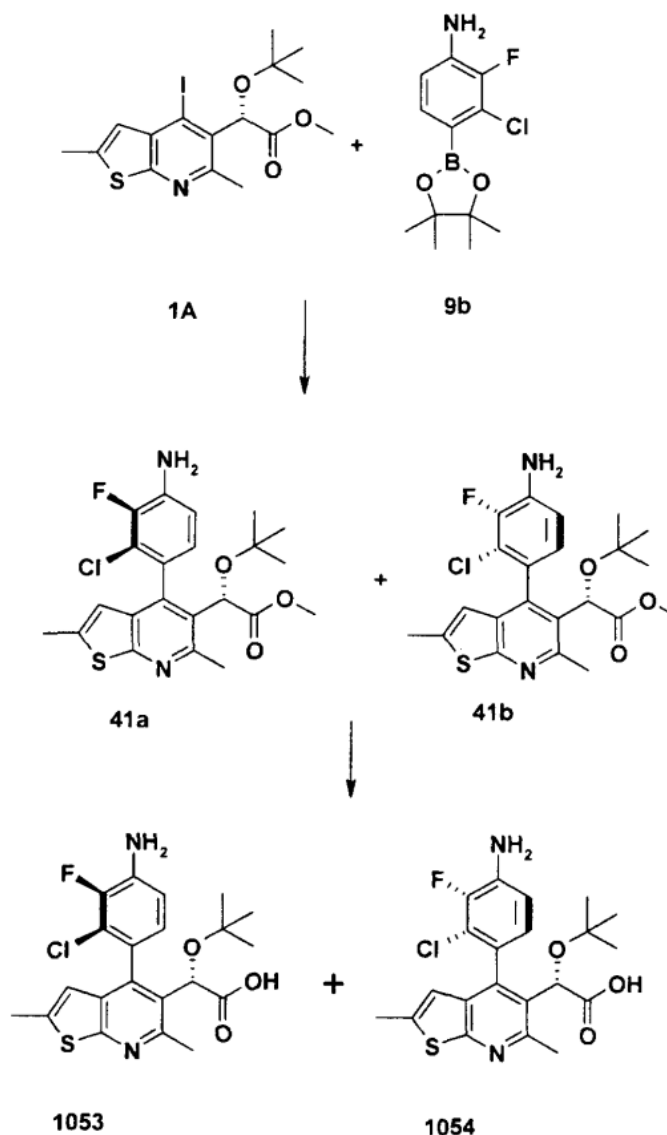
Ejemplo 40: Síntesis de los compuestos **1030** y **1031**

5

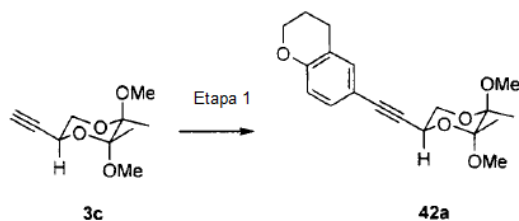


A un recipiente de microondas se añaden el armazón de tienopiridina **1A** (69 mg, 0,16 mmol), carbonato potásico (66 mg, 0,47 mmol) y el boronato **13a** (52 mg, 0,19 mmol) en DMF (2,2 ml) y agua (0,22 ml). A esta mezcla se añade el catalizador Pd(PPh₃)₄ (18,3 mg, 0,02 mmol) antes de cerrar herméticamente el recipiente y a continuación se calienta a 120 °C durante 8 min. La mezcla de reacción enfriada se reparte entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra hasta sequedad. El material en bruto se absorbe sobre SiO₂ y se purifica por combi-flash (EtOAc/hexanos) para proporcionar una mezcla de atropisómeros (62,4 mg, 0,14 mmol, 87 % de rendimiento). A una solución de esta mezcla (62,4 mg, 0,14 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (2 ml) a TA se añade LiOH acuoso (solución 1 N, 0,69 mmol). La reacción se calienta a 50 °C durante 4 h. La mezcla se inactiva mediante la adición de AcOH antes de concentrar al vacío. Los dos compuestos (**1030** y **1031**) se separan mediante HPLC preparativa de fase inversa y a continuación se liofilizan para obtener los inhibidores **1031** (12,9 mg, 21 % de rendimiento) y **1030** (1,7 mg, 3 % de rendimiento) en forma de unos sólidos de color blanco.

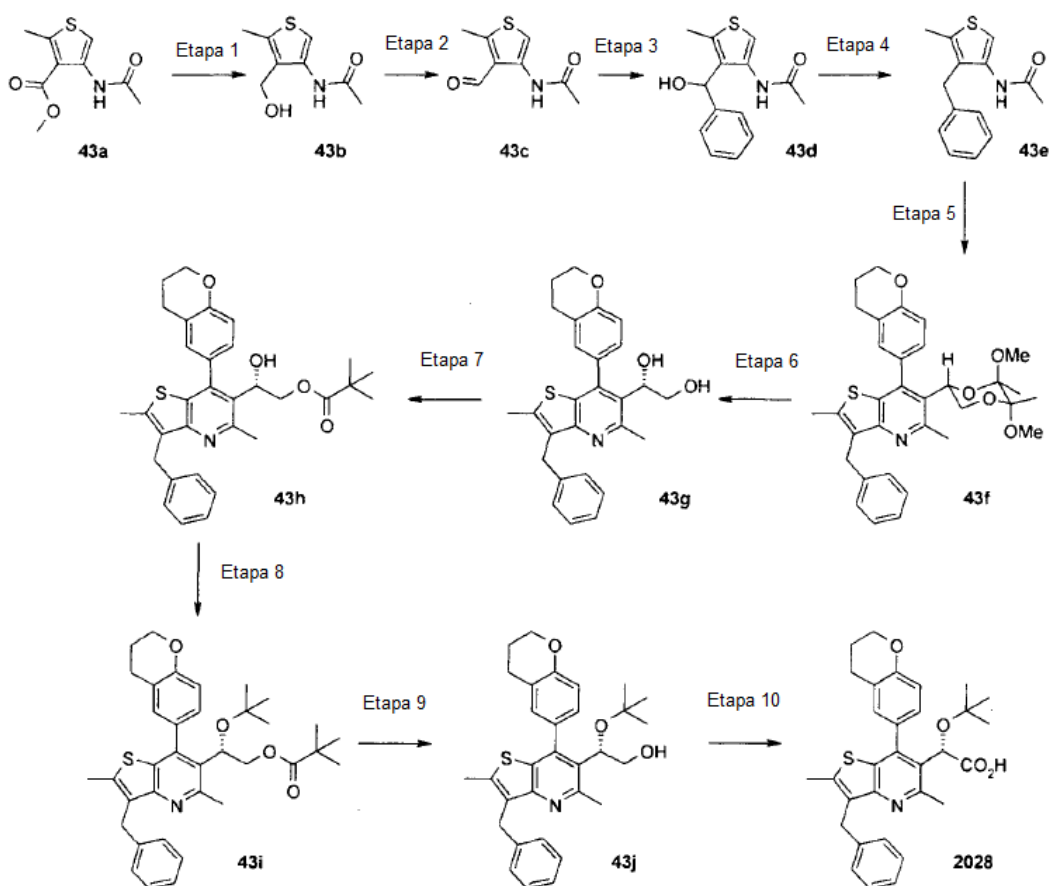
Ejemplo 41: Síntesis de los compuestos 1053 y 1054



Se añaden *N,N*-dimetilformamida (10 ml) y agua destilada (2,0 ml) a un vial de microondas cargado cada uno con el boronato **9b** (614 mg; 2,26 mmol), el armazón de tienopiridina **1A** (700 mg; 1,61 mmol), carbonato potásico (669 mg; 4,84 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (280 mg; 0,243 mmol) y a continuación el vial se cierra herméticamente y se calienta en un reactor de microondas (10 min, 140 °C). La mezcla resultante se enfría y se extrae con EtOAc (200 ml) y se lava con bicarbonato sódico acuoso semisaturado (200 ml) y salmuera (200 ml). El extracto se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se evapora hasta obtener un jarabe de color rojo que se cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc /hexanos) para proporcionar una mezcla de ésteres atropisómeros **41a** y **41b** (504 mg; 69 % de rendimiento) en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido. Una porción de esta mezcla (120 mg; 0,266 mmol) se disuelve en THF (3,0 ml) y MeOH (1,5 ml), se añade una solución 1,0 N de NaOH (1,0 ml; 1,0 mmol) y la reacción se calienta a continuación a 50 °C. Después de 16 h, la reacción se enfría, se acidifica a pH ~ 5 usando HCl 1,0 N y se extrae con DCM. El extracto se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora. El residuo se purifica por HPLC preparativa de fase inversa y se liofiliza para proporcionar los compuestos finales **1053** (26 mg; 46 % de rendimiento) y **1054** (11 mg; 19 % de rendimiento) en forma de unos polvos de color amarillo pálido.

Ejemplo 42: Síntesis del alquino 42aEtapa 1:

5 Se añaden sucesivamente Pd(PPh₃)₄ sólido (444 mg, 0,385 mmol) y CuI (146 mg, 0,769 mmol) a una solución de **11c** (10 g, 34 mmol) y el alquino **3c** (11 g, 55 mmol) disueltos en DMF (23 ml) y dietilamina (115 ml). La mezcla de reacción se agita durante una noche a TA y a continuación se concentra, se diluye con EtOAc (300 ml) y se lava sucesivamente con salmuera, HCl 1 N acuoso y agua (300 ml cada uno). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y el residuo se purifica por CombiFlash® Companion para obtener el alquino **42a** (10,8 g, 84 % de rendimiento).

Ejemplo 43: Síntesis del compuesto 2028

10

Etapa 1:

15 Se añade LiBH₄ en THF (2 M, 8,7 ml, 17 mmol) a una solución de **43a** (379 mg, 1,78 mmol) disuelto en THF (7,6 ml) y la reacción se agita a TA. Después de 3 h, el exceso de reactivo se inactiva con HCl (adición lenta (PRECAUCIÓN, efervescencia), 10 ml) y la mezcla se reparte entre salmuera (50 ml) y EtOAc (50 ml). La fase de agua se lava con EtOAc (2 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran. El residuo se purifica por CombiFlash® Companion para obtener el alcohol **43b** (164 mg, 50 % de rendimiento).

Etapa 2:

Se añade peryodinano de Dess-Martin sólido (434 mg, 1,03 mmol) a una solución del alcohol **43b** (145 mg, 0,78

mmol) disuelto en DCM (6 ml). Después de agitar durante 20 min, la reacción se inactiva con 20 ml de una mezcla 1:1 de NaHCO₃ saturado y Na₂S₂O₃ saturado y esta mezcla se agita a continuación durante aproximadamente 15 min (hasta que ambas fases son transparentes). La mezcla se extrae con EtOAc (2 x 50 ml) y las fases orgánicas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran para obtener el aldehído **43c** (125 mg, 87 % de rendimiento).

5 Etapa 3:

Se añade gota a gota bromuro de fenil magnesio (1 M, 1,3 ml, 1,3 mmol) a una solución del aldehído **43c** (125 mg, 0,68 mmol) disuelto en THF (12 ml) a TA. Después de 5 min, la reacción se inactiva mediante la adición de HCl (1 ml, 10 %) y agua (50 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran para obtener el alcohol **43d** (180 mg, rendimiento cuantitativo).

10 Etapa 4:

Se añade polvo de Zn (875 mg, 13,4 mmol) a una solución del alcohol **43d** (140 mg, 0,54 mmol) disuelto en AcOH (2,1 ml) y la reacción se cierra herméticamente en un tubo Schlenck, se calienta a 100 °C y se agita vigorosamente a esta temperatura. Después de agitar durante una noche, la reacción se filtra, se enfría a TA, se filtra a través de Celita® (lavando con AcOH), se diluye con 4 volúmenes de PhMe y se evapora hasta sequedad. El residuo se purifica por CombiFlash® Companion para obtener el tiofeno **43e** (69 mg, 53 % de rendimiento).

15 Etapa 5:

Se añade Tf₂O (52 µl, 0,31 mmol) mediante una jeringa durante 1 min a una mezcla agitada de la amida **43e** (69 mg, 0,28 mmol) y 2-cloropiridina (32 µl, 0,34 mmol) en DCM (0,75 ml) a -78 °C. Después de 5 min, el matraz de reacción se coloca en un baño de hielo-agua y se calienta a 0 °C. Se añade el alquino **42a** (187 mg, 0,56 mmol) en DCM (1 ml) mediante una jeringa. La solución resultante se deja calentar a TA. Después de agitar durante 30 min, se añade Et₃N (1 ml) y la mezcla se reparte entre DCM (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (50 ml), se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El residuo se purifica a continuación por CombiFlash® Companion para proporcionar la tienopiridina **43f** (105 mg, 87 % pura, 59 % de rendimiento).

20 Etapa 6:

25 La tienopiridina **43f** (40 mg, 0,071 mmol) se disuelve en TFA/agua (10:1, 1,1 ml) y la reacción se agita a TA. Después de 30 min, la reacción se reduce a presión, se diluye con NaHCO₃ saturado (5 ml) y se extrae con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran para obtener el diol **43g** (30 mg, 94 % de rendimiento).

Etapa 7:

30 Se añade cloruro de trimetilacetilo (24 µl, 0,19 mmol) a una solución a 0 °C del diol **43g** (30 mg, 0,067 mmol) y Et₃N (59 µl, 0,43 mmol) en DCM (240 µl). La reacción se deja transcurrir a TA y se agita durante una noche. La reacción se interrumpe con agua (10 ml) y se lava con EtOAc (10 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. La mezcla se purifica por CombiFlash® Companion para obtener el éster **43h** (16 mg, 45 % de rendimiento).

Etapa 8:

35 Se añade una gota de ácido perclórico al 70 % a una solución agitada del alcohol **43h** (46 mg, 0,087 mmol) disuelto en acetato de *tert*-butilo (1 ml) a TA y la mezcla se agita durante una noche. La reacción se interrumpe mediante la adición de NaHCO₃ saturado (5 ml) y la mezcla se extrae con EtOAc (5 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo se purifica por CombiFlash® Companion para obtener el *tert*-butil éter **43i** (27 mg, 53 % de rendimiento).

40 Etapa 9:

45 Se añade LiBH₄ en THF (2 M, 69 µl, 0,14 mmol) a una solución del éster **43i** (27 mg, 0,046 mmol) disuelto en THF (250 µl) y la reacción se agita durante una noche a TA. El exceso de reactivo se inactiva con HCl (tres gotas, gran cantidad de efervescencia) y la mezcla se neutraliza con NaHCO₃ (10 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran para obtener el alcohol **43j** (21 mg, 91 % de rendimiento).

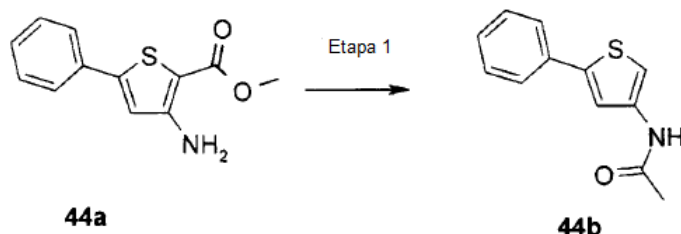
Etapa 10:

50 Se añade peryodinano de Dess-Martin (120 mg, 0,28 mmol) en 5 porciones a intervalos de 20 min a una solución del alcohol **43j** (21 mg, 0,042 mmol) disuelto en DCM (1 ml). La reacción se aplica a continuación a un lecho de SiO₂ (1,5 x 1 cm) y el producto se eluye con 1:1 de hexanos/EtOAc (20 ml). El filtrado se evapora para obtener un aldehído en bruto (17 mg). El aldehído se disuelve a continuación en 1:1 de THF/*t*BuOH (1 ml) y se añade una gota de metilciclohexeno. Se añade a la primera solución una solución separada de NaClO₂ (31 mg, 0,34 mmol) y NaH₂PO₄ (25 mg, 0,21 mmol) en agua (0,5 ml) y la reacción se agita a TA. Después de 20 min, la reacción se diluye

con agua (5 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 10 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El residuo se purifica por HPLC preparativa para obtener ácido carboxílico **2028** (3 mg, 14 % de rendimiento).

5 Sería evidente para los expertos en la materia que los protocolos sintéticos anteriores también se pueden usar en la síntesis de otros inhibidores en los que **11c** se reemplaza por otro haluro aromático en la Etapa 1 del ejemplo 42 y/o la acetanilida se reemplaza con otro aril-NH-CO-R², o heteroaril-NH-CO-R² en la Etapa 5 del ejemplo 43.

Ejemplo 44: Síntesis del producto intermedio 44b

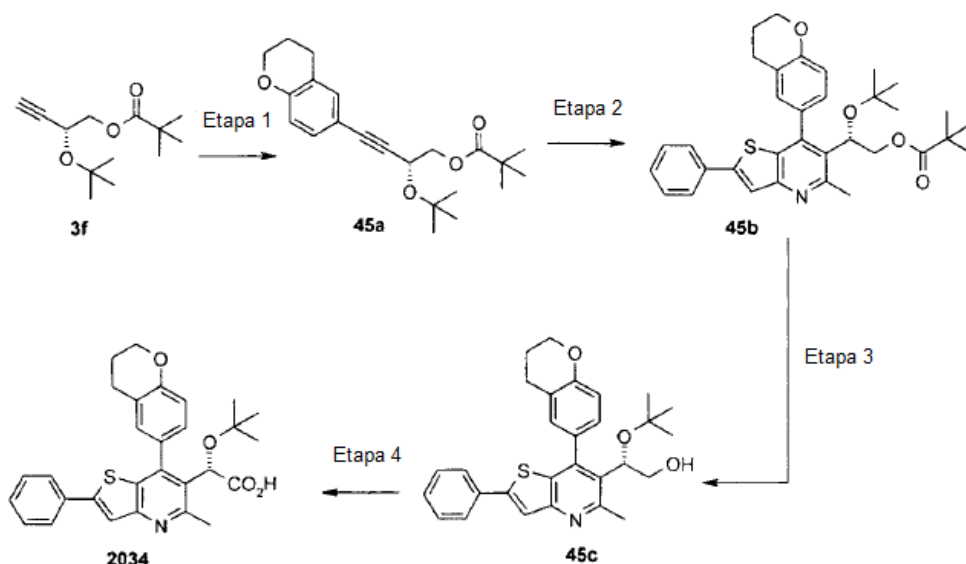


Etapa 1:

10 Una solución del éster **44a** (1,0 g, 4,3 mmol) en NaOH 1,0 M (8,5 ml, 8,5 mmol), THF (8,6 ml) y MeOH (8,6 ml) se agita a TA durante 72 h y a continuación a reflujo durante 3 h. Los disolventes volátiles se reducen a presión y se añade HCl al 10 % (25 ml). Se recoge por filtración un sólido de color blanco, se suspende en *iso*-propanol (9,1 ml) y se añade ácido oxálico sólido (470 mg, 5,2 mmol). La suspensión se calienta suavemente a 40 °C durante 1 h, a continuación se enfría a TA y se diluye con Et₂O. El precipitado resultante se recoge por filtración y se seca al aire.

15 El sólido de color blanco y Et₃N (1,8 ml, 13 mmol) se disuelven en DCM (5 ml) y se añade muy lentamente cloruro de acetilo (0,37 ml, 5,3 mmol). La reacción se agita durante 3 h y a continuación se inactiva con agua (50 ml). La mezcla se extrae con EtOAc (2 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran para proporcionar la amida **44b** pura (473 mg, 83 % de rendimiento).

Ejemplo 45: Síntesis del compuesto 2034



20 Etapa 1:

25 Se añaden sucesivamente Pd(PPh₃)₄ sólido (9 mg, 0,008 mmol) y CuI (3 mg, 0,015 mmol) a una solución de **11c** (200 mg, 0,75 mmol) y el alquino **3f** (190 mg, 1,1 mmol) disueltos en DMF (0,46 ml) y dietilamina (2,3 ml). La mezcla de reacción se agita durante una noche a TA y a continuación se concentra, se diluye con EtOAc (10 ml) y se lava sucesivamente con salmuera, HCl 1 N acuoso y agua (10 ml cada uno). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por CombiFlash® Companion para obtener el alquino **45a** (126 mg, 46 % de rendimiento)

Etapa 2:

- 5 Se añade Tf_2O (75 μl , 0,45 mmol) mediante una jeringa durante un período de 1 min a una mezcla agitada de la amida **44b** (91 mg, 0,42 mmol) y 2-cloropiridina (53 μl , 0,56 mmol) en DCM (0,8 ml) a -78°C . Después de 5 min, el matraz de reacción se coloca en un baño de hielo-agua y se calienta a 0°C . Se añade el alquino **45a** (100 mg, 0,28 mmol) en DCM (1 ml) mediante una jeringa. La solución resultante se deja calentar a TA. Después de agitar durante 30 min, se añade trietilamina (1 ml) y la mezcla se reparte entre DCM (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (50 ml), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra. El residuo se purifica a continuación por CombiFlash® Companion para proporcionar la quinolina **45b** (25 mg, 16 % de rendimiento).

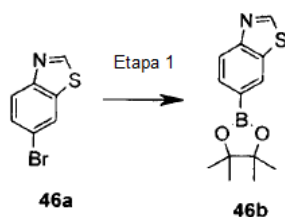
Etapa 3:

- 10 Se añade LiBH_4 en THF (2 M, 225 μl , 0,45 mmol) a una solución del éster **45b** (25 mg, 0,05 mmol) disuelto en THF (180 μl) y la reacción se agita durante una noche a TA. El exceso de reactivo se inactiva con HCl (una gota, gran cantidad de efervescencia) y la mezcla se neutraliza con NaHCO_3 saturado (10 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentran para obtener el alcohol **45c** (21 mg, > 99 % de rendimiento).

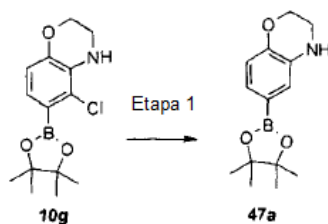
15 Etapa 4:

- 20 Se añade peryodinato de Dess-Martin (34 mg, 0,08 mmol) a una solución del alcohol **45c** (21 mg, 0,061 mmol) disuelto en DCM (0,5 ml). Después de 2 h, la reacción se aplica a una capa de SiO_2 (1,5 x 1 cm) y el producto se eluye con 1:1 de hexanos/ EtOAc (20 ml). El filtrado se evapora para obtener un aldehído en bruto. El aldehído se disuelve a continuación en 2:2:1 de THF/ H_2O / tBuOH (3 ml) y se añade 2,3-dimetil-2-buteno (0,3 ml, 1 M en THF). Se añaden NaClO_2 (45 mg, 0,50 mmol) y NaH_2PO_4 (37 mg, 0,31 mmol) en forma sólida a la solución y la reacción se agita a TA. Después de 30 min, la reacción se diluye con H_2O (5 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 10 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 anhidro y se concentra. El residuo se purifica por HPLC preparativa para obtener el compuesto **2034** (3 mg, 10 % de rendimiento).

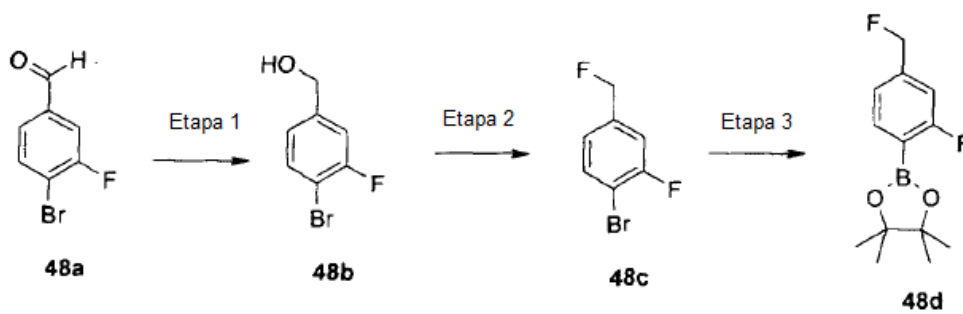
- 25 Sería evidente para los expertos en la materia que los protocolos sintéticos anteriores también se pueden usar en la síntesis de otros inhibidores en los que **11c** se reemplaza por otro haluro aromático en la Etapa 1 y/o la amida **44b** se reemplaza con otro tienil-NH-CO- R^2 en la Etapa 2.

Ejemplo 46: Síntesis del fragmento de boronato 46b (usado para la preparación de 2046)Etapa 1:

- 30 Una solución agitada en DMF (5 ml) del bromuro de arilo **46e** (0,152 g, 0,71 mmol), acetato potásico (0,209 g, 2,1 mmol) y bis(pinacolato)diborano (0,234 g, 0,92 mmol) se desgasifica mediante burbujeo de Ar a través de la solución durante 20 min. Se añade $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (87 mg, 0,11 mmol) y se continúa la desgasificación durante 15 min. El sistema se cierra herméticamente (recipiente con tapón de rosca de teflón) en atmósfera de Ar y se calienta a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se deja enfriar a TA, se diluye con EtOAc (150 ml), se lava con salmuera (3 x 100 ml) y agua (2 x 100 ml), se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se concentra hasta sequedad. El residuo se purifica por CombiFlash® Companion (EtOAc/hexanos) para obtener el boronato deseado **46b** (144 mg, 77 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillento.

Ejemplo 47: Síntesis del fragmento de boronato 47a (usado para la preparación de 2047)Etapa 1:

5 La reacción se realiza exactamente como en la etapa 1 del ejemplo 13, partiendo de **10g** para proporcionar el éster borónico **47a**.

Ejemplo 48: Síntesis del fragmento de boronato 48c (usado para la preparación de 1010)Etapa 1:

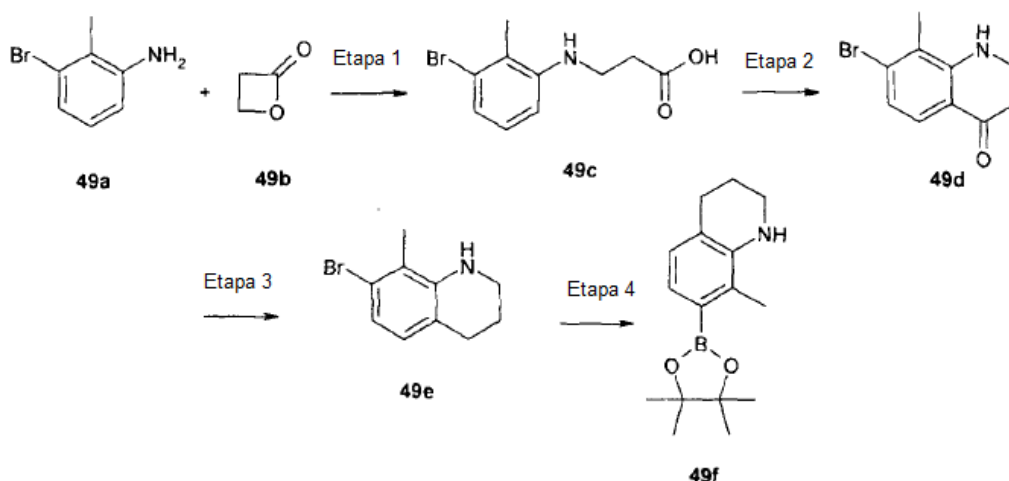
10 Se añade NaBH_4 sólido (603 mg, 15,9 mmol) a una solución del aldehído **48a** (4,11 g, 19,92 mmol) disuelto en MeOH (62 ml) a 0 °C. La reacción se calienta a TA y se mantiene en agitación durante 2 h. La reacción se interrumpe con HCl acuoso (1 N, 20 ml), se retira el MeOH por concentración y el producto se extrae con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (50 ml), se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra para proporcionar el alcohol **48b** (4,1 g, 97 % de rendimiento). Este material se usa como tal en la siguiente etapa.

Etapa 2:

15 A una solución fría (0 °C) de **48b** (3,96 g, 19,31 mmol) en DCM (12 ml) se añade trifluoruro de dietilamino azufre (2,78 ml, 21,25 mmol). La reacción se calienta a TA y se mantiene en agitación durante 2 h. La reacción se interrumpe con NaHCO_3 acuoso y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca con MgSO_4 , se filtra y se evapora hasta sequedad. El producto se purifica por CombiFlash® Companion para proporcionar **48c** (2,1 g, 52 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

20 Etapa 3:

La etapa 3 se realiza exactamente como la etapa 1 del ejemplo 46 para proporcionar el éster borónico **48d**.

Ejemplo 49: Síntesis del fragmento de boronato 49f (usado para la preparación de 1047, 1048)Etapa 1:

5 A una solución de la 3-bromo-2-metil-anilina **49a** (2,44 g, 13,11 mmol) en MeCN (50 ml) se añade la beta-propiolactona **49b** (1,8 ml, 26,2 mmol, contenido del 90 %). La reacción se calienta a reflujo durante 48 h antes de retirar el disolvente. El residuo se disuelve en EtOAc antes de lavarse con HCl 1 N seguido de salmuera. Después de secarse sobre MgSO₄, la solución se concentra hasta sequedad y se purifica por CombiFlash® Companion (EtOAc/hexanos) para proporcionar el ácido deseado **49c** (1,1 g, 33 %) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2:

10 El ácido **49c** (1,1 g, 4,26 mmol) se combina en ácido polifosfórico (40 g) y se calienta a 100 °C durante 22 h antes de enfriarse a TA. El residuo se disuelve en EtOAc y hielo antes de añadir gota a gota NaOH 10 N hasta pH = 8. La fase acuosa se extrae con EtOAc (3 x) y las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran hasta sequedad. El residuo se purifica por CombiFlash® Companion (EtOAc/hexanos) para proporcionar la cetona deseada **49d** (0,535 g, 52 %) en forma de un sólido de color amarillo.

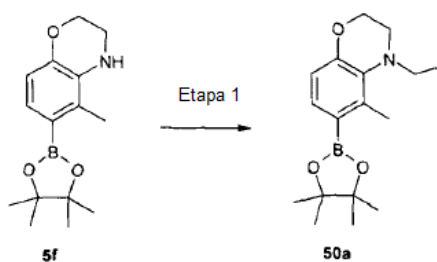
Etapa 3:

15 La cetona **49d** (0,49 g, 2,04 mmol) se disuelve en dicloroetano (20 ml) antes de tratarse con ZnI₂ (0,97 g, 3,06 mmol) y a continuación NaBH₃CN (0,96 g, 15,3 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante 1,5 h antes de enfriarse a TA. La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con una solución acidificada de NH₄Cl. La mezcla se agita 30 min antes de separarse las fases y la fase orgánica se lava con salmuera. Después de secarse (MgSO₄), la mezcla se filtra y se concentra hasta sequedad. La purificación por CombiFlash® Companion (EtOAc/hexanos) proporciona el bromuro deseado **49e** (232 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco.

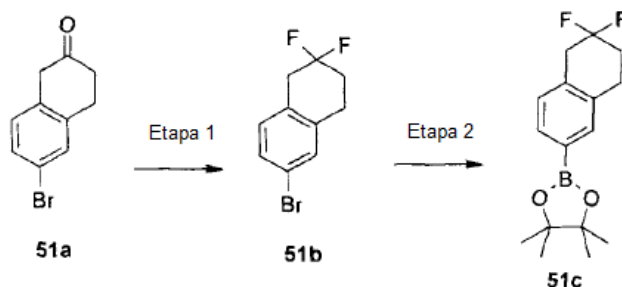
Etapa 4:

25 Una solución bien agitada en DMF (10 ml) del bromuro de arilo **49e** (0,26 g, 1,15 mmol), acetato potásico (0,339 g, 3,45 mmol) y bis(pinacolato)diborano (0,38 g, 1,5 mmol) se desgasifica por burbujeo de Ar a través de la solución durante 20 min. Se añade PdCl₂(dppf)-DCM (141 mg, 0,17 mmol) y se continúa la desgasificación durante 15 min. El sistema se cierra herméticamente (recipiente con tapón de rosca de teflón) en atmósfera de Ar y se calienta a ~ 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se deja enfriar a TA, se diluye con EtOAc (150 ml), se lava con salmuera (3 x 100 ml) y agua (2 x 100 ml), se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra hasta sequedad. El residuo se purifica por CombiFlash® Companion (EtOAc/hexanos) para obtener el boronato deseado **49f** (252 mg, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillento.

30

Ejemplo 50: Síntesis del fragmento de boronato 50a (usado para la preparación de 2041)**Etapa 1:**

5 A una solución enfriada (0 °C) del boronato **5f** (400 mg, 1,45 mmol) en DMF anhidra (8 ml) se añade NaH (87,4 mg, 2,18 mmol, dispersión al 60 % en aceite). La mezcla se agita 30 min antes de tratarse con yodoetano (233 μ l, 2,9 mmol). La mezcla resultante se agita 18 h antes de inactivarse con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con salmuera y se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por CombiFlash® Companion (EtOAc/hexanos) para obtener **50a** en forma de un aceite incoloro (317 mg, 72 %).

Ejemplo 51: Síntesis del fragmento de boronato 51b (usado para la preparación de 1032)

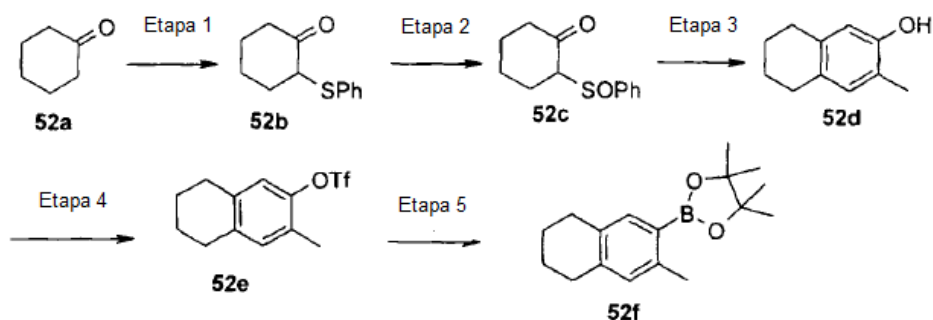
10

Etapa 1:

15 A una solución de **51a** (500 mg, 2,15 mmol) en DCM (1,4 ml) se añade trifluoruro bis(2-metoxietil)aminoazufre (0,84 ml, 4,31 mmol) y EtOH (12,2 μ l, 0,22 mmol). La reacción se cierra herméticamente en un vial y se agita durante una noche a TA. La reacción se interrumpe con NaHCO₃ acuoso y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca con MgSO₄, se filtra y se evapora hasta sequedad. El producto en bruto **51b** (210 mg, 39 % de rendimiento) se usa como tal en la siguiente etapa.

Etapa 2:

La reacción se realiza exactamente como se ha descrito en la etapa 1 del Ejemplo 46 usando **51b** como material de partida para proporcionar **51c**.

20 Ejemplo 52: Síntesis del fragmento de boronato 52f (usado para la preparación de 1018, 1019)

Etapa 1:

Se prepara diisopropilamida de litio (43,6 g, 245 mmol) en THF (400 ml), se añade gota a gota la ciclohexanona **52a** (21,0 ml, 204 mmol) a -78 °C y se agita durante 1 h. Esta solución se añade a una solución de disulfuro de difenilo (53,4 g, 244 mmol) en hexametildisfosforamida (60 ml) y se agita durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se inactiva con una solución de NH₄Cl y se retira el THF por destilación. El compuesto en bruto se extrae en EtOAc (3 x) y la fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra al vacío. El líquido aceitoso de color amarillo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluye usando 5 % de éter / hexanos para obtener **52b** (25,0 g, 59 % de rendimiento) en forma de un aceite viscoso.

Etapa 2:

A una solución de **52b** (25 g, 12 mmol) en MeOH (500 ml), se añade gota a gota una solución acuosa de NaIO₄ (31 g, 151 mmol) (en una cantidad mínima de agua) a 0 °C y se agita a TA durante una noche. La mezcla de reacción se filtra a través de celita®, y el precipitado se lava con MeOH. El filtrado se concentra al vacío y se extrae con DCM; la fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra al vacío. El sólido resultante de color amarillo se cristaliza en un sistema de éter /hexanos (50:50) para obtener **52c** (17,0 g, 63 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 3:

A una solución agitada de **52c** (5,0 g, 2,25 mmol) en MeOH (30 ml), se añade gota a gota NaOMe (1,33 g, 2,5 mmol) en MeOH (5 ml) a 0 °C y se añade gota a gota 3-metil-3-buten-2-ona (2,45 g, 2,9 mmol). La mezcla de reacción se agita durante una noche a 0 °C. Se añade una cantidad adicional de NaOMe (1,33 g, 2,5 mmol) y la mezcla de reacción se agita a TA durante 2 días. Se retira el MeOH por destilación y la solución resultante se vierte sobre una solución de HCl al 5 %. La fase acuosa se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra al vacío. El compuesto en bruto se cromatografió (elución en gradiente de 5-10 % de Éter / Hexanos) para obtener **52d** (506 mg, 14 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

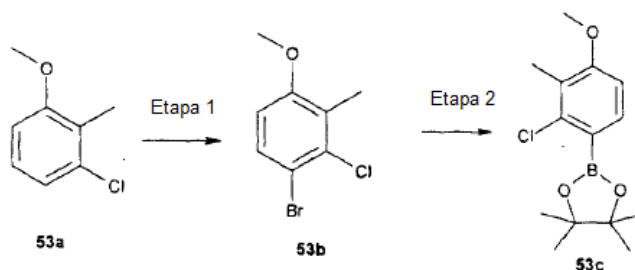
Etapa 3:

La reacción se realiza exactamente como se ha descrito en la etapa 5 del Ejemplo 17 usando **52d** como material de partida para proporcionar **52e**.

Etapa 4:

La reacción se realiza exactamente como se ha descrito en la etapa 6 del Ejemplo 17 usando **52e** como material de partida para proporcionar el boronato **52f**.

Ejemplo 53: Síntesis del fragmento de boronato 53c (usado para la preparación de 1061, 1062, 2042, 2043)

Etapa 1

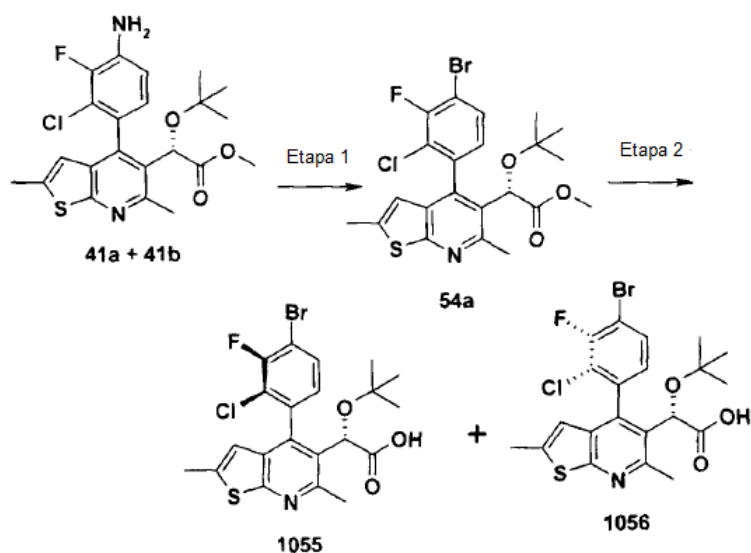
A una solución del 3-cloro-2-metilanol **53a** en AcOH (100 ml) se añade gota a gota bromo (1,7 ml, 33,5 mmol). Después de 2h a TA la mezcla de reacción se concentra al vacío, a continuación se diluye con EtOAc, se lava con NaOH 1,0 N, Na₂S₂O₃ saturado, agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío para obtener el bromuro **53b** en forma de un aceite incoloro (5,97 g, 79 % de rendimiento).

Etapa 2:

La reacción se realiza exactamente como se ha descrito en la etapa 1 del Ejemplo 46 usando **53b** como material de partida para proporcionar **53c**.

40

Ejemplo 54: Síntesis de los compuestos 1055 y 1056

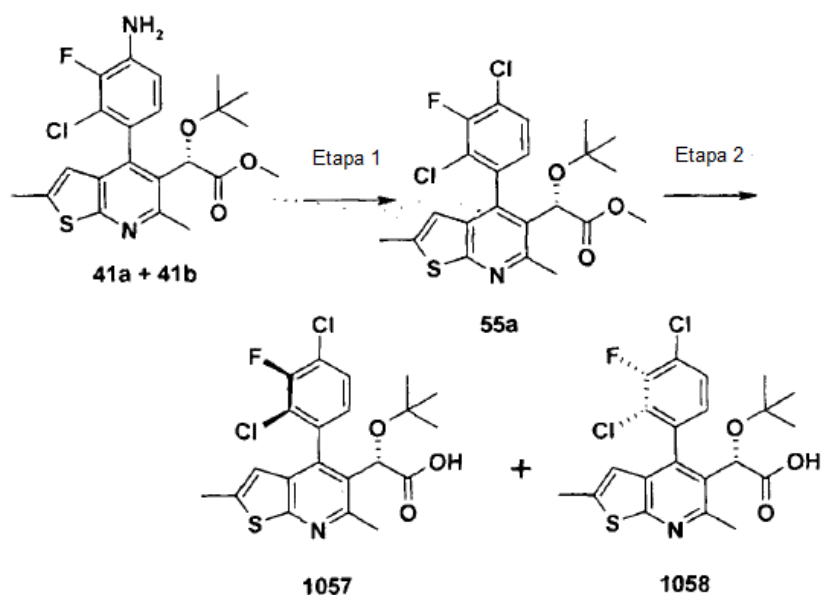
Etapa 1:

5 A CuBr_2 (37,15 mg, 0,166 mmol) y nitrito de *tert*-butilo (0,253 mmol) en MeCN anhidro (600 μl) a TA se añade lentamente en atmósfera de argón una mezcla de las anilinas **41a** y **41b** (60,0 mg, 0,133 mmol) en MeCN (400 μl). La reacción se agita durante 1 h, a continuación se inactiva con HCl 1,0 N y se extrae con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y salmuera, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran al vacío para obtener **54a** en bruto en forma de una mezcla de atropisómeros (76,1 mg, 68 % de rendimiento) que se usó como tal en la siguiente etapa.

10 Etapa 2:

Una solución de **54a** (68,5 mg, 0,133 mmol) en THF (3 ml) /MeOH (1,5 ml) se trata a TA con NaOH 1,0 N (1 ml). La mezcla de reacción se agita a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción enfriada se acidifica con HCl 1,0 N (pH ~ 4-5), se extrae con DCM, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra al vacío. La mezcla se purifica por HPLC preparativa de fase inversa y las fracciones puras se juntan y se liofilizan para obtener los inhibidores **1055** (16,7 mg, 25 % de rendimiento) y **1056** (4,3 mg, 6,5 % de rendimiento) en forma de unos sólidos de color blanco.

Ejemplo 55: Síntesis de los compuestos 1057 y 1058



Etapa 1:

La reacción se realiza exactamente como se ha descrito en la etapa 1 del Ejemplo 54 excepto por el uso de CuCl_2 en lugar de CuBr_2 para proporcionar **55a** en forma de una mezcla de atropisómeros.

Etapa 2:

- 5 La reacción se realiza exactamente como se ha descrito en la etapa 2 del Ejemplo 54 usando **55a** como material de partida para proporcionar después de separación de los compuestos **1057** y **1058** en forma de unos sólidos de color blanco.

10 Sería evidente para los expertos en la materia que los protocolos sintéticos anteriores para los Ejemplos 54 y 55 también se pueden usar en la síntesis de otros inhibidores de la tabla 2 partiendo del producto intermedio de yodo **1B**.

Ejemplo 56: Ensayo de Luciferasa de VIH-1 de C8166 (CE_{50})

15 Se derivan células C8166 a partir de una línea inmortalizada pero inexpressiva de virus linfotrófico de células T humano de tipo 1 de linfocitos de sangre de cordón umbilical (obtenido de J. Sullivan) y son altamente permisivas para infección por VIH-1. Se hace el plásmido LTR/TAR pGL3 Basic mediante la introducción de la secuencia LTR de HxB2 de VIH-1 a partir de los nucleótidos -138 a +80 (Sca1-HindIII) cadena arriba del gen de luciferasa en el vector pGL3 Basic (un *promoterless* del vector de expresión de luciferasa de Promega de N° de catálogo E1751) con el gen para la resistencia a blasticidina clonado. Las células indicadoras se hacen mediante electroporación de células C8166 con LTR/TAR de pGL3 Basic y selección de clones positivos con **blasticidina**. Se seleccionó el clon C8166-LTRluc #A8-F5-G7 mediante tres rondas consecutivas de dilución limitante bajo selección de blasticidina. Los cultivos se mantienen en un medio completo (que consiste en: medio Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 + FBS al 10 % + β -mercaptoetanol 10^{-5} M + 10 $\mu\text{g/ml}$ de gentamicina) con 5 $\mu\text{g/ml}$ de blasticidina, sin embargo, la selección de blasticidina se retira de las células antes de realizar los ensayos de replicación viral.

Protocolo del ensayo de luciferasaPreparación de los compuestos

- 25 Se preparan diluciones seriadas de los compuestos inhibidores de VIH-1 en un medio completo a partir de soluciones de reserva 10 mM en DMSO. Se preparan once diluciones seriadas de 2,5x a una concentración final deseada de 8x en una placa de titulación de pocillos de profundidad de 1 ml (96 pocillos). El 12^o pocillo contiene medio completo sin inhibidor y sirve como control positivo. Todas las muestras contienen la misma concentración de DMSO ($\leq 0,1$ % de DMSO). Se añade una alícuota de 25 μl de inhibidor, en pocillos por triplicado, a una placa de microtitulación de 96 pocillos negra de vista transparente tratada con medio de cultivo (Corning Costar N° de catálogo 3904). El volumen total por pocillo es de 200 μl de medio que contiene células e inhibidor. La última fila se reserva para las células no infectadas LTRluc C8166 que sirven como control de blanco de fondo y la primera línea solo tiene medio.

Infección de las células

- 35 Las células LTRluc C8166 se cuentan y se colocan en un volumen mínimo de medio completo RPMI 1640 en un matraz de cultivo de tejidos (por ejemplo 30×10^6 células en 10 ml de medio/matraz de 25 cm^2). Las células se infectan con VIH-1 o con virus con variante de integrasa generados como se describe a continuación con una multiplicidad de infección (moi) de 0,005. Las células se incuban durante 1,5 horas a 37 °C en una rejilla rotatoria en una incubadora de CO_2 al 5 % y se resuspenden en RPMI completo para obtener una concentración final de 25.000 células/ 175 μl . Se añaden 175 μl de mezcla de células a los pocillos de una placa de microtitulación de 96 pocillos que contiene 25 μl de inhibidores 8x. Se añaden 25.000 células C8166-LTRluc no infectadas/pocillo en 200 μl de RPMI completo a la última fila para el control de fondo. Las células se incuban a 37 °C en una incubadora de CO_2 al 5 % durante 3 días.

Ensayo de luciferasa

- 45 Se añaden 50 μl de Steady Glo (sustrato de luciferasa $T_{1/2} = 5$ horas Promega N° de catálogo E2520) a cada pocillo de la placa de 96 pocillos. Se determinan las unidades relativas de luz (RLU) de luciferasa usando el luminómetro LUMistar Galaxy (BMG LabTechnologies). Las placas se leen desde el fondo durante 2 segundos por pocillo con una ganancia de 240.

El nivel de inhibición (% de inhibición) de cada pocillo que contiene inhibidor se calcula como sigue:

50
$$\% \text{ de inhibición} = \left(1 - \left[\frac{RLU \text{ pocillo} - RLU \text{ blanco}}{RLU \text{ control} - RLU \text{ blanco}} \right] \right) * 100$$

Los valores del % de inhibición calculados se usan para determinar CE_{50} , el factor de pendiente (n) y la inhibición máxima (I_{max}) mediante el procedimiento NLIN de rutina de regresión no lineal de SAS usando la siguiente ecuación:

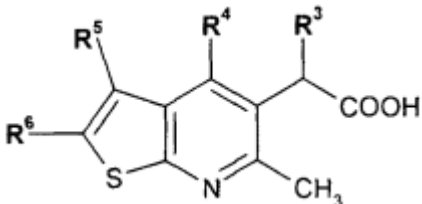
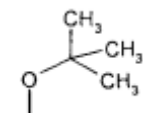
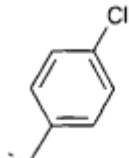


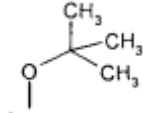
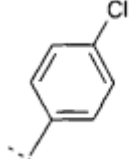
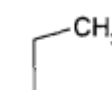
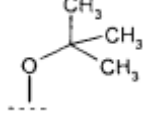
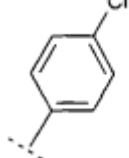

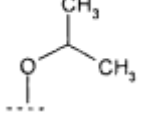
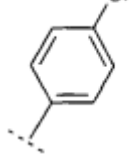

$$\% \text{ de inhibición} = \frac{I_{max} \times [\text{inhibidor}]^n}{[\text{inhibidor}]^n + CI_{50}^n}$$

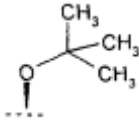
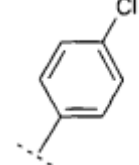

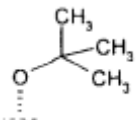
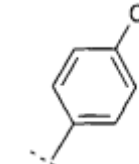

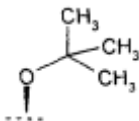
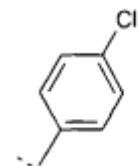
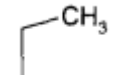
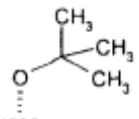
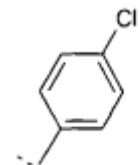
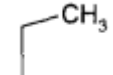
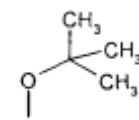
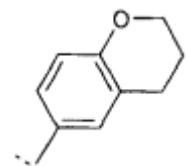

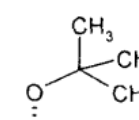
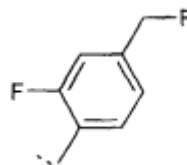

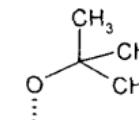
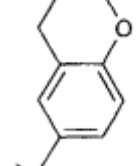

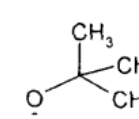
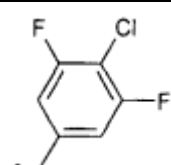

Tablas de compuestos

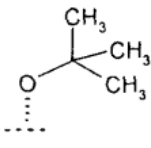
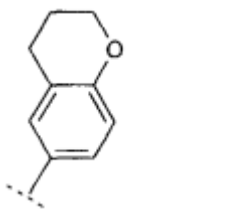
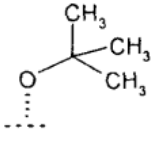
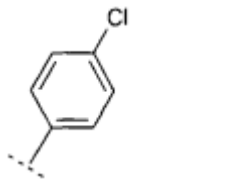
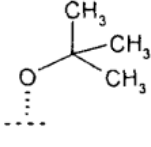
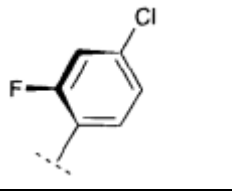

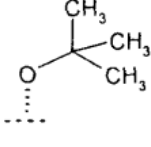
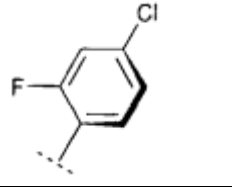

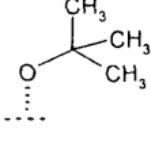
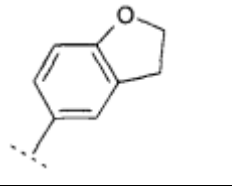

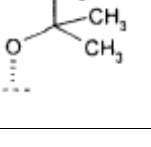
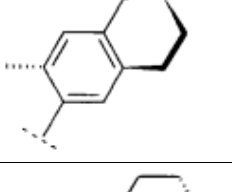

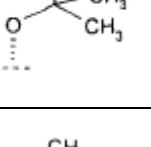
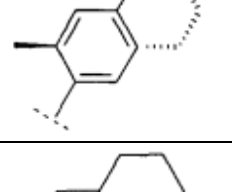

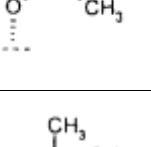
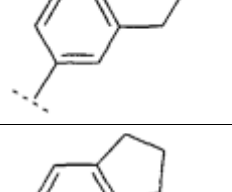

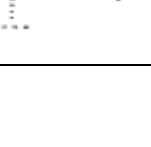
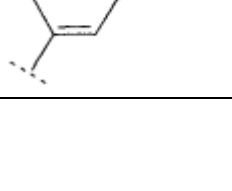

- 5 Los compuestos de la invención mostrados en las Tablas 1 a 4 son inhibidores de integrasa. Los compuestos representativos seleccionados entre las siguientes Tablas 1 a 2 poseen valores de CE_{50} no superiores a 20 μM cuando se ensayan en el ensayo de luciferasa de VIH-1 del Ejemplo 46.

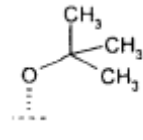
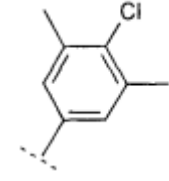

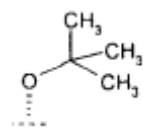
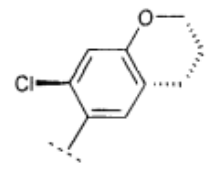

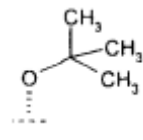
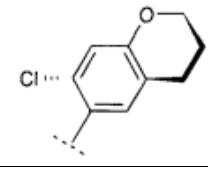

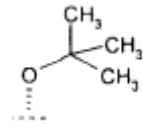
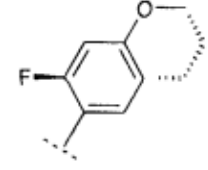

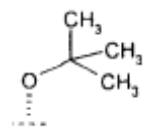
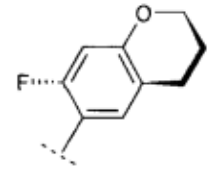

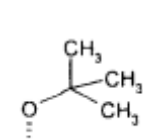
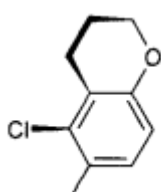

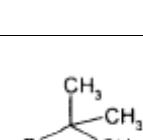
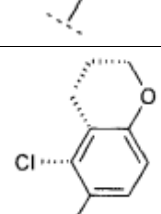

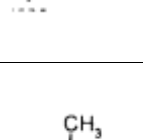
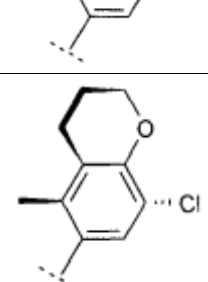

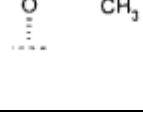
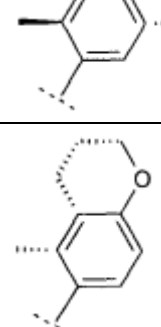

- 10 Los tiempos de retención (t_R) para cada compuesto se miden usando las condiciones de HPLC analítica estándar descritas en los Ejemplos. Como conocen bien los expertos en la materia, los valores de los tiempos de retención son sensibles a las condiciones específicas de medida. Por lo tanto, incluso si se usan condiciones idénticas de disolvente, caudal, gradiente lineal y similares, los valores de los tiempos de retención pueden variar cuando se miden, por ejemplo, con diferentes instrumentos de HPLC. Incluso cuando se miden con el mismo instrumento, los valores pueden variar cuando se miden, por ejemplo, usando diferentes columnas individuales de HPLC, o, cuando se miden con el mismo instrumento y la misma columna individual, los valores pueden variar, por ejemplo, entre
- 15 medidas individuales tomadas en diferentes ocasiones.

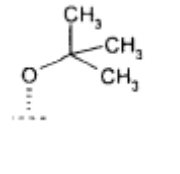
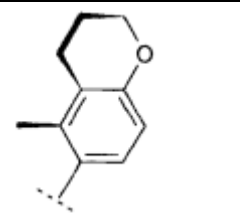
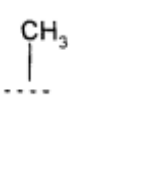
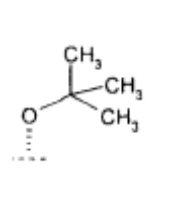
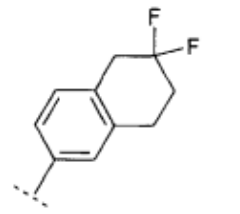
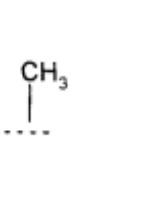
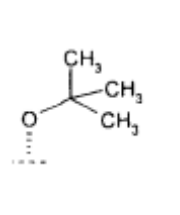
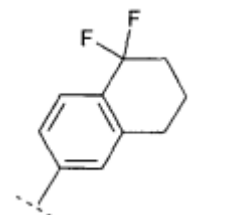
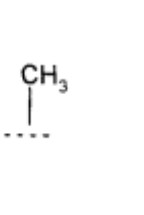
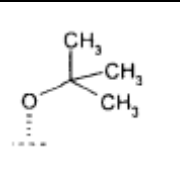
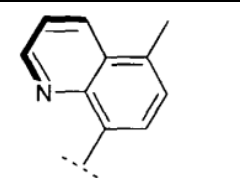
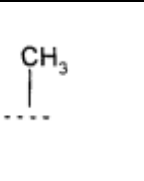
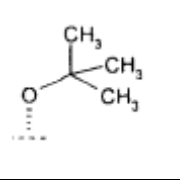
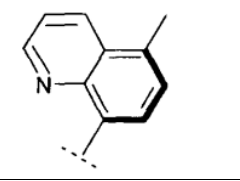
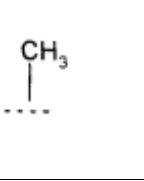
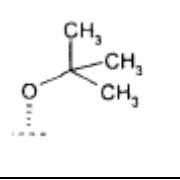
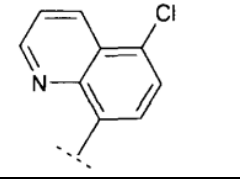
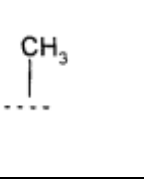
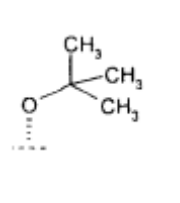
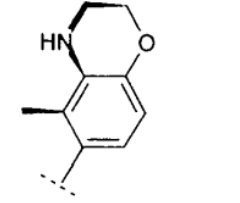
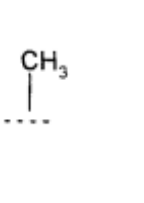
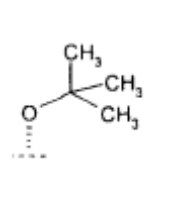
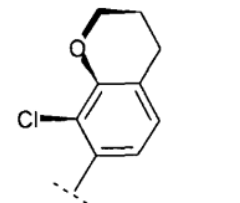
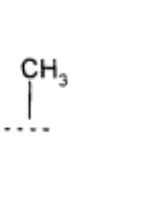
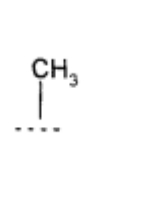
Tabla 1

						
Comp	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁵	t _R (min)	MS (M+H) ⁺
1001					5,8	418,1/ 420,1
1002				H	6,2	418,1/ 420,1
1003				H	5,7	404,1/ 406,1
1004				H	5,4	390,1/ 392,1

1005				H	5,7	404,1/ 406,1
1006				H	5,7	404,1/ 406,1
1007				H	6,1	418,1/ 420,1
1008				H	6,1	418,1/ 420,1
1009				H	4,8	426,1
1010				H	4,8	420,2
1011				H	5,8	426,1
1012				H	7,4	440,0/ 442,0

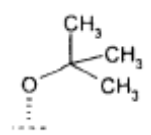
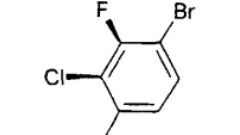

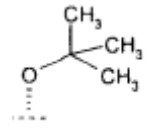
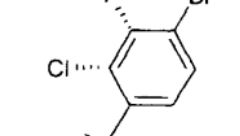

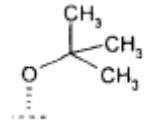
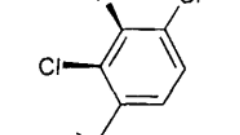

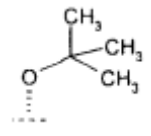
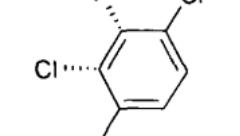

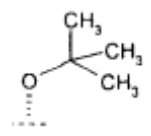
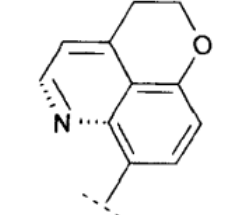

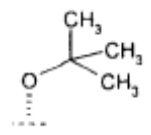
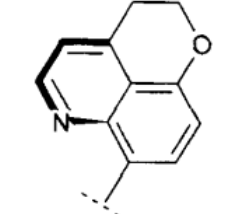

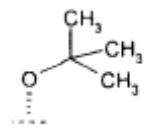
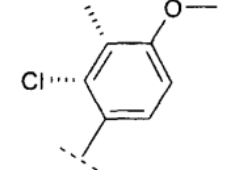

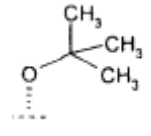
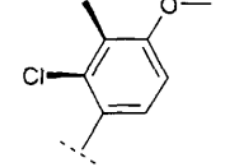

1013			H	H	6,0	412,1
1014			H	H	6,6	390,0/ 392,0
1015				H	7,0	422,1/ 424,1
1016				H	7,1	422,1/ 424,1
1017				H	5,8	412,1
1018				H	7,6	438,2
1019				H	7,6	438,2
1020				H	7,3	424,1
1021				H	5,2	410,2

1022				H	7,4	432,1/ 434,1
1023				H	6,2	460,1/ 462,1
1024				H	6,5	460,1/ 462,1
1025				H	4,9	444,1
1026				H	5,0	444,1
1027				H	6,1	460,1/ 462,1
1028				H	6,2	460,1/ 462,1
1029				H	6,4	474,1/ 476,1
1030				H	5,7	440,3

1031				H	5,7	440,3
1032				H	5,0	460,2
1033				H	5,0	460,2
1034				H	4,4	435,2
1035				H	4,6	435,2
1036				H	5,9	455,1/ 457,1
1037				H	4,9	441,2
1038					5,4	474,1/ 476,1

1039					5,4	474,1/ 476,1
1040					5,3	454,2
1041					4,7	455,2
1042				H	4,2	441,2
1043				H	6,9	460,2/ 462,2
1044				H	6,9	460,2/ 462,2
1045				H	4,9	461,1/ 463,1
1046				H	5,2	461,1/ 463,1

1047				H	4,2	439,2
1048				H	4,7	439,2
1049				H	6,8	478,2/ 480,1
1050				H	6,7	478,1/ 480,1
1051					6,1	475,3/ 477,3
1052					6,5	475,3/ 477,3
1053				H	4,8	437,2/ 439,2
1054				H	5,0	437,2/ 439,2

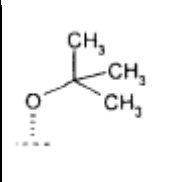
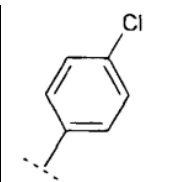
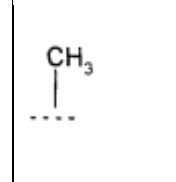
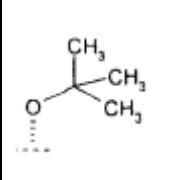
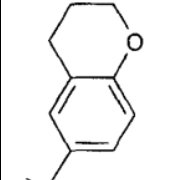
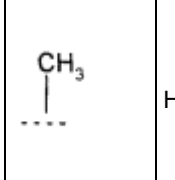
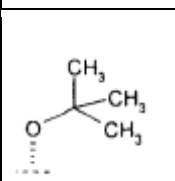
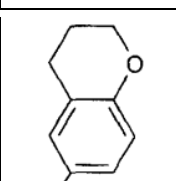
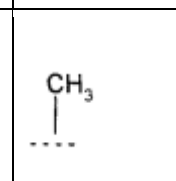
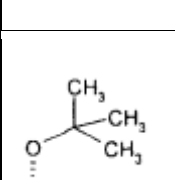
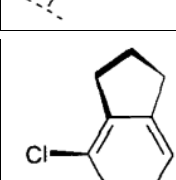
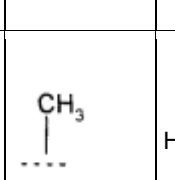
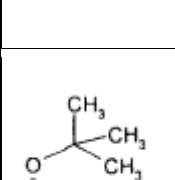
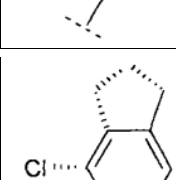
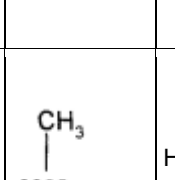
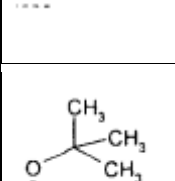
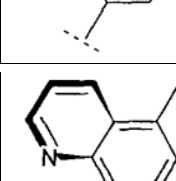
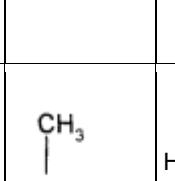
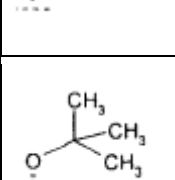
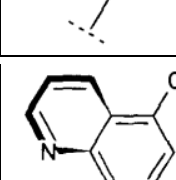
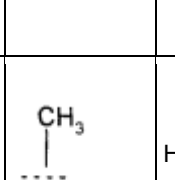
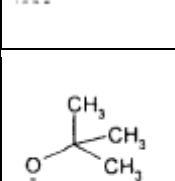
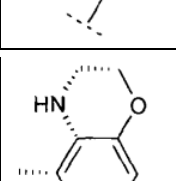
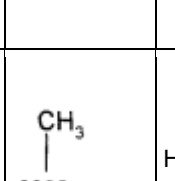
1055				H	6,4	500,1/ 602,1/ 504,1
1056				H	6,5	500,1/ 502,1/ 504,1
1057				H	6,3	456,1/ 458,1/ 460,1
1058				H	6,4	456,1/ 458,1/ 460,1
1059				H	4,0	463,3
1060				H	4,1	463,3
1061				H	7,3	448,1/ 450,1
1062				H	7,0	448,1/ 450,1

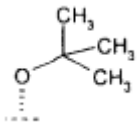
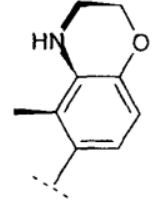

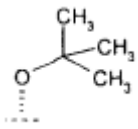
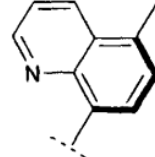

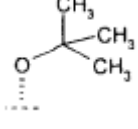
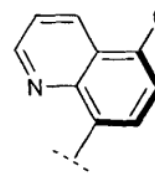

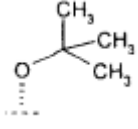
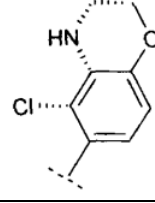

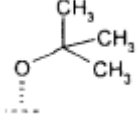
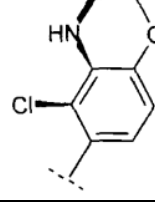

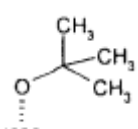
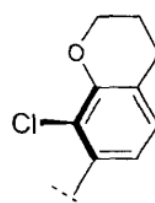

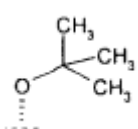
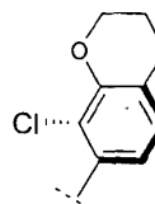

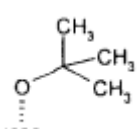
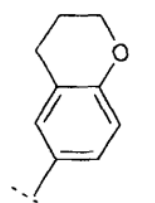

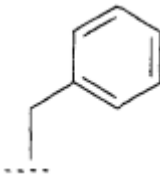
1063				H	7,5	454,1/ 456,1
1064				H	7,6	454,1/ 456,1

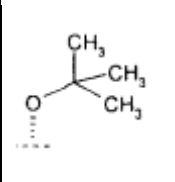
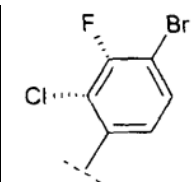
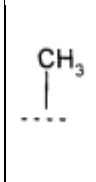
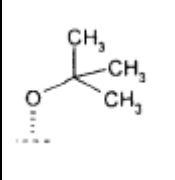
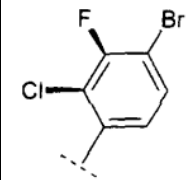
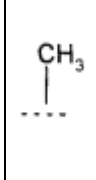
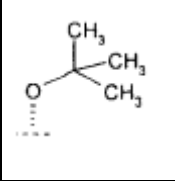
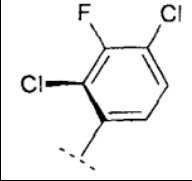
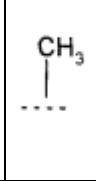
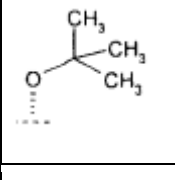
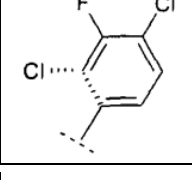
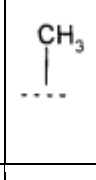
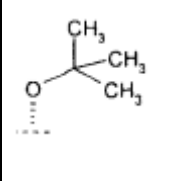
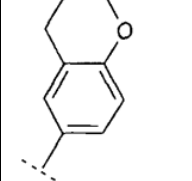
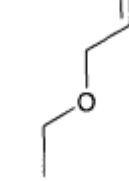
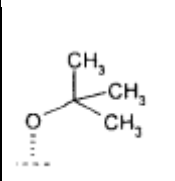
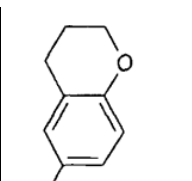
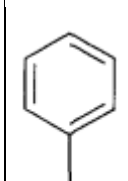
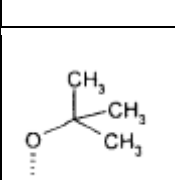
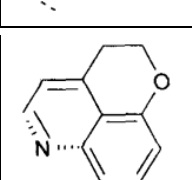
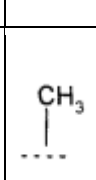
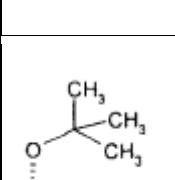
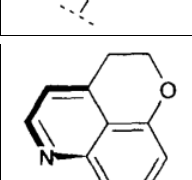
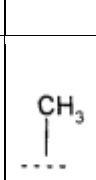
Tabla 2

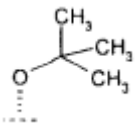
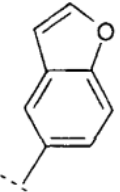

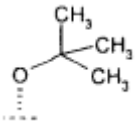
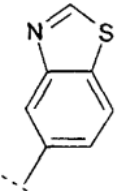

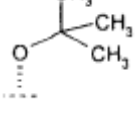
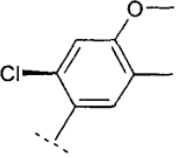

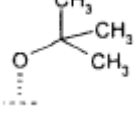
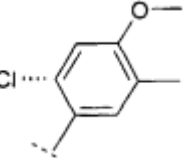

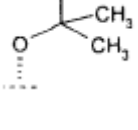
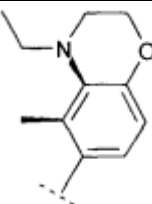

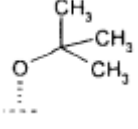
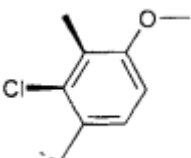

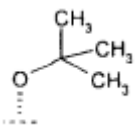
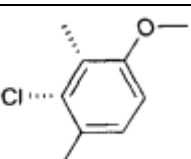

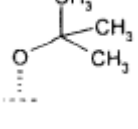
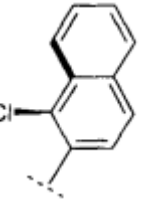

Comp	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	t _R (min)	MS (M+H)
2001			H	H	4,8	412,1
2002			H	H	5,0	390,0/ 392,0
2003			H	H	5,0	408,0/ 410,0
2004			H	H	5,2	408,0/ 410,0

2005				H	5,0	444,1
2006				H	5,3	444,1
2007				H	5,2	460,0/ 462,0
2008				H	5,4	460,0/ 462,0
2009				H	5,3	474,1/ 476,1
2010				H	5,6	474,1/ 476,1
2011				H	5,2	440,2
2012				H	5,1	404,1/ 406,1

2013			H		5,1	404,1/ 406,1
2014				H	4,9	426,2
2015			H		4,9	426,2
2016				H	5,5	444,3/ 446,3
2017				H	5,8	444,3/ 446,3
2018				H	4,0	435,2
2019				H	4,5	455,1/ 457,1
2020				H	3,9	441,2

2021				H	4,5	441,2
2022				H	4,1	435,2
2023				H	4,5	455,1/ 457,1
2024				H	4,2	461,2/ 463,2
2025				H	4,4	461,2/ 463,2
2026				H	4,4	460,2/ 462,2/
2027				H	4,6	460,2/ 462,2
2028					5,6	516,3

2029				H	5,3	500,0/ 502,0/ 504,0
2030				H	5,1	500,0/ 502,0/ 504,0
2031				H	5,1	456,1/ 458,0/ 460,0
2032				H	5,3	456,1/ 458,1/ 460,1
2033			H		5,4	482,2
2034				H	5,7	488,2
2035				H	3,83	463,3
2036				H	3,63	463,3

2037				H	3,23	410,2
2038				H	2,97	427,2
2039				H	5,53	448,1/ 450,1
2040				H	5,64	448,1/ 450,1
2041				H	3,35	469,2
2042				H	5,56	448,1/ 450,1
2043				H	5,90	448,1/ 450,1
2044				H	5,76	454,1/ 456,1

2045				H	5,96	454,1/ 456,1
2046				H	4,20	427,1
2047				H	4,55	427,2

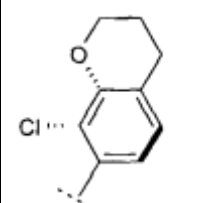
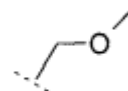
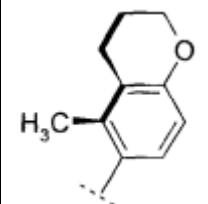
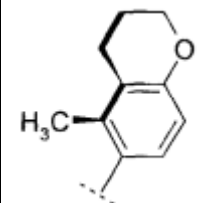
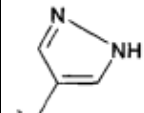
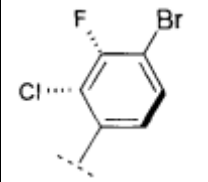
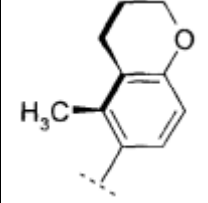
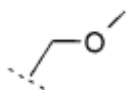
Tabla 3

Comp	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²
3001		H		CH ₃
3002		H	H	CH ₃
3003		H	H	

3004		H		CH ₃
3005		H	H	CH ₃
3006		H		CH ₃
3007		H	H	

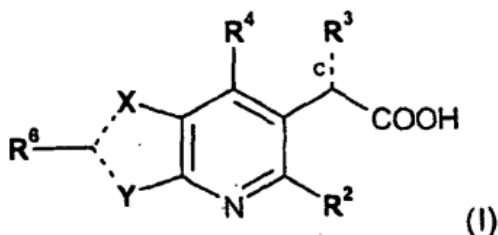
Tabla 4

Comp	R ⁴	R ⁶	R ⁷	R ²
4001		H	H	CH ₃
4002		H		CH ₃

4003	 A benzene ring with a chlorine atom (Cl) at the 2-position and a dashed line at the 1-position. It is attached to the 1-position of a pyrrolidine ring.	H	H	 A three-carbon chain with an oxygen atom at the end, representing methyl propyl ether.
4004	 A benzene ring with a methyl group (H ₃ C) at the 2-position and a dashed line at the 1-position. It is attached to the 1-position of a pyrrolidine ring.	H	H	CH ₃
4005	 A benzene ring with a methyl group (H ₃ C) at the 2-position and a dashed line at the 1-position. It is attached to the 1-position of a pyrrolidine ring.	H	 An imidazole ring with a methyl group (CH ₃) at the 2-position and a dashed line at the 4-position.	CH ₃
4006	 A benzene ring with a fluorine atom (F) at the 3-position, a bromine atom (Br) at the 2-position, and a dashed line at the 1-position. It is attached to the 1-position of a pyrrolidine ring.	H	H	CH ₃
4007	 A benzene ring with a methyl group (H ₃ C) at the 2-position and a dashed line at the 1-position. It is attached to the 1-position of a pyrrolidine ring.	H	H	 A three-carbon chain with an oxygen atom at the end, representing methyl propyl ether.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) y un isómero, racemato, enantiómero o diastereómero del mismo:



en la que

5 ----- representa un enlace sencillo o doble;

X es S o CR⁵;

Y es S o CR⁷;

en la que uno de **X** o **Y** es S;

R², **R**⁵, **R**⁶ y **R**⁷ está cada uno de ellos seleccionado independientemente entre:

10 a) halo;

b) **R**⁸, -C(=O)-**R**⁸, -C(=O)-O-**R**⁸, -O-**R**⁸, -S-**R**⁸, SO-**R**⁸, -SO₂-**R**⁸, -alquileo (C₁₋₆)-**R**⁸, -alquileo (C₁₋₆)-C(=O)-**R**⁸, -alquileo (C₁₋₆)-C-C(=O)-**R**⁸, -alquileo (C₁₋₆)-SO-**R**⁸ o -alquileo (C₁₋₆)-SO₂-**R**⁸, -alquileo (C₁₋₆)-O-**R**⁸ o -alquileo (C₁₋₆)-S-**R**⁸; en los que **R**⁸ en cada caso está seleccionado independientemente entre H, alquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), alquino (C₂₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo y **Het**;

15 y

en los que cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre:

20 i) halo, oxo, tioxo, alqueno (C₂₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquilo (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆)-, -OH, -Oalquilo (C₁₋₆), -Ohaloalquilo (C₁₋₆), -SH, -Salquilo (C₁₋₆), -SOalquilo (C₁₋₆), -SO₂alquilo (C₁₋₆), -NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆) y -N(alquilo (C₁₋₆))₂;

ii) alquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido con -OH, -O-haloalquilo (C₁₋₆) u -O-alquilo (C₁₋₆); y

iii) arilo o **Het**, en los que cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con halo o alquilo (C₁₋₆); y

25 c) -N(**R**⁹)**R**¹⁰, -C(=O)-N(**R**⁹)**R**¹⁰, -O-C(=O)-N(**R**⁹)**R**¹⁰, -SO₂-N(**R**⁹)**R**¹⁰, -alquileo (C₁₋₆)-N(**R**⁹)**R**¹⁰, -alquileo (C₁₋₆)-C(=O)-N(**R**⁹)**R**¹⁰, -alquileo (C₁₋₆)-O-C(=O)-N(**R**⁹)**R**¹⁰, o -alquileo (C₁₋₆)-SO₂-N(**R**⁹)**R**¹⁰ en los que **R**⁹ en cada caso está seleccionado independientemente entre H, alquilo (C₁₋₆) y cicloalquilo (C₃₋₇); y

R¹⁰ en cada caso está seleccionado independientemente entre **R**⁸, -alquileo (C₁₋₆)-**R**⁸, -SO₂-**R**⁸, -C(=O)-**R**⁸, -C(=O)OR⁸ y -C(=O)N(**R**⁹)**R**⁸; en los que **R**⁸ y **R**⁹ son como se han definido anteriormente;

R³ es alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), alquino (C₂₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆)-, aril-alquilo (C₁₋₆)-, **Het**-alquilo (C₁₋₆)- o -**W**-**R**³¹, y el enlace **c** es un enlace sencillo; o

30 **R**³ es alquilideno (C₁₋₆) y el enlace **c** es un doble enlace;

en el que **W** es O o S y **R**³¹ es alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), alquino (C₂₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, cicloalquilo (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆)-, aril-alquilo (C₁₋₆)- o **Het**-alquilo (C₁₋₆)-;

35 en el que cada uno de los alquilideno (C₁₋₆), alquilo (C₁₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), alquino (C₂₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆)-, aril-alquilo (C₁₋₆)-, **Het**-alquilo (C₁₋₆)- y -**W**-**R**³¹ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre alquilo (C₁₋₆), halo, ciano, oxo y -Oalquilo (C₁₋₆);

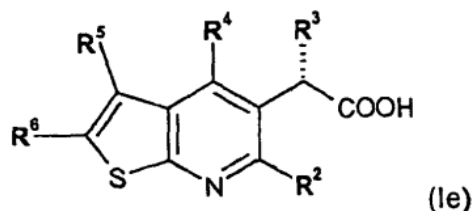
R⁴ es arilo o **Het**, en el que cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre halo, alquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), haloalquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquilo (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆)-, -OH, -Oalquilo (C₁₋₆), -SH, -Salquilo (C₁₋₆), -NH₂, -NHalquilo (C₁₋₆) y -N(alquilo (C₁₋₆))₂; en los que el alquilo (C₁₋₆) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, -Oalquilo (C₁₋₆), ciano u oxo;

y

45 en el que **Het** es un heterociclo saturado, insaturado o aromático de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos cada uno de ellos seleccionado independientemente entre O, N y S, o un heteropoliciclo saturado, insaturado o aromático de 7 a 14 miembros que tiene dondequiera que sea posible de 1 a 5 heteroátomos, cada uno de ellos seleccionado independientemente entre O, N y S; en los que cada heteroátomo de N puede, independientemente y donde sea posible, existir en un estado oxidado de modo que esté unido además a un átomo de oxígeno para formar un grupo N-óxido y en los que cada heteroátomo de S puede, independientemente y donde sea posible, existir en un estado oxidado de modo que esté unido además a uno o dos átomos de oxígeno para formar los grupos SO o SO₂;

o una sal o el éster de metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, 1,1-dimetiletilo, butilo, metoximetilo, acetoximetilo, bencilo, fenoximetilo o fenilo del mismo.

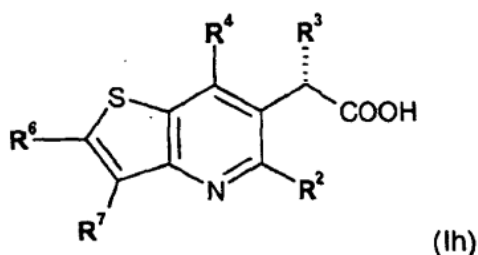
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (Ie), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se han definido en la reivindicación 1.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (Ih), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



10 en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^6 y R^7 son como se han definido en la reivindicación 1.

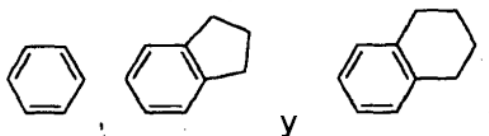
4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es alquilo (C_{1-6}) u -Oalquilo (C_{1-6}).

15 5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es -Oalquilo (C_{1-4}); en el que el -Oalquilo (C_{1-4}) está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre ciano, oxo y -Oalquilo (C_{1-6}); y el enlace **c** es un enlace sencillo.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre F, Cl, Br, NH_2 , $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, CH_2F , CF_3 y $-CH_2CH_2F$.

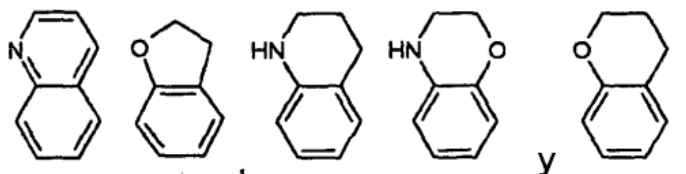
20 7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 es **Het** opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre halo, alquilo (C_{1-6}) y -Oalquilo (C_{1-6}); en el que el **Het** es un heterociclo de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos cada uno de ellos seleccionado independientemente entre N, O y S; o el **Het** es un heteropoliciclo de 9 o 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos cada uno de ellos seleccionado independientemente entre N, O y S.

25 8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 es arilo o **Het** opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre halo, alquilo (C_{1-6}), haloalquilo (C_{1-6}), NH_2 y -Oalquilo (C_{1-6}); en el que el arilo está seleccionado entre:



30

y
en el que el **Het** está seleccionado entre:



9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 4 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 es H o alquilo (C_{1-4}).
- 5 10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^6 es H o alquilo (C_{1-4}).
11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 8 o 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^7 es H o alquilo (C_{1-4}).
12. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un medicamento.
- 10 13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 que comprende adicionalmente al menos un agente antiviral distinto.
- 15 15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en la que el al menos un agente antiviral distinto está seleccionado entre al menos un ENRT, NRTI, inhibidor de la proteasa, inhibidor de la entrada, inhibidor de la integrasa, inhibidor de TAT, inhibidor de la maduración y agentes de inmunomodulación.
- 20 16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en la que el al menos un agente distinto está seleccionado entre zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, emtricitabina, succinato de abacavir, elvicitabina, adefovir dipivoxilo, lobucavir, lodenosina y tenofovir, tenofovir disoproxilo y tenofovir disoproxilo fumarato, lamivudina y zidovudina, abacavir, lamivudina y zidovudina, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina, abacavir y lamivudina, nevirapina, delaviradina, efavirenz, etravirina y rilpivirina, ritonavir, tipranavir, saquinavir, nelfinavir, indinavir, amprenavir, fosamprenavir, atazanavir, lopinavir, darunavir, lasinavir y brecanavir, antagonistas de CCR5 tales como maraviroc, vicriviroc, INCB9471 y TAK-652, antagonistas de CXCR4 tales como AMD-11070, inhibidores de la fusión tales como enfuvirtida (T-20), TR1-1144 y TR1-999, BMS-488043, raltegravir, BMS-707035, elvitegravir, berivimat, levamisol, hidroxiurea, ribavirina, IL-2, IL-12 y pentafusida.
- 25 17. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para tratar una infección por VIH en un mamífero que tiene o está en riesgo de tener la infección.