

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 414 779**

51 Int. Cl.:

**C07D 409/06** (2006.01)

**A61P 31/12** (2006.01)

**A61K 31/4178** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2009 E 09796960 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013 EP 2376482**

54 Título: **(Tiofenil-carbonil)imidazolidinonas sustituidas y su utilización**

30 Prioridad:

**17.12.2008 DE 102008062863**

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

**22.07.2013**

73 Titular/es:

**AICURIS GMBH & CO. KG (100.0%)  
Friedrich-Ebert-Strasse 475  
42117 Wuppertal, DE**

72 Inventor/es:

**THEDE, KAI;  
GRESCHAT, SUSANNE;  
WILDUM, STEFFEN y  
PAULSEN, DANIELA**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 414 779 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

(Tiofenil-carbonil)imidazolidinonas sustituidas y su utilización.

La presente invención se refiere a nuevas (tiofenil-carbonil)imidazolidinonas sustituidas, a procedimientos para su producción, a su utilización para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades así como a su utilización para la producción de fármacos destinados al tratamiento y/o a la profilaxis de enfermedades, en particular de enfermedades retrovirales, en seres humanos y/o animales.

El VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) provoca una infección crónica persistente, progresiva. La enfermedad transcurre a lo largo de distintos estadios desde la infección asintomática hasta el cuadro clínico de SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida). El SIDA es el estadio final de la enfermedad provocada por la infección. Es característico de la enfermedad por VIH/SIDA el largo periodo de latencia clínico con viremia persistente, que en el estadio final conduce al fallo de la defensa inmunitaria.

Mediante la incorporación de la terapia de combinación anti-VIH en los años 90, se llegó a ralentizar la progresión de la enfermedad de manera duradera y por consiguiente alargar sustancialmente la esperanza de vida de pacientes infectados por VIH (Palella *et al.*, N. Engl. J. Med. 1998, 238, 853-860).

Las sustancias anti-VIH existentes en el mercado actualmente inhiben la replicación del virus VIH mediante inhibición de las enzimas virales esenciales transcriptasa inversa (RT), proteasa o integrasa o de la entrada de VIH en la célula diana (resumen en Flexner, Nature Reviews Drug Discovery 2007, 6, 959-966). Existen dos clases de inhibidores de RT: los inhibidores de RT nucleosídicos y nucleotídicos (NRTI) actúan mediante inhibición competitiva o rotura de cadena en la polimerización del ADN. Los inhibidores de RT no nucleosídicos (NNRTI) se unen alostéricamente a una cavidad hidrófoba cerca del centro activo de la RT y provocan un cambio conformacional de la enzima. Los inhibidores de la proteasa (PI) disponibles actualmente bloquean el centro activo de la proteasa viral y por consiguiente evitan la maduración de partículas de nueva formación en viriones infecciosos. El único inhibidor de la integrasa permitido actualmente, raltegravir, se une al centro activo de la integrasa del VIH y evita la integración del ADN proviral en el genoma de la célula huésped. "Inhibidores de entrada" (inhibidores de fusión y antagonistas de correceptor) evitan la infección por VIH de células mediante la interacción con la proteína de envuelta del VIH o mediante bloqueo de los correceptores celulares CCR5 o CXCR4.

Ya que la monoterapia con los medicamentos anti-VIH disponibles actualmente conducen, en muy poco tiempo, a fallo en la terapia mediante selección de virus resistentes, tiene lugar habitualmente una terapia de combinación con varias sustancias anti-VIH de distintas clases (terapia antirretroviral de gran actividad = HAART (*highly active antiretroviral therapy*); Carpenter *et al.*, J. Am. Med. Assoc. 2000, 283, 381-390).

A pesar de los avances en la quimioterapia antirretroviral nuevas investigaciones muestran que con los medicamentos disponibles no puede esperarse una erradicación del VIH y unido a ello una cura de la infección por VIH. El virus latente permanece en los linfocitos inactivos y representa un reservorio para una reactivación y por consiguiente para una nueva propagación del virus (Finzi *et al.*, Nature Med. 1999, 5, 512-517; Ramratnam *et al.*, Nature Med. 2000, 6, 82-85). Por tanto, los pacientes infectados por VIH dependen durante toda la vida de una terapia antiviral eficaz. A pesar de la terapia de combinación tras algún tiempo se llega a una selección de virus resistentes. Ya que para cada clase terapéutica se acumulan mutaciones de resistencia características, el fallo de una terapia a menudo significa una pérdida de acción de la clase de sustancias total. Esta problemática de resistencia cruzada está más marcada en la clase de los NNRTI, ya que en éstos a menudo incluso una única mutación puntual en la RT puede ser suficiente para producir una pérdida de acción de todos los NNRTI (resumen en Kavlick y Mitsuya, Antiretroviral Chemotherapy (Ed. De Clercq E.), 2001, ASM Press, 279-312).

La aparición de resistencias se ve favorecida en la mayor parte de los casos por el mal cumplimiento de los pacientes, que está provocado por un perfil de efectos secundarios desfavorables y esquemas de dosificación complicados de los medicamentos anti-VIH.

Por consiguiente, existe una necesidad urgente de nuevas opciones terapéuticas para la lucha contra la infección por VIH. Para ello, un objetivo urgente de la investigación terapéutica del VIH es identificar nuevas estructuras guía químicas, que o se dirijan a una nueva diana en la multiplicación del VIH y/o sean eficaces frente al número creciente de aislados de VIH clínicos resistentes.

El documento WO 91/19708 A1 da a conocer tiofenocarboxamidas con actividad analgésica y antiinflamatoria. El documento EP 0 065 295 A1 da a conocer tiofenocarboxamidas para el tratamiento de enfermedades cardíacas y circulatorias. El documento WO 94/27979 A1 da a conocer tiofenocarboxamidas como moduladores de péptidos de tipo endotelina. En el documento WO 02/00649 A1, el documento WO 2006/062982 A2 y el documento WO 2006/062984 A2 se describen tiofenocarboxamidas como inhibidores de diferentes cinasas. Por el documento US 5.627.203 y el documento WO 03/014107 A1 se conocen ciertas tiofenocarboxamidas como etapas intermedias en la síntesis de compuestos policíclicos. Por el documento US 2004/0116425 A1 o el documento WO 2004/016592 A1 se conocen tiofenocarboxamidas como inhibidores de la prenilación de proteínas. En el documento WO 2005/035488 A2 se describen tiofenocarboxamidas como antagonistas del receptor canabinoide CB<sub>1</sub> y en el documento WO 2006/023462 A1 como antagonistas del receptor de histamina H3. Por el documento WO

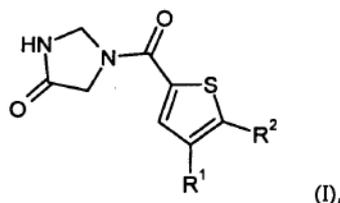
2008/0903820 A1 se conocen tioenocarboxamidas para el tratamiento de enfermedades provocadas por priones, cáncer y enfermedades del sistema nervioso central así como para la regulación de células madre.

Romero *et al.*, J. Med. Chem 1994, 37, 999-1014 dan a conocer derivados de piperazina para el tratamiento de enfermedades retrovirales.

- 5 Por tanto, un objetivo de la presente invención es poner a disposición nuevos compuestos con actividad antiviral igual o mejorada para el tratamiento de enfermedades infecciosas virales en seres humanos y animales, que no presenten las desventajas descritas anteriormente.

Sorprendentemente, se halló que las (tiofenil-carbonil)imidazolidinonas sustituidas descritas en la presente invención son eficaces contra los virus.

- 10 Un objetivo de la invención son unos compuestos de fórmula



en la que

R<sup>1</sup> representa fenilo,

- 15 estando el fenilo sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, siendo los sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, trifluorometiltio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en los que

- 20 alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) a su vez pueden estar de mono a trisustituidos, de manera igual o diferente, con radicales seleccionados de la serie que comprende halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y heterociclilo de 4 a 7 miembros,

pudiendo estar los radicales cicloalquilo y heterociclilo mencionados en último lugar a su vez en cada caso hasta trisustituidos, de manera igual o diferente, con halógeno, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxilo, oxo, amino, monoalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino y dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, y

R<sup>2</sup> representa fenilo,

- 25 estando el fenilo sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí de entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, trifluorometiltio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en los que

- 30 alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) a su vez pueden estar de mono a trisustituidos, de manera igual o diferente, con radicales seleccionados de la serie halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y heterociclilo de 4 a 7 miembros,

pudiendo estar los radicales cicloalquilo y heterociclilo mencionados en último lugar a su vez en cada caso hasta trisustituidos, de manera igual o diferente, con halógeno, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxilo, oxo, amino, monoalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino y dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino,

- 35 y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Compuestos según la invención son los compuestos de fórmulas (I) y (Ia) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los comprendidos por las fórmulas (I) y (Ia), los compuestos denominados a continuación ejemplo(s) de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, siempre que en el caso de los compuestos mencionados a continuación comprendidos por las fórmulas (I) y (Ia), no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

- 40 Los compuestos según la invención pueden existir dependiendo de su estructura en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). Por tanto, la invención comprende los enantiómeros o diastereómeros y sus respectivas mezclas. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse los componentes estereoisoméricamente homogéneos de manera conocida.

Siempre que los compuestos según la invención puedan existir en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

5 Como sales se prefieren, en el contexto de la presente invención, sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención. Sin embargo, también están comprendidas sales, que en sí mismas no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas, pero pueden utilizarse por ejemplo para aislar o purificar los compuestos según la invención.

10 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

15 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención comprenden también sales de bases habituales, tal como a modo de ejemplo y preferentemente sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio y potasio), sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas a partir de amoniaco o aminas orgánicas con de 1 a 16 átomos de C, tal como a modo de ejemplo y preferentemente etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

20 Se denominan solvatos en el contexto de la invención aquellas formas de los compuestos según la invención, que en estado sólido o líquido forman un complejo mediante coordinación con moléculas de disolvente. Hidratos son una forma especial de los solvatos, en los que la coordinación tiene lugar con agua.

En el contexto de la presente invención los sustituyentes presentan, a menos que se especifique lo contrario, el siguiente significado:

25 Alquilo así como las partes alquilo en alcoxilo y alcoxicarbonilo representan alquilo de cadena lineal o ramificado y comprenden, a menos que se indique lo contrario, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en particular alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), tal como por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo.

30 Alcoxilo representa, en el contexto de la invención, preferentemente un radical alcoxilo de cadena lineal o ramificado en particular con de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono. Se prefiere un radical alcoxilo de cadena lineal o ramificado con de 1 a 3 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, t-butoxilo, n-pentoxilo y n-hexoxilo.

Alcoxicarbonilo representa a modo de ejemplo y preferentemente metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, n-pentoxicarbonilo y n-hexoxicarbonilo.

35 Heterociclilo representa un radical monocíclico, heterocíclico con de 4 a 7, preferentemente de 5 a 6 átomos de anillo y hasta 3, preferentemente hasta 2 heteroátomos y/o heterogrupos de la serie que comprende N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, pudiendo formar un nitrógeno también un N-óxido. El heterociclo puede estar saturado o parcialmente insaturado. Se prefieren heterociclos saturados monocíclicos, de 5 a 7 miembros con hasta dos heteroátomos de la serie que comprende O, N y S, a modo de ejemplo y preferentemente 1,4-oxazepanilo, oxetan-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotienilo, piranilo, 1,3-tiazolidinilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, tiopiranilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-2-ilo, tiomorfolin-3-ilo, tiomorfolin-4-ilo, perhidroazepinilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo.

Halógeno representa flúor, cloro, bromo o yodo, prefiriéndose flúor y cloro, a menos que se indique lo contrario.

45 Mono(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino representa en el contexto de la invención un grupo amino con un sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificado, que presenta de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, terc-butilamino, n-pentilamino y n-hexilamino.

50 Di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino representa en el contexto de la invención un grupo amino con dos sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificados iguales o diferentes, que presentan en cada caso de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-propilamino, N-isopropil-N-n-propilamino, N,N-diisopropilamino, N-n-butil-N-metilamino, N-terc-butil-N-metilamino, N-metil-N-n-pentilamino y N-n-hexil-N-metilamino.

cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) representa en el contexto de la invención un carbociclo saturado, monocíclico con de 3 a 7 o de 3 a 6 átomos de carbono de anillo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Las definiciones generales de los radicales expuestas anteriormente o indicadas en gamas preferidas, son válidas

tanto para los productos finales de fórmulas (I) y (Ia) como correspondientemente para las sustancias de partida o productos intermedios necesarios en cada caso para la producción.

5 Las definiciones de los radicales indicadas individualmente en las respectivas combinaciones o combinaciones preferidas de radicales, se sustituyen independientemente de las combinaciones indicadas en cada caso de los radicales aleatoriamente también por las definiciones de los radicales de otras combinaciones.

También son objeto de la invención compuestos de fórmula (I), en la que

R<sup>1</sup> representa fenilo,

10 estando el fenilo sustituido con de 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí de entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, trifluorometiltio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y

R<sup>2</sup> representa fenilo,

15 estando el fenilo sustituido con de 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí de entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, trifluorometiltio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en los que

alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) a su vez puede estar de mono a trisustituido, de manera igual o diferente, con radicales seleccionados de la serie halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y heterociclilo de 4 a 7 miembros,

20 pudiendo estar los radicales cicloalquilo y heterociclilo mencionados en último lugar a su vez en cada caso hasta trisustituidos, de manera igual o diferente, con halógeno, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxilo, oxo, amino, monoalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino y dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También son objeto de la invención compuestos de fórmula (I), en la que

R<sup>1</sup> representa fenilo,

25 estando el fenilo sustituido con de 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí de entre el grupo constituido por halógeno, ciano, trifluorometilo, metilo y metoxilo, y

R<sup>2</sup> representa fenilo,

30 estando el fenilo sustituido con de 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí de entre el grupo constituido por halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo, metilo y alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También son objeto de la invención compuestos de fórmula (I), en la que

R<sup>1</sup> representa fenilo,

35 estando el fenilo sustituido con de 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí de entre el grupo constituido por halógeno y ciano, y

R<sup>2</sup> representa fenilo,

estando el fenilo sustituido con de 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí de entre el grupo constituido por halógeno, ciano y trifluorometilo,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

40 También son objeto de la invención compuestos de fórmula (I), en la que

R<sup>1</sup> representa fenilo,

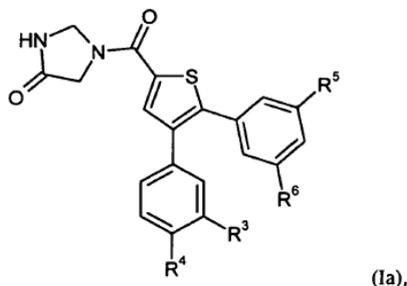
estando el fenilo sustituido con de 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí de entre el grupo constituido por halógeno y ciano, y

R<sup>2</sup> representa fenilo,

estando el fenilo sustituido con de 1 a 2 sustituyentes, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí de entre el grupo constituido por halógeno y ciano

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También son objeto de la invención compuestos de fórmula



5

en la que

R<sup>3</sup> representa halógeno o ciano,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno o halógeno,

R<sup>5</sup> representa halógeno, ciano o trifluorometilo, y

10 R<sup>6</sup> representa hidrógeno o halógeno,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También son objeto de la invención compuestos de fórmula (Ia), en la que

R<sup>3</sup> representa halógeno o ciano,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno o halógeno,

15 R<sup>5</sup> representa halógeno o ciano, y

R<sup>6</sup> representa hidrógeno o halógeno,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También son objeto de la invención compuestos de fórmula (Ia), en la que

R<sup>3</sup> representa flúor, cloro o ciano,

20 R<sup>4</sup> representa hidrógeno, cloro o flúor,

R<sup>5</sup> representa flúor, cloro o ciano, y

R<sup>6</sup> representa hidrógeno, cloro o flúor,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También son objeto de la invención compuestos de fórmula (Ia), en la que

25 R<sup>3</sup> representa cloro o ciano,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno o flúor,

R<sup>5</sup> representa cloro o ciano, y

R<sup>6</sup> representa hidrógeno o flúor,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

30 También son objeto de la invención compuestos de fórmula (Ia), en la que

R<sup>3</sup> representa cloro o ciano,

R<sup>4</sup> representa flúor,

R<sup>5</sup> representa cloro o ciano, y

R<sup>6</sup> representa flúor,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

5 También son objeto de la invención compuestos de fórmula (Ia), en la que

R<sup>3</sup> representa cloro o ciano,

R<sup>4</sup> representa flúor,

R<sup>5</sup> representa cloro o ciano, y

R<sup>6</sup> representa hidrógeno,

10 y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También son objeto de la invención compuestos de fórmula (Ia), en la que

R<sup>3</sup> representa cloro o ciano,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa cloro o ciano, y

15 R<sup>6</sup> representa hidrógeno,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

También son objeto de la invención compuestos de fórmula (Ia), en la que

R<sup>3</sup> representa cloro o ciano,

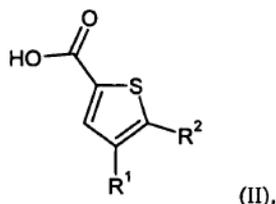
R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

20 R<sup>5</sup> representa cloro o ciano, y

R<sup>6</sup> representa flúor,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Además, un objetivo de la invención es un procedimiento para la producción de los compuestos de fórmulas (I) y (Ia), en el que se hacen reaccionar compuestos de fórmula



25

en la que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> presentan el significado indicado anteriormente,

con imidazolidin-4-ona o una sal de imidazolidin-4-ona.

30 La reacción tiene lugar en general en disolventes inertes, en presencia de un reactivo de deshidratación, dado el caso en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura de desde -30°C hasta 50°C a presión normal.

35 Los disolventes inertes son por ejemplo hidrocarburos halogenados tales como diclorometano o triclorometano, hidrocarburos tales como benceno o tolueno, nitrometano, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida o acetonitrilo. Igualmente es posible utilizar mezclas de los disolventes. Se prefieren especialmente diclorometano, dimetilformamida, tetrahydrofurano o tolueno.

Las bases son por ejemplo carbonatos de álcali, tales como por ejemplo carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o

de potasio o bases orgánicas tales como trietilamina por ejemplo trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina.

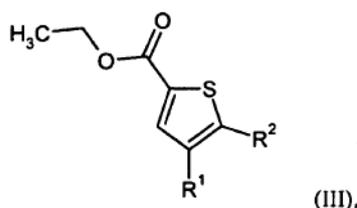
A este respecto, como reactivos de deshidratación son adecuados por ejemplo carbodiimidias tales como por ejemplo N,N'-dietil, N,N'-dipropil, N,N'-diisopropil, N,N'-díciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetil-poliestireno (PS-carbodiimida) o compuestos de carbonilo tal como carbonildiimidazol, o compuestos de 1,2-oxazolío tales como 3-sulfato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolío o perclorato de 2-terc-butil-5-metilisoxazolío, o compuestos de acilamino tales como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o anhídrido del ácido propanofosfónico, o cloroformiato de isobutilo, o cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforilo, o hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), o 1-hidroxi-benzotriazol (HOBt), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP), o N-hidroxisuccinimida, o mezclas de éstos, con bases.

Preferentemente se realiza la condensación con PyBOP, TBTU o con EDC en presencia de HOBt.

En un procedimiento alternativo pueden hacerse reaccionar los compuestos de fórmula (II) en primer lugar con cloruro de tionilo y en la segunda etapa con imidazolidin-4-ona o una sal de imidazolidin-4-ona en presencia de una base, tal como por ejemplo trietilamina.

Los compuestos de fórmula (I) y (Ia) producidos según el procedimiento indicado anteriormente portan dado el caso grupos protectores, que pueden desprenderse en condiciones conocidas por el experto en la materia, para obtener compuestos de fórmula (I) y (Ia) adicionales.

Los compuestos de fórmula (II) se conocen o pueden producirse, saponificándose en los compuestos de fórmula



en la que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> presentan el significado indicado anteriormente,

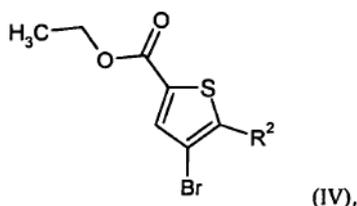
el éster con una base.

La saponificación del éster con una base tiene lugar en general en disolventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperatura de desde temperatura ambiente hasta reflujo del disolvente a presión normal.

Las bases son por ejemplo hidróxidos de alquilo tales como hidróxido de sodio, litio o potasio, o carbonatos de álcali tales como carbonato de cesio, carbonato de sodio o de potasio, se prefieren hidróxido de litio, potasio o sodio.

Los disolventes inertes son por ejemplo hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetano o tricloroetileno, éteres tales como dietil éter, metil terc-butil éter, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, glicol dimetil éter o dietilenglicol dimetil éter, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol o terc-butanol, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones del petróleo, u otros disolventes tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo o piridina, o agua, o mezclas de disolventes. Como disolventes se prefieren 1,4-dioxano, tetrahydrofurano y/o metanol. Se prefiere hidróxido de litio en mezclas de tetrahydrofurano - o 1,4-dioxano-agua o hidróxido de potasio en metanol.

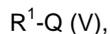
Los compuestos de fórmula (III) se conocen o pueden producirse, haciendo reaccionar compuestos de fórmula



en la que

R<sup>2</sup> presenta el significado indicado anteriormente,

en condiciones de acoplamiento de Suzuki con compuestos de fórmula



5 en la que

R<sup>1</sup> presenta el significado indicado anteriormente y

Q representa -B(OH)<sub>2</sub>, un éster de ácido borónico, preferentemente éster pinacólico del ácido borónico, o -BF<sub>3</sub><sup>-</sup>K<sup>+</sup>.

10 Los acoplamientos de Suzuki tienen lugar en general en disolventes inertes, en presencia de un catalizador, dado el caso en presencia de un reactivo de adición, preferentemente en un intervalo de temperatura de desde temperatura ambiente hasta 130°C a presión normal.

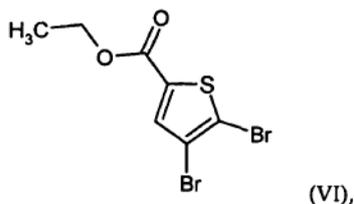
15 Los catalizadores son por ejemplo catalizadores de paladio habituales para las condiciones de reacción de Suzuki, se prefieren catalizadores tales como por ejemplo diclorobis(trifenilfosfina)paladio, tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0), acetato de paladio (II), acetato de paladio (II)/trisciclohexilfosfina o cloruro de bis(difenilfosfanoferrrocenil)-paladio (II) o acetato de paladio (II) con un ligando tal como dicitclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano.

Los reactivos de adición son por ejemplo acetato de potasio, carbonato de cesio, potasio o sodio, terc-butilato de potasio, fluoruro de cesio o fosfato de potasio, se prefieren reactivos de adición tal como por ejemplo acetato de potasio y/o una disolución acuosa de carbonato de sodio.

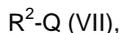
20 Los disolventes inertes son por ejemplo éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, hidrocarburos tales como benceno, xileno o tolueno, o amidas de ácido carboxílico tales como dimetilformamida o dimetilacetamida, alquilsulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, o N-metilpirrolidona, o mezclas de los disolventes con alcoholes tales como metanol o etanol y/o agua, se prefiere 1,2-dimetoxietano.

Los compuestos de fórmula (V) se conocen o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los eductos correspondientes.

25 Los compuestos de fórmula (IV) se conocen o pueden producirse, haciendo reaccionar el compuesto de fórmula



en las condiciones de acoplamiento de Suzuki indicadas anteriormente con compuestos de fórmula



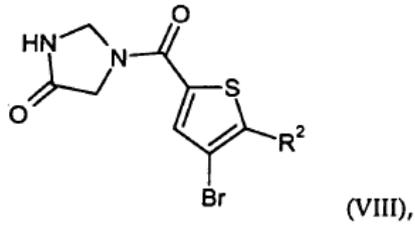
en la que

30 R<sup>2</sup> presenta el significado indicado anteriormente y

Q representa -B(OH)<sub>2</sub>, un éster de ácido borónico, preferentemente éster pinacólico del ácido borónico, o -BF<sub>3</sub><sup>-</sup>K<sup>+</sup>.

Los compuestos de fórmulas (VI) y (VII) se conocen o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los eductos correspondientes.

35 Además, un objetivo de la invención es un procedimiento para la producción de los compuestos de fórmula (I) y (Ia), en el que se hacen reaccionar compuestos de fórmula



en la que

R<sup>2</sup> presenta el significado indicado anteriormente,

en las condiciones de acoplamiento de Suzuki indicadas anteriormente con compuestos de fórmula

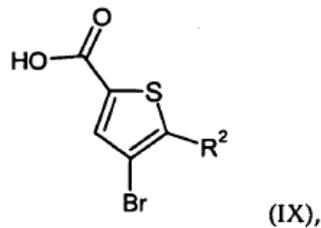
5 R<sup>1</sup>-Q (V),

en la que

R<sup>1</sup> presenta el significado indicado anteriormente y

Q representa -B(OH)<sub>2</sub>, un éster de ácido borónico, preferentemente éster pinacólico del ácido borónico, o -BF<sub>3</sub>K<sup>+</sup>.

10 Los compuestos de fórmula (VIII) se conocen o pueden producirse, haciendo reaccionar compuestos de fórmula

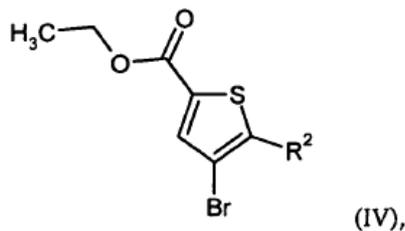


en la que

R<sup>2</sup> presenta el significado indicado anteriormente,

15 con imidazolidin-4-ona o una sal de imidazolidin-4-ona, correspondientemente a la reacción indicada anteriormente de (II) con (I) o (Ia).

Los compuestos de fórmula (IX) se conocen o pueden producirse, saponificándose en los compuestos de fórmula

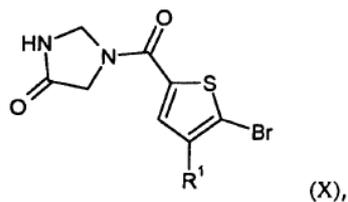


en la que

R<sup>2</sup> presenta el significado indicado anteriormente,

20 el éster con una base, tal como se describe anteriormente en la reacción de (III) con (II).

Además, un objetivo de la invención es un procedimiento para la producción de los compuestos de fórmula (I) y (Ia), en el que se hacen reaccionar compuestos de fórmula



en la que

R<sup>1</sup> presenta el significado indicado anteriormente,

en las condiciones de acoplamiento de Suzuki indicadas anteriormente con compuestos de fórmula

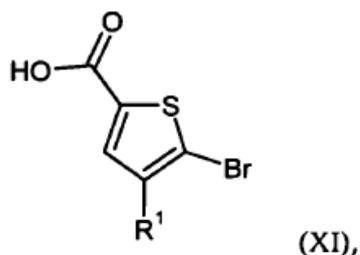


en la que

R<sup>2</sup> presenta el significado indicado anteriormente y

Q representa -B(OH)<sub>2</sub>, un éster de ácido borónico, preferentemente éster pinacólico del ácido borónico, o -BF<sub>3</sub>K<sup>+</sup>.

10 Los compuestos de fórmula (X) se conocen o pueden producirse, haciendo reaccionar compuestos de fórmula

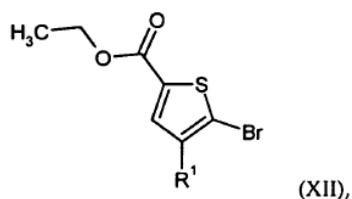


en la que

R<sup>1</sup> presenta el significado indicado anteriormente,

15 con imidazolidin-4-ona o una sal de imidazolidin-4-ona, correspondientemente a la reacción indicada anteriormente de (II) con (I) o (Ia).

Los compuestos de fórmula (XI) se conocen o pueden producirse, saponificándose en los compuestos de fórmula

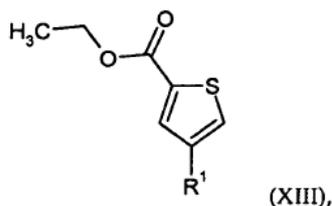


en la que

R<sup>1</sup> presenta el significado indicado anteriormente,

20 el éster con una base, tal como se describe anteriormente en la reacción de (III) con (II).

Los compuestos de fórmula (XII) se conocen o pueden producirse, bromando los compuestos de fórmula



en la que

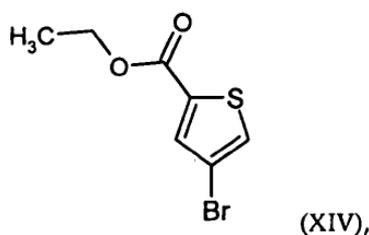
R<sup>1</sup> presenta el significado indicado anteriormente.

5 Los disolventes inertes para la bromación son por ejemplo hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetano o tricloroetileno, éteres tales como dietil éter, dioxano, tetrahydrofurano, glicol dimetil éter o dietilenglicol dimetil éter, hidrocarburos tales como hexano o ciclohexano, ácidos carboxílicos orgánicos tal como ácido acético u otros disolventes tales como acetato de etilo, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Igualmente es posible utilizar mezclas de dichos disolventes. Se prefieren ácido acético, dietil éter, dioxano, tetrahydrofurano, acetato de etilo, triclorometano y/o tetraclorometano.

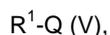
10 Como agentes de bromación son adecuados los reactivos orgánicos o inorgánicos habituales. A éstos pertenecen preferentemente bromo, N-bromosuccinimida, dibromuro de cobre, hidrotribromuro de piridina, tribromuro de dimetilbencilamonio o tribromuro de feniltrimetilamonio. Se prefieren especialmente bromo y dibromuro de cobre.

15 La bromación se realiza en general en un intervalo de temperatura de desde -20°C hasta 150°C, preferentemente de desde 0°C hasta 80°C. La reacción puede tener lugar a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo de desde 0,5 hasta 5 bar). En general, la bromación tiene lugar a presión normal.

Los compuestos de fórmula (XIII) se conocen o pueden producirse, haciendo reaccionar el compuesto de fórmula



en las condiciones de acoplamiento de Suzuki indicadas anteriormente con compuestos de fórmula



20 en la que

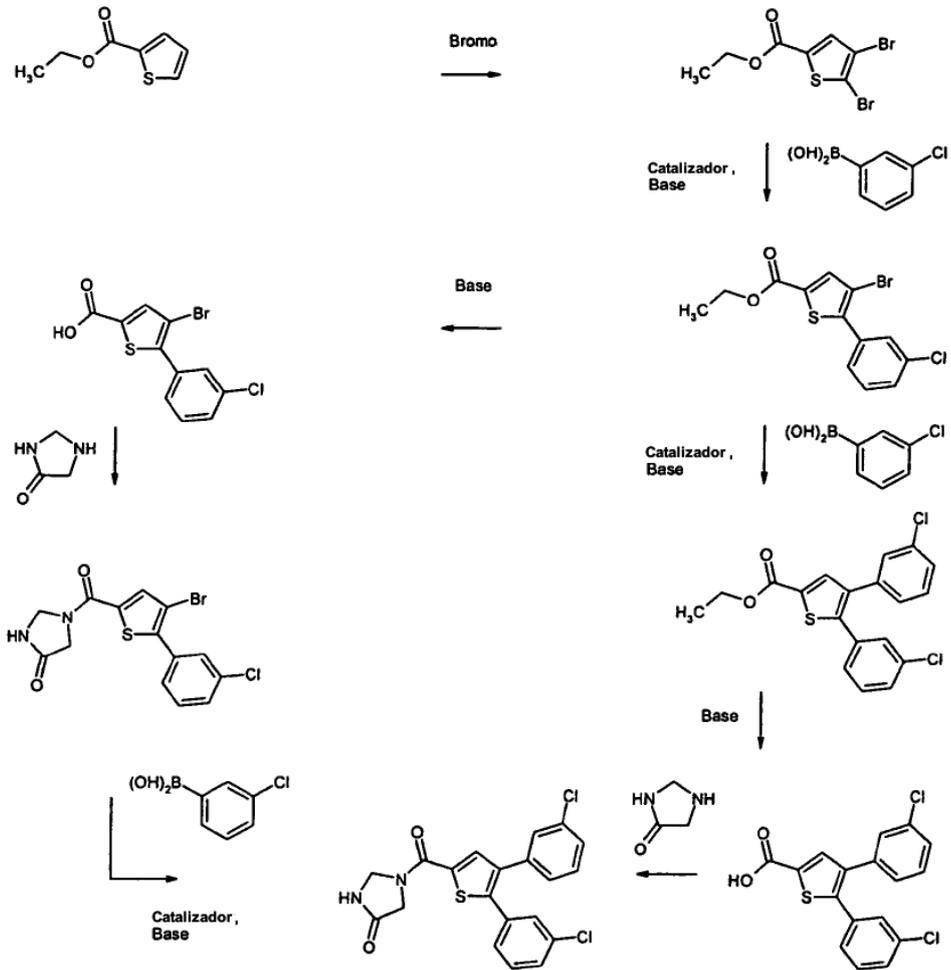
R<sup>1</sup> presenta el significado indicado anteriormente y

Q representa -B(OH)<sub>2</sub>, un éster de ácido borónico, preferentemente éster pinacólico de ácido borónico, o -BF<sub>3</sub>K<sup>+</sup>.

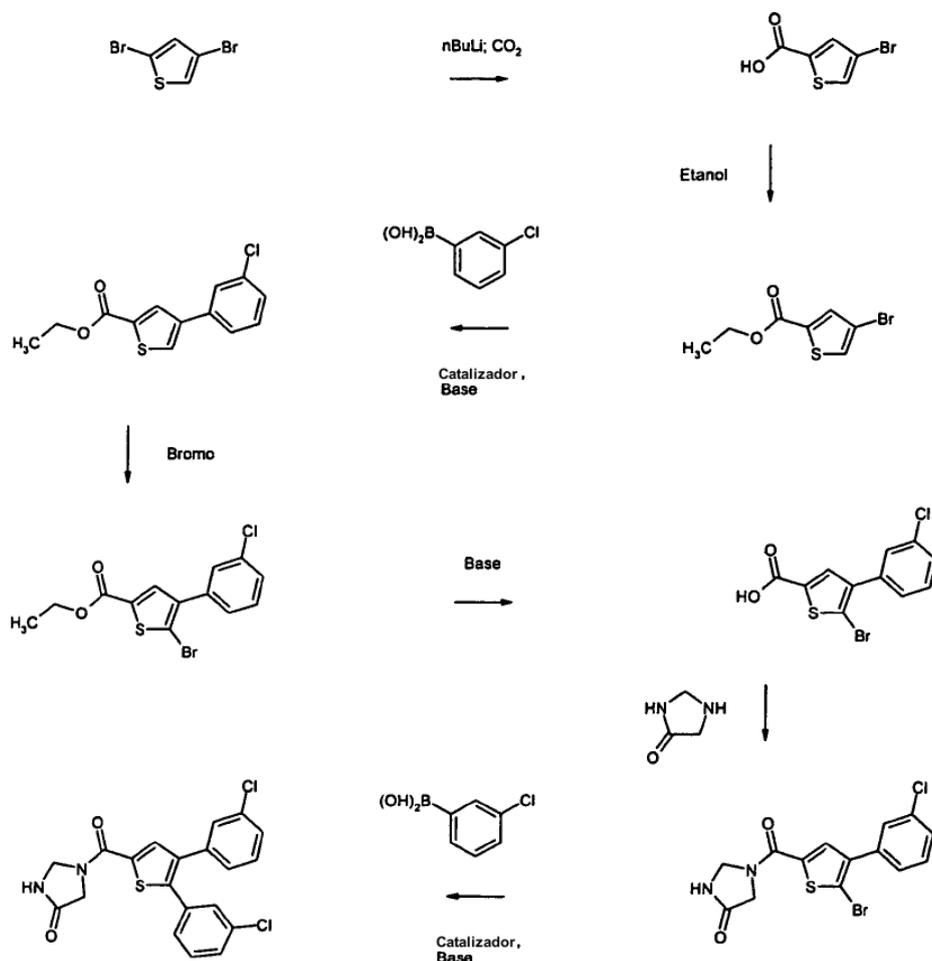
El compuesto de fórmula (XIV) se conoce o puede sintetizarse según procedimientos conocidos.

25 La producción de los compuestos según la invención puede ilustrarse mediante los siguientes esquemas de síntesis.

Esquema de síntesis I:



Esquema de síntesis II:



Los compuestos según la invención muestran un espectro de acción farmacológico valioso, no previsible.

5 Por tanto, son adecuados para su utilización como fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en seres humanos y animales.

Los compuestos de la presente invención se caracterizan en particular por un espectro de acción antirretroviral ventajoso.

Un objetivo adicional de la presente invención es la utilización de los compuestos según la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, que están provocadas por retrovirus, en particular de virus VIH.

10 Un objetivo adicional de la presente invención es la utilización de los compuestos según la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Un objetivo adicional de la presente invención es utilizar los compuestos según la invención para la producción de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

15 Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente, mediante la utilización de una cantidad terapéuticamente activa de los compuestos según la invención.

Como campos de indicación en la medicina humana pueden mencionarse por ejemplo:

- 1.) El tratamiento y la profilaxis de infecciones por retrovirus humanos.
- 20 2.) El tratamiento y la profilaxis de infecciones y enfermedades (SIDA) ocasionadas por VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana; antes denominado VLTH III/VAL) y VIH-2 y los estadios asociados a éstas tales como ARC (complejo relacionado con el SIDA) y LAS (síndrome linfadenopático) así como la insuficiencia

inmunitaria y encefalopatía ocasionadas por este virus.

3.) El tratamiento de infecciones por VIH provocadas por virus VIH mono, poli o multirresistentes.

5 Virus VIH resistentes significa por ejemplo virus con resistencias frente a inhibidores de RT nucleosídicos (NRTI), inhibidores de RT no nucleosídicos (NNRTI) o inhibidores de la proteasa (PI) o virus con resistencias frente a otros principios activos, por ejemplo T20 (inhibidores de la fusión).

4.) Para el tratamiento o la profilaxis del estado de portador de SIDA (estado de transmisor de SIDA).

5.) Para el tratamiento o la profilaxis de una infección por VLTH-I o VLTH-II.

Como indicaciones en veterinaria pueden citarse por ejemplo:

infecciones por

10 a) Maedi-visna (en ovejas y cabras)

b) virus de la neumonía progresiva (VPP) (en ovejas y cabras)

c) virus de la encefalitis artrítica caprina (en ovejas y cabras)

d) virus Zwoeegerziekte (en ovejas)

e) virus infeccioso de la anemia (del caballo)

15 f) infecciones ocasionadas por el virus de la leucemia felina

g) infecciones ocasionadas por el virus de la inmunodeficiencia felina (VIF)

h) infecciones ocasionadas por el virus de la inmunodeficiencia en simios (VIS).

Del campo de indicación en la medicina humana se prefieren los puntos 2, 3 y 4 citados anteriormente.

20 En particular, son adecuadas las sustancias para la lucha contra virus VIH que muestran resistencias frente a inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos conocidos, tales como por ejemplo efavirenz o nevirapina.

Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar fármacos, que contienen al menos un compuesto según la invención y al menos uno o varios principios activos adicionales, en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente.

25 Los compuestos según la invención también pueden utilizarse ventajosamente, en particular en los puntos 2, 3 y 4 citados anteriormente, como componentes de una terapia de combinación con uno o varios compuestos activos diferentes, en estos campos de aplicación. A modo de ejemplo estos compuestos pueden utilizarse en combinación con dosis eficaces de sustancias antivirales eficaces, que se basan en los principios activos mencionados a continuación:

30 Inhibidores de la proteasa de VIH; a modo de ejemplo se mencionan: saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, atazanavir, fosamprenavir, tipranavir, darunavir;

Inhibidores de la transcriptasa inversa de VIH nucleosídicos, nucleotídicos y no nucleosídicos; a modo de ejemplo se mencionan: zidovudina, lamivudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir, tenofovir, adefovir, emtricitabina, amdoxovir, apricitabina, racivir, nevirapina, delavirdina, efavirenz, etravirina, rilpivirina, UK-453.061;

Inhibidores de la integrasa de VIH, a modo de ejemplo se mencionan: raltegravir, elvitegravir;

35 Inhibidores de la fusión de VIH; a modo de ejemplo se menciona: enfuvirtid;

Inhibición de la interacción CXCR4/CCR5/gp120; a modo de ejemplo se mencionan: maraviroc, vicriviroc, INCB009471, AMD-070;

Inhibición de la maduración de las poliproteínas; a modo de ejemplo se menciona: bevirimat.

40 Esta selección debe servir para ilustrar las posibilidades de combinación, pero no para limitarse a los ejemplos citados en este caso; en principio cada combinación de los compuestos según la invención con sustancias antivirales eficaces se considera dentro del alcance de la invención.

45 Los compuestos según la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Para este fin, pueden administrarse de manera adecuada, como por ejemplo por vía oral, por vía parenteral, por vía pulmonar, por vía nasal, por vía sublingual, por vía lingual, por vía bucal, por vía rectal, por vía dérmica, por vía transdérmica, por vía conjuntiva, por vía ótica o como implante o endoprótesis.

Para estas vías de administración los compuestos según la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas.

- 5 Para la administración oral son adecuadas formas de administración funcionales según el estado de la materia que suministran los compuestos según la invención de manera rápida y/o modificada, que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tales como por ejemplo comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos gastroresistentes o de disolución retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos que se disgregan rápidamente en la cavidad bucal o películas/oblas, película/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, granulados, pastillas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o disoluciones.
- 10 La administración parenteral puede producirse evitando una etapa de resorción (por ejemplo por vía intravenosa, por vía intraarterial, por vía intracardiaca, por vía intraespinal o por vía intralumbar) o recurriendo a una resorción (por ejemplo por vía intramuscular, por vía subcutánea, por vía intracutánea, por vía percutánea o por vía intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración entre otras preparaciones para inyección e infusión en forma de disoluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.
- 15 Para las demás vías de administración son adecuadas por ejemplo formas farmacéuticas para inhalación (entre otros inhaladores de polvos, nebulizadores), gotas, disoluciones, pulverizaciones nasales; comprimidos para la administración por vía lingual, por vía sublingual o por vía bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones óticas u oftalmológicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitadas), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (tal como por ejemplo apósitos),
- 20 leche, pastas, espumas, polvos finos, implantes o endoprótesis.

Los compuestos según la invención pueden transformarse en las formas de administración citadas. Esto puede producirse de manera conocida mediante el mezclado con excipientes farmacéuticamente adecuados inertes, no tóxicos. A estos excipientes pertenecen entre otros vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicol líquido), emulsionantes y agentes de dispersión o de reticulación (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes tal como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como por ejemplo óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o aroma.

25

Un objeto adicional de la presente invención son fármacos, que contienen al menos un compuesto según la invención, habitualmente junto con uno o varios excipientes farmacéuticamente adecuados inertes, no tóxicos, así como su utilización para los fines mencionados anteriormente.

30

En general se ha demostrado, tanto en la medicina humana como en la veterinaria, que es ventajoso administrar el o los principios activos según la invención en cantidades totales de desde 0,1 hasta 200 mg/kg, preferentemente de 1 a 100 mg/kg de peso corporal cada 24 horas, dado el caso en forma de varias dosis unitarias, para conseguir los resultados deseados. Una dosis unitaria contiene el o los principios activos preferentemente en cantidades de desde 1 hasta 80 mg/kg, en particular de 1 a 30 mg/kg de peso corporal.

35

A pesar de ello, puede ser necesario dado el caso modificar las cantidades mencionadas, concretamente dependiendo del peso corporal, vía de administración, reacción individual frente al principio activo, tipo de preparación y momento o intervalo en el que tiene lugar la administración. De esta manera puede ser suficiente en algunos casos, trabajar con menos de la cantidad mínima mencionada anteriormente, mientras que en otros casos debe superarse dicho límite superior. En el caso de la administración de cantidades superiores puede ser recomendable, repartirlas en varias dosis unitarias a lo largo del día.

40

Los datos porcentuales en las siguientes pruebas y ejemplos son, a menos que se indique lo contrario, porcentajes en peso; partes son partes en peso. Las razones de disolventes, las razones de dilución y los datos de concentración de disoluciones líquido/líquido se refieren en cada caso al volumen. La indicación "p/v" significa "peso/volumen". Así, por ejemplo "el 10% p/v" significa que 100 ml de disolución o suspensión contienen 10 g de sustancia.

45

## A) Ejemplos

### Abreviaturas:

- 50 ac. acuoso, disolución acuosa
- IQD ionización química directa (en EM)
- DMA N,N-dimetilacetamida
- DMF N,N-dimetilformamida
- DMSO dimetilsulfóxido

	d.t.	del teórico (en rendimiento)
	EDC	N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida x HCl
	eq.	equivalente(s)
	ESI	ionización por electrospray (en EM)
5	h	hora(s)
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución, a alta presión
	conc.	concentrado
	CL-EM	cromatografía de líquidos-espectrometría de masas acoplada
10	min.	minuto(s)
	EM	espectrometría de masas
	RMN	espectroscopía por resonancia magnética nuclear
	PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio
	R <sub>t</sub>	tiempo de retención (en HPLC)
15	t.a.	temperatura ambiente
	TBTU	tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TMOF	ortoformiato de trimetilo

20 Procedimientos de CL-EM/CG-EM:

Procedimiento 1:

Tipo de equipo de EM: Micromass ZQ; tipo de equipo de HPLC: HP Serie 1100; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3 μ 30 mm x 3,00 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min. 90% de A → 2,5 min. 30% de A → 3,0 min. 5% de A → 4,5 min. 5% de A; flujo: 0,0 min. 1 ml/min., 2,5 min./3,0 min./4,5 min. 2 ml/min.; horno: 50°C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2:

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC de Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min. 90% de A → 2,5 min. 30% de A → 3,0 min. 5% de A → 4,5 min. 5% de A; flujo: 0,0 min. 1 ml/min. → 2,5 min./3,0 min./4,5 min. 2 ml/min.; horno: 50°C; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 3:

Tipo de equipo de EM: Micromass ZQ; tipo de equipo de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min. 90% de A → 2,5 min. 30% de A → 3,0 min. 5% de A → 4,5 min. 5% de A; flujo: 0,0 min. 1 ml/min. → 2,5 min./3,0 min./4,5 min. 2 ml/min.; horno: 50°C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 4:

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC de Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm. eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min. 90% de A → 2 min. 65% de A → 4,5 min. 5% de A → 6 min. 5% de A; flujo: 2 ml/min.; horno: 40°C; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 5:

Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9  $\mu$  50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min. 90% de A  $\rightarrow$  0,1 min. 90% de A  $\rightarrow$  1,5 min. 10% de A  $\rightarrow$  2,2 min. 10% de A  
5 horno: 50°C; flujo: 0,33 ml/min.; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 6:

Tipo de equipo de EM: Waters ZQ; tipo de equipo de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min. 90% de A  $\rightarrow$  2 min. 65% de A  $\rightarrow$  4,5 min. 5% de A  
10  $\rightarrow$  6 min. 5% de A; flujo: 2 ml/min.; horno: 40°C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 7:

Tipo de equipo de EM: Micromass ZQ; tipo de equipo de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2,5  $\mu$  MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min. 90% de A  $\rightarrow$  0,1 min. 90% de A  
15  $\rightarrow$  3,0 min. 5% de A  $\rightarrow$  4,0 min. 5% de A  $\rightarrow$  4,01 min. 90% de A; flujo: 2 ml/min.; horno: 50°C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 8:

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC de Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Gemini 3  $\mu$  30 mm x 3,00 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min. 90% de A  $\rightarrow$  2,5 min. 30% de A  $\rightarrow$  3,0 min. 5% de A  $\rightarrow$  4,5 min. 5% de A; flujo:  
20 0,0 min. 1 ml/min., 2,5 min./3,0 min./4,5 min. 2 ml/min.; horno: 50°C; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 9:

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC de Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2,5  $\mu$  MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min. 90% de A  $\rightarrow$  0,1 min. 90% de A  $\rightarrow$  3,0 min. 5% de  
25 A  $\rightarrow$  4,0 min. 5% de A  $\rightarrow$  4,1 min. 90% de A; flujo: 2 ml/min.; horno: 50°C; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 10:

Tipo de equipo de EM: Waters (Micromass) Quattro Micro; tipo de equipo de HPLC: Agilent Serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3  $\mu$  20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min. 100% de A  $\rightarrow$  3,0 min. 10% de A  $\rightarrow$  4,0 min.  
30 10% de A  $\rightarrow$  4,01 min. 100% de A (flujo 2,5 ml)  $\rightarrow$  5,00 min. 100% de A; horno: 50°C; flujo: 2 ml/min.; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 11:

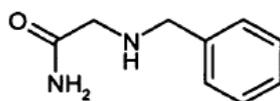
Instrumento: Micromass GCT, GC6890; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200  $\mu$ m x 0,33  $\mu$ m; flujo constante con helio: 0,88 ml/min.; horno: 70°C; entrada: 250°C; gradiente: 70°C, 30°C/min.  $\rightarrow$  310°C (mantener 3 min.).

Procedimiento 12:

Instrumento: Micromass GCT, GC6890; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200  $\mu$ m x 0,33  $\mu$ m; flujo constante con helio: 0,88 ml/min.; horno: 70°C; entrada: 250°C; gradiente: 70°C, 30°C/min.  $\rightarrow$  310°C (mantener 12 min.).

Compuestos de partida y productos intermedios:**Ejemplo 1A**

40 N<sup>2</sup>-Bencilglicinamida



Se colocan 44,2 g (0,40 moles) de clorhidrato de glicinamida en 2,2 l de diclorometano a temperatura ambiente bajo argón, se mezclan con 112 ml (0,80 moles) de trietilamina y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Entonces se añaden 42,5 g (0,40 moles) de benzaldehído y se calienta la mezcla de reacción durante la noche en separador de agua a reflujo. Se concentra, se disuelve el residuo en 400 ml de tetrahidrofurano/metanol (1:1), se mezcla a 0°C en porciones con 16,7 g (0,44 moles) de borohidruro de sodio y se agita dos días a temperatura

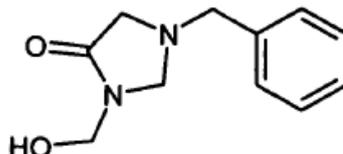
ambiente. Se evacua la suspensión, se concentra el filtrado y se seca a alto vacío. Se agita el residuo en éster etílico del ácido acético, se separa mediante filtración el precipitado, se concentra el filtrado y se agita el residuo en tolueno durante la noche. Tras la filtración del sólido y posterior secado a alto vacío se obtienen 56,5 g (el 84% d.t.) del compuesto del título.

5  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7,36\text{-}7,28$  (m, 4H), 7,27-7,19 (m, 1H), 3,66 (d, 2H), 3,02 (d, 2H).

CL-EM (procedimiento 10):  $R_t = 0,40$  min.; EM (ESI pos):  $m/z = 165$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 2A

1-Bencil-3-(hidroximetil)imidazolidin-4-ona

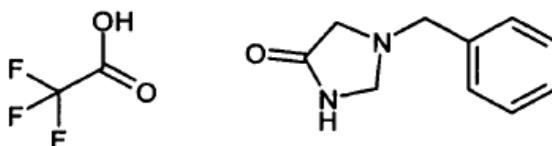


10 Se mezclan 56,5 g (0,34 moles) del compuesto del ejemplo 1A con 172 ml (6,20 moles) de disolución de formaldehído al 37% y se calienta 30 minutos a reflujo. Se extrae con diclorometano, y se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. Se obtienen 74,5 g (el 100% d.t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 5):  $R_t = 0,51$  min.; EM (ESI pos):  $m/z = 207$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 15 Ejemplo 3A

Trifluoroacetato de 1-bencilimidazolidin-4-ona



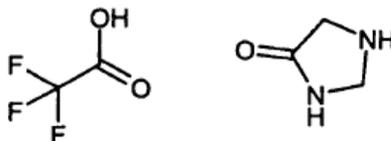
20 Se calientan 74,5 g (0,36 moles) del compuesto del ejemplo 2A durante 6 h a  $150^\circ\text{C}$  a alto vacío eliminando por destilación los productos de reacción volátiles. La purificación tiene lugar mediante HPLC (columna: Sunfire C18  $5\ \mu$ ,  $250 \times 20$  mm; eluyente: gradiente de ácido trifluoroacético al 0,2%/agua-acetonitrilo). Se obtienen 28,4 g (el 27% d.t.) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,75$  (s, 1H), 7,48-7,39 (m, 5H), 4,41 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,54 (s, 2H).

CL-EM (procedimiento 10):  $R_t = 0,94$  min.; EM (ESI pos):  $m/z = 177$   $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 4A

25 Trifluoroacetato de imidazolidin-4-ona



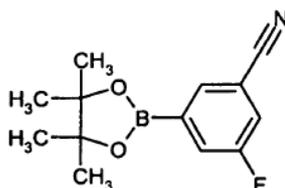
30 Se disuelven 28,4 g (97,9 mmoles) del compuesto del ejemplo 3A en 750 ml de etanol y se mezclan bajo argón con 4,5 g (42,3 mmoles) de paladio sobre carbón activado (al 5%). Se hidrogena 24 h bajo atmósfera de hidrógeno. Se filtra la suspensión sobre Celite, se concentra y se seca a alto vacío. Se obtienen 19,2 g (el 98% d.t.) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 10,1$  (s, 2H), 8,89 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,63 (s, 2H).

CG-EM (procedimiento 11):  $R_t = 3,92$  min.; EM (EI pos):  $m/z = 86$   $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}]^+$ .

### Ejemplo 5A

## 3-Fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzenocarbonitrilo



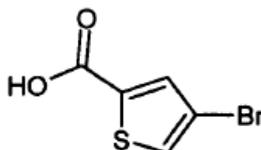
Se colocan 3,60 g (18,0 mmoles) de 3-bromo-5-fluorobenzenocarbonitrilo, 5,03 g (19,8 mmoles) de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano y 5,30 g (54,0 mmoles) de acetato de potasio bajo argón en 72 ml de 1,4-dioxano/DMSO (10/1) desgasificado y se mezclan con 441 mg (0,54 mmoles) de complejo de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenodichloropaldio (II)-diclorometano. Se agita durante la noche a 90°C. A continuación se añade agua, se separan las fases, se extrae la fase acuosa con éster etílico del ácido acético y se concentran las fases orgánicas combinadas. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (fase móvil: ciclohexano/éster etílico del ácido acético 10:1). Se obtienen 4,48 g (el 92% d.t.) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,01 (ddd, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (ddd, 1H), 1,32 (s, 12 H).

CG-EM (procedimiento 11): R<sub>t</sub> = 4,94 min.; EM (EI pos): m/z = 247 [M]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 6A**

Ácido 4-bromotiofen-2-carboxílico



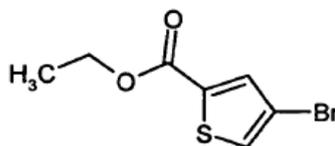
Se colocan 1,00 g (4,13 mmoles) de 2,4-dibromotiofeno bajo argón en 15 ml de dietil éter y se enfrían hasta -78°C. Se añaden gota a gota 2,6 ml (4,13 mmoles) de una disolución de n-butil-litio 1,6 N en hexano y se agita la mezcla de reacción 5 minutos. Se añade la mezcla de reacción a una mezcla de nieve carbónica y 15 ml de dietil éter y se agita 10 minutos. A continuación se diluye con agua y se separan las fases. Se acidifica la fase acuosa y se extrae con éster etílico del ácido acético, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Se obtienen 0,66 g (el 74% d.t.) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 13,5 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,69 (d, 1H).

CL-EM (procedimiento 1): R<sub>t</sub> = 1,88 min.; EM (ESI pos): m/z = 207 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 7A**

Éster etílico del ácido 4-bromotiofen-2-carboxílico



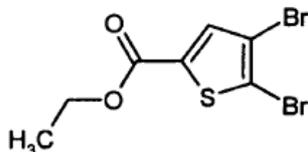
Se colocan 663 mg (3,20 mmoles) del compuesto del ejemplo 6A en 25 ml de etanol, se mezclan con 0,1 ml de ácido sulfúrico concentrado y se calienta durante la noche a reflujo. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añade disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se diluye con agua y se extrae con éster etílico del ácido acético. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Se obtienen 700 mg (el 89% d.t.) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,07 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 4,30 (q, 2H), 1,30 (t, 3H).

CG-EM (procedimiento: 11): R<sub>t</sub> = 4,69 min.; EM (EI pos): m/z = 234 [M]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 8A**

Éster etílico del ácido 4,5-dibromotiofen-2-carboxílico



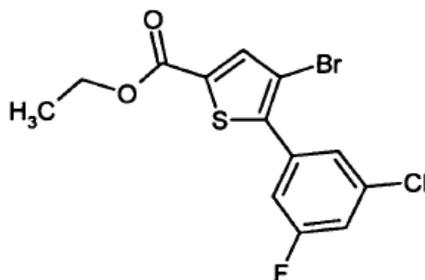
5 Se colocan 16,5 ml (320 mmoles) de bromo en 120 ml de ácido acético y se añaden gota a gota 10,0 g (64,0 mmoles) de éster etílico del ácido tiofen-2-carboxílico disuelto en 40 ml de ácido acético. Se agita durante la noche a 60°C. Se concentra la mezcla de reacción, se mezcla el residuo con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se recristalizó el producto bruto en dietil éter. Se obtienen 7,80 g (el 39% d.t.) del compuesto del título.

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7,79 (s, 1H), 4,30 (q, 2H), 1,29 (t, 3H).

CG-EM (procedimiento 11): R<sub>t</sub> = 5,55 min.; EM (EI pos): m/z = 314 [M]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 9A**

Éster etílico del ácido 4-bromo-5-(3-cloro-5-fluorofenil)tiofen-2-carboxílico



15 Se colocan 3,71 g (11,8 mmoles) del compuesto del ejemplo 8A y 2,16 g (12,4 mmoles) de ácido 3-cloro-5-fluorofenilborónico bajo argón en 125 ml de tolueno desgasificado/agua (2,2/1) y se mezclan con 6,75 g (63,7 mmoles) de carbonato de sodio y 409 mg (0,35 mmoles) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0). Se agita durante la noche a 60°C. Se mezcla la mezcla de reacción con agua, se separan las fases, se extrae la fase acuosa con diclorometano, y se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran.

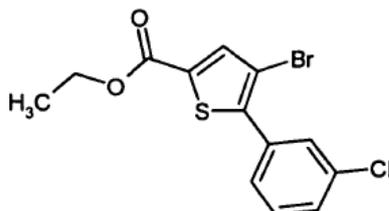
20 Se purifica el producto bruto mediante HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtienen 1,17 g (el 27% d.t.) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7,90 (s, 1H), 7,66-7,54 (m, 3H), 4,34 (q, 2H), 1,31 (t, 3H).

CL-EM (procedimiento 1): R<sub>t</sub> = 3,22 min.; EM (ESI pos): m/z = 363 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 10A**

25 Éster etílico del ácido 4-bromo-5-(3-clorofenil)tiofen-2-carboxílico



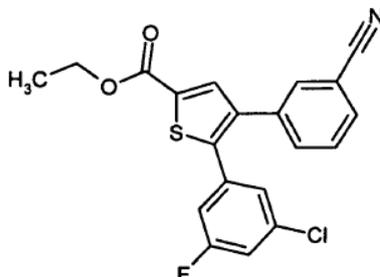
La producción del compuesto del título tiene lugar partiendo del compuesto del ejemplo 8A de manera análoga a la síntesis del compuesto del ejemplo 9A. Se obtienen 125 mg (el 57% d.t.) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7,88 (s, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,67-7,54 (m, 3H), 4,33 (q, 2H), 1,31 (t, 3H).

CG-EM (procedimiento 11):  $R_t = 7,91$  min.; EM (EI pos):  $m/z = 346$   $[M]^+$ .

### Ejemplo 11A

Éster etílico del ácido 5-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-(3-cianofenil)tiofen-2-carboxílico

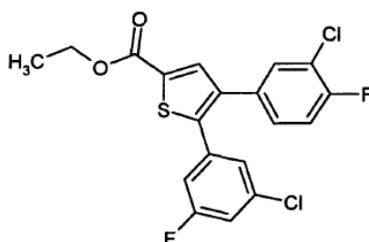


- 5 Se colocan 400 mg (1,10 mmoles) del compuesto del ejemplo 9A y 242 mg (1,65 mmoles) de ácido 3-cianofenilborónico bajo argón en 15,7 ml de 1,2-dimetoxietano y se mezclan con 5,8 ml (5,50 mmoles) de disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (al 10%) y 38,1 mg (0,03 mmoles) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0). Se agita durante la noche a 80°C. Se purifica la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de un 0,1% de ácido fórmico). Se obtienen 130 mg (el 27% d.t.) del compuesto del título.

CG-EM (procedimiento 12):  $R_t = 9,85$  min.; EM (EI pos):  $m/z = 385$   $[M]^+$ .

### Ejemplo 12A

Éster etílico del ácido 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(3-cloro-5-fluorofenil)tiofen-2-carboxílico



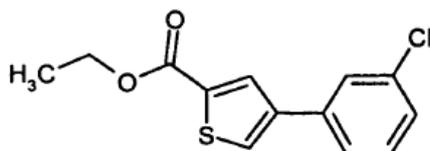
- 15 La producción del compuesto del título tiene lugar partiendo del compuesto del ejemplo 9A de manera análoga a la síntesis del compuesto del ejemplo 11A. Se obtienen 59,8 mg (el 46% d.t.) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7,96$  (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,52 (dt, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,26-7,16 (m, 3H), 4,34 (q, 2H), 1,32 (t, 3H).

CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 3,36$  min.; EM (ESI pos):  $m/z = 317$   $[M+H]^+$ .

### 20 Ejemplo 13A

Éster etílico del ácido 4-(3-clorofenil)tiofen-2-carboxílico



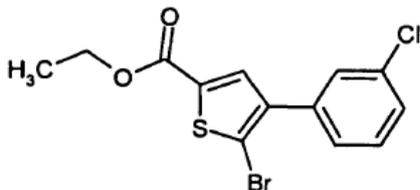
- 25 Se colocan 5,00 g (21,3 mmoles) del compuesto del ejemplo 7A y 4,99 g (31,9 mmoles) de ácido 3-clorofenilborónico bajo argón en 150 ml de 1,2-dimetoxietano y se mezclan con 113 ml (106 mmoles) de disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (al 10%) y 737 mg (0,64 mmoles) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0). Se agita 1,5 horas a 80°C. A continuación, se añade disolución acuosa de HCl 1 N, se extrae con éster etílico del ácido acético, se concentra y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (fase móvil: gradiente de ciclohexano/éster etílico del ácido acético). Se obtienen 5,60 g (el 88% d.t.) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,38$  (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,77 (dt, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 4,33 (q, 2H), 1,32 (t, 3H).

CL-EM (procedimiento 5):  $R_t = 1,47$  min.; EM (ESI pos):  $m/z = 267$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 14A

5 Éster etílico del ácido 5-bromo-4-(3-clorofenil)tiofen-2-carboxílico



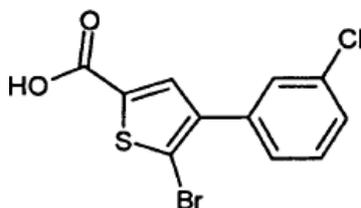
10 Se colocan 0,01 ml (0,22 mmoles) de bromo en 1 ml de ácido acético y se añaden gota a gota 58,0 mg (0,22 mmoles) del compuesto del ejemplo 13A disuelto en 1 ml de ácido acético. Se agita durante la noche a  $60^\circ\text{C}$ . A continuación se añaden 0,01 ml (0,22 mmoles) de bromo y se agita 24 horas adicionales a  $60^\circ\text{C}$ . Se mezcla la mezcla de reacción con agua, se evacua el precipitado generado, se lava con agua y se seca a alto vacío. Se obtienen 43,0 mg (el 54% d.t.) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 7,88$  (s, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 2H), 4,32 (q, 2H), 1,30 (t, 3H).

CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 3,35$  min.; EM (ESI pos):  $m/z = 345$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 15 Ejemplo 15A

Ácido 5-bromo-4-(3-clorofenil)tiofen-2-carboxílico



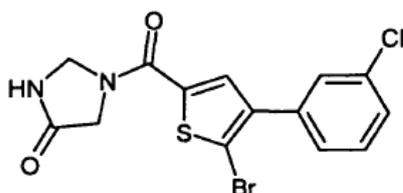
20 Se colocan 41,0 mg (0,12 mmoles) del compuesto del ejemplo 14A en 3 ml de tetrahidrofurano y se mezclan a temperatura ambiente con 28,4 mg (1,19 mmoles) de hidróxido de litio y 0,8 ml de agua. Se agita a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se añade además disolución acuosa de HCl 1 N hasta un valor de pH ácido, se extrae tres veces con diclorometano, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Se obtienen 35,0 mg (el 83% d.t.) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 13,6$  (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,53-7,50 (m, 2H).

CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 2,85$  min.; EM (ESI pos):  $m/z = 317$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 25 Ejemplo 16A

1- $\{[5\text{-Bromo-4-(3-clorofenil)tiofen-2-il]carbonil}\}$ imidazolidin-4-ona



30 Se colocan 35,0 mg (0,11 mmoles) del compuesto del ejemplo 15A, 10,4 mg (0,12 mmoles) de 4-imidazolidinona y 86,0 mg (0,17 mmoles) de PyBOP en 2,8 ml de tetrahidrofurano y se mezclan a temperatura ambiente con 0,04 ml (0,23 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina. Se agita a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se purifica la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua).

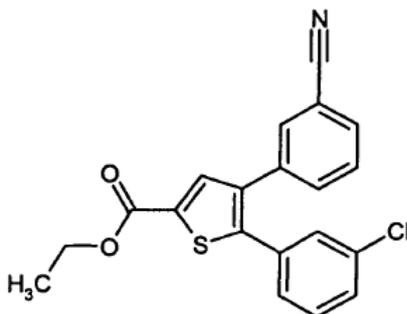
Se obtienen 27,0 mg (el 62% d.t.) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,77$  (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 5,27 (s, 0,5H), 4,85 (s, 1,5H), 4,44 (s, 1,5H), 3,95 (s, 0,5H).

CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 1,80$  min.; EM (ESI pos):  $m/z = 385$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 5 Ejemplo 17A

Éster etílico del ácido 5-(3-clorofenil)-4-(3-cianofenil)tiofen-2-carboxílico



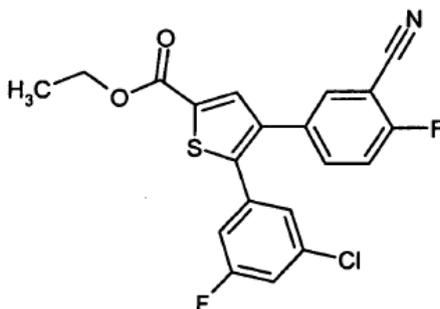
Se colocan 3,20 g (9,26 mmoles) del compuesto del ejemplo 10A bajo argón en 100 ml de 1,2-dimetoxietano y se mezclan con 1,36 g (9,26 mmoles) de ácido 3-cianofenilborónico, 9,05 g (27,8 mmoles) de carbonato de cesio, 309 mg (0,65 mmoles) de dicitclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano y 62,4 mg (0,28 mmoles) de acetato de paladio (II). Se agita tres horas a 50°C. A continuación se diluye la mezcla de reacción con agua, se extrae con diclorometano, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (fase móvil: gradiente de ciclohexano/éster etílico del ácido acético) en gel de sílice. Se obtienen 1,71 g (el 50% d.t.) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,00$  (s, 1H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,25 (dt, 1H), 4,35 (q, 2H), 1,32 (t, 3H).

CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 3,23$  min.; EM (ESI pos):  $m/z = 368$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo 18A

Éster etílico del ácido 5-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-(3-ciano-4-fluorofenil)tiofen-2-carboxílico



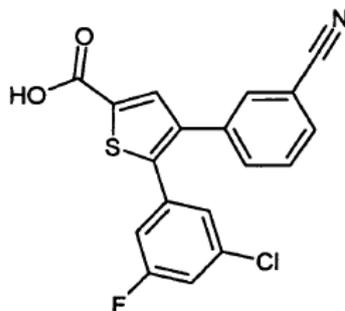
Se colocan 220 mg (0,61 mmoles) del compuesto del ejemplo 9A bajo argón en 6,2 ml de 1,2-dimetoxietano y se mezclan con 100 mg (0,61 mmoles) de ácido 3-ciano-4-fluorofenilborónico, 593 mg (1,82 mmoles) de carbonato de cesio, 20,0 mg (0,04 mmoles) de dicitclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano y 4,0 mg (0,02 mmoles) de acetato de paladio (II). Se agita durante la noche a 50°C. Se añade de nuevo la misma cantidad de catalizador y ligando y se agita durante la noche a 50°C. Se purifica la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de un 0,1% de ácido fórmico). Se obtienen 86,0 mg (el 35% d.t.) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,04$ -8,00 (m, 2H), 7,61-7,47 (m, 3H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,19 (dt, 1H), 4,35 (q, 2H), 1,32 (t, 3H).

CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 3,12$  min.; EM (ESI pos):  $m/z = 404$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 19A**

Ácido 5-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-(3-cianofenil)tiopen-2-carboxílico



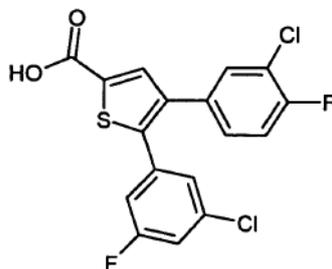
5 Se colocan 130 mg (0,34 mmoles) del compuesto del ejemplo 11A en 6,1 ml de tetrahidrofurano y se mezclan a temperatura ambiente con 80,7 mg (3,37 mmoles) de hidróxido de litio y 2,0 ml de agua. Se agita a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se añade además disolución acuosa de HCl 1 N hasta un valor de pH ácido, se extrae con éster etílico del ácido acético, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Se obtienen 119 mg (el 89% d.t.) del compuesto del título.

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 13,5 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,57-7,49 (m, 3H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,16 (ddd, 1H).

CL-EM (procedimiento 1):  $R_t$  = 2,68 min.; EM (ESI pos):  $m/z$  = 358  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 20A**

Ácido 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(3-cloro-5-fluorofenil)tiopen-2-carboxílico



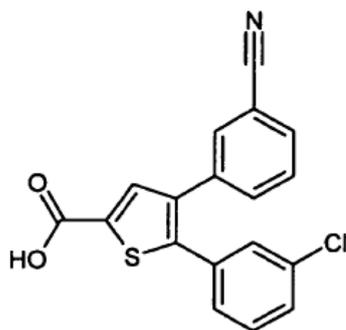
15 La producción del compuesto del título tiene lugar partiendo del compuesto del ejemplo 12A de manera análoga a la síntesis del compuesto del ejemplo 19A. Se concentra la fase orgánica y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (fase móvil: gradiente de ciclohexano/éster etílico del ácido acético/acetato de etilo:metanol 1:1) sobre gel de sílice. Se obtienen 0,43 g (el 100% d.t.) del compuesto del título.

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 13,5 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,51 (dt, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,17 (dt, 1H).

CL-EM (procedimiento 5):  $R_t$  = 1,50 min.; EM (ESI neg):  $m/z$  = 385  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

**Ejemplo 21A**

Ácido 5-(3-clorofenil)-4-(3-cianofenil)tiopen-2-carboxílico



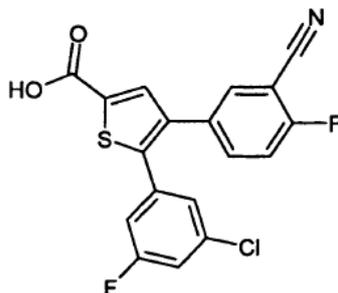
- 5 Se colocan 182 mg (0,50 mmoles) del compuesto del ejemplo 17A en 2 ml de dioxano y se mezclan con 4,4 ml (8,80 mmoles) de una disolución acuosa de hidróxido de litio 2 N. Se agita 2 horas a 50°C y a continuación se concentra. Se diluye el residuo con agua, se mezcla con disolución acuosa concentrada de HCl hasta un valor de pH ácido y se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se purifica el producto bruto mediante HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtienen 159 mg (el 95% d.t.) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 13,5 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,84-7,77 (m, 2H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,24 (dt, 1H).

- 10 CL-EM (procedimiento 9):  $R_t$  = 2,31 min.; EM (ESI neg):  $m/z$  = 338 [M-H] $^-$ .

### Ejemplo 22A

Ácido 5-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-(3-ciano-4-fluorofenil)tiófen-2-carboxílico



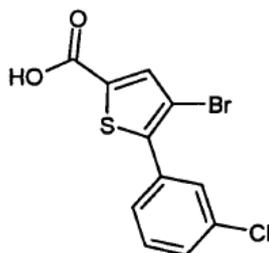
- 15 La producción del compuesto del título tiene lugar partiendo del compuesto del ejemplo 18A de manera análoga a la síntesis del compuesto del ejemplo 19A. Se obtienen 82,3 mg (el 97% d.t.) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 13,5 (s. a., 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,58 (ddd, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,17 (ddd, 1H).

CL-EM (procedimiento 1):  $R_t$  = 2,75 min.; EM (ESI pos):  $m/z$  = 376 [M+H] $^+$ .

### Ejemplo 23A

- 20 Ácido 4-bromo-5-(3-clorofenil)tiófen-2-carboxílico



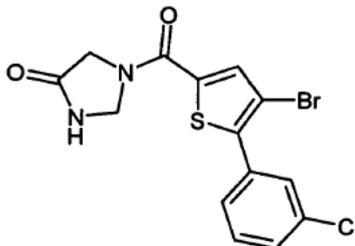
La producción del compuesto del título tiene lugar partiendo del compuesto del ejemplo 10A de manera análoga a la síntesis del compuesto del ejemplo 19A. Se obtienen 1,11 g (el 100% d.t.) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 13,7 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,63 (dt, 1H), 7,61-7,54 (m, 2H).

CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 2,13$  min.; EM (ESI neg):  $m/z = 317$  [M-H]<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 24A

1-[[4-Bromo-5-(3-clorofenil)tiofen-2-il]carbonil]imidazolidin-4-ona



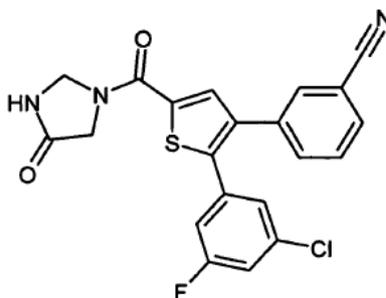
- 5 Se colocan 334 mg (1,05 mmoles) del compuesto del ejemplo 23A, 332 mg (1,16 mmoles) de 4-imidazolidinona y 821 mg (1,58 mmoles) de PyBOP en 7,2 ml de tetrahidrofurano y se mezclan a temperatura ambiente con 0,4 ml (2,21 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina. Se agita a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se purifica la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtienen 226 mg (el 56% d.t.) del compuesto del título.
- 10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,78$  (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,67-7,52 (m, 3H), 5,24 (s, 0,5H), 4,87 (s, 1,5H), 4,41 (s, 1,5H), 3,97 (s, 0,5H).

CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 2,35$  min.; EM (ESI pos):  $m/z = 387$  [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplos de realización:

##### Ejemplo 1

- 15 3-{2-(3-Cloro-5-fluorofenil)-5-[(4-oxoimidazolidin-1-il)carbonil]tiofen-3-il}bencenocarbonitrilo



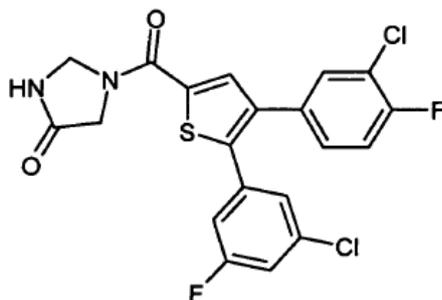
- 20 Se colocan 40,5 mg del compuesto del ejemplo 19A con una pureza del 76% (0,08 mmoles), 24,9 mg (0,13 mmoles) del compuesto del ejemplo 4A y 88,4 mg (0,17 mmoles) de PyBOP en 2 ml de tetrahidrofurano y se mezclan a temperatura ambiente con 0,04 ml (0,24 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina. Se agita a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se purifica la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de un 0,1% de ácido fórmico). Se obtienen 16,8 mg (el 46% d.t.) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,85$ -8,76 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,55-7,49 (m, 3H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,15 (ddd, 1H), 5,31 (s, 0,5H), 4,89 (s, 1,5H), 4,48 (s, 1,5H), 3,99 (s, 0,5H).

- 25 CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 2,37$  min.; EM (ESI pos):  $m/z = 426$  [M+H]<sup>+</sup>.

##### Ejemplo 2

1-[[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5-(3-cloro-5-fluorofenil)tiofen-2-il]carbonil]imidazolidin-4-ona



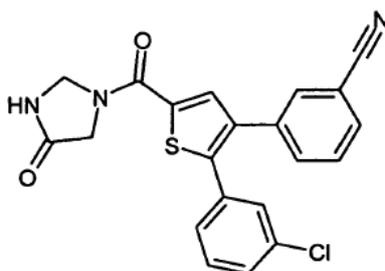
La producción del compuesto del título tiene lugar partiendo de 49,1 mg (0,13 mmoles) del compuesto del ejemplo 20A de manera análoga a la síntesis del compuesto del ejemplo 1. Se obtienen 40,9 mg (el 71% d.t.) del compuesto del título.

- 5  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 8,85-8,75 (m, 1H), 7,86 (s, 0,75H), 7,75 (s, 0,25H), 7,72-7,65 (m, 1H), 7,50 (dt, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,16 (dt, 1H), 5,30 (s, 0,5H), 4,89 (s, 1,5H), 4,47 (s, 1,5H), 3,98 (s, 0,5H).

CL-EM (procedimiento 1):  $R_t$  = 2,58 min.; EM (ESI pos):  $m/z$  = 453  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 3

3-(2-(3-Clorofenil)-5-[(4-oxoimidazolidin-1-il)carbonil]tiofen-3-il)bencenocarbonitrilo



10

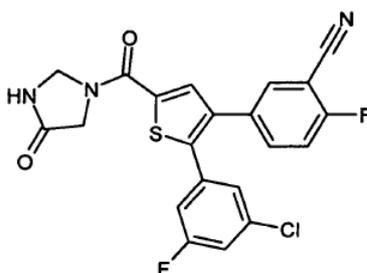
Se colocan 31,3 mg (0,09 mmoles) del compuesto del ejemplo 21A, 9,5 mg (0,11 mmoles) de 4-imidazolidinona y 52,7 mg (0,10 mmoles) de PyBOP en 0,7 ml de tetrahidrofurano y se mezclan a temperatura ambiente con 0,02 ml (0,10 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina. Se agita a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se purifica la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua).  
15 Se obtienen 15,9 mg (el 42% d.t.) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 8,85-8,75 (m, 1H), 7,97-7,87 (m, 2H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 5,31 (s, 0,5H), 4,89 (s, 1,5H), 4,48 (s, 1,5H), 3,99 (s, 0,5H).

CL-EM (procedimiento 1):  $R_t$  = 2,40 min.; EM (ESI pos):  $m/z$  = 408  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 4

20 5-{2-(3-Cloro-5-fluorofenil)-5-[(4-oxoimidazolidin-1-il)carbonil]tiofen-3-il}-2-fluorobencenocarbonitrilo



La producción del compuesto del título tiene lugar partiendo de 82,3 mg (0,22 mmoles) del compuesto del ejemplo 22A de manera análoga a la síntesis del compuesto del ejemplo 1. Se obtienen 35,0 mg (el 35% d.t.) del compuesto del título.

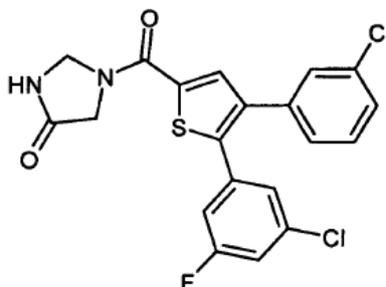
- 25  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 8,87-8,76 (m, 1H), 8,13-8,07 (m, 1H), 7,91-7,75 (m, 1H), 7,60-7,47 (m, 3H), 7,25

(s, 1H), 7,17 (d, 1H), 5,30 (s, 0,5H), 4,89 (s, 1,5H), 4,47 (s, 1,5H), 3,98 (s, 0,5H).

CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 2,39$  min.; EM (ESI pos):  $m/z = 444$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 5

1-[[5-(3-Cloro-5-fluorofenil)-4-(3-clorofenil)tiofen-2-il]carbonil]imidazolidin-4-ona



5

Se colocan 49,0 mg (0,13 mmoles) del compuesto del ejemplo 16A y 33,2 mg (0,19 mmoles) de ácido 3-cloro-5-fluorofenilborónico bajo argón en 1,8 ml de 1,2-dimetoxietano y se mezclan con 0,7 ml (0,64 mmoles) de disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (al 10%) y 4,4 mg (0,004 mmoles) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0). Se agita durante la noche a 80°C. Se purifica la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de un 0,1% de ácido fórmico). Se obtienen 12,0 mg (el 22% d.t.) del compuesto del título.

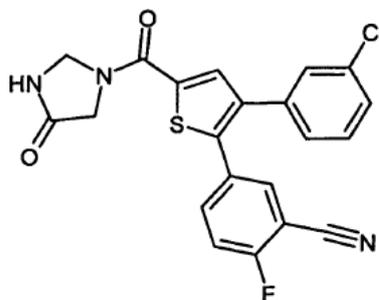
10

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,78$  (s, 1H), 7,88-7,70 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,43 (dt, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,14 (dt, 1H), 5,31 (s, 0,5H), 4,89 (s, 1,5H), 4,48 (s, 1,5H), 3,99 (s, 0,5H).

CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 2,13$  min.; EM (ESI pos):  $m/z = 435$   $[M+H]^+$ .

### 15 Ejemplo 6

5-{3-(3-Clorofenil)-5-[(4-oxoimidazolidin-1-il)carbonil]tiofen-2-il}-2-fluorobencenocarbonitrilo



20

Se colocan 70,0 mg (0,15 mmoles) del compuesto del ejemplo 16A y 36,1 mg (0,22 mmoles) de ácido 3-ciano-4-fluorofenilborónico bajo argón en 2,1 ml de 1,2-dimetoxietano y se mezclan con 0,8 ml (0,73 mmoles) de disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (al 10%) y 5,1 mg (0,004 mmoles) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0). Se agita durante la noche a 80°C. Se purifica la mezcla de reacción mediante la HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de un 0,1% de ácido fórmico) y adicionalmente cromatografía en capa fina preparativa (gel de sílice; fase móvil: diclorometano/metanol 10/1). Se obtienen 5,3 mg (el 9% d.t.) del compuesto del título.

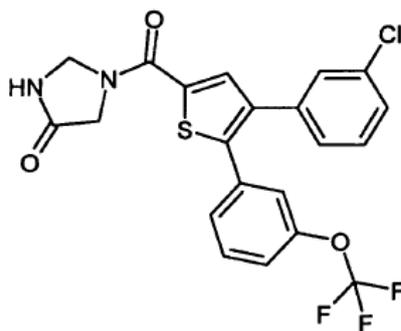
25

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8,78$  (s, 1H), 7,87-7,71 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,43 (dt, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,31 (tt, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,06-6,99 (m, 2H), 5,31 (s, 0,5H), 4,89 (s, 1,5H), 4,48 (s, 1,5H), 3,99 (s, 0,5H).

CL-EM (procedimiento 7):  $R_t = 1,88$  min.; EM (ESI pos):  $m/z = 426$   $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 7

1-((4-(3-Clorofenil)-5-[3-(trifluorometoxi)fenil]tiofen-2-il)carbonil)imidazolidin-4-ona



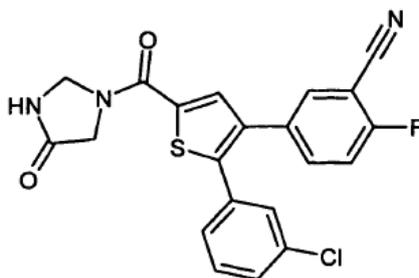
La producción del compuesto del título tiene lugar partiendo de 70,0 mg (0,15 mmoles) del compuesto del ejemplo 16A y 45,1 mg (0,22 mmoles) de ácido 3-(trifluorometoxi)fenilborónico de manera análoga a la síntesis del compuesto del ejemplo 5. Se obtienen 26,7 mg (el 39% d.t.) del compuesto del título.

- 5  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8,78 (s, 1H), 7,86 (s, 0,75H), 7,74 (s, 0,25H), 7,56 (t, 1H), 7,46-7,33 (m, 5H), 7,21 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,31 (s, 0,5H), 4,89 (s, 1,5H), 4,48 (s, 1,5H), 3,99 (s, 0,5H).

CL-EM (procedimiento 7):  $R_t$  = 2,17 min.; EM (ESI pos):  $m/z$  = 467  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 8

5-((2-(3-clorofenil)-5-((4-oxoimidazolidin-1-il)carbonil)tiófen-3-il)-2-fluorobencenocarbonitrilo



10

Se colocan 61,0 mg (0,16 mmoles) del compuesto del ejemplo 24A bajo argón en 3 ml de 1,2-dimetoxietano y se mezclan con 26,1 mg (0,16 mmoles) de ácido 3-ciano-4-fluorofenilborónico, 155 mg (0,47 mmoles) de carbonato de cesio, 5,3 mg (0,01 mmoles) de dicitclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano y 1,1 mg (0,005 mmoles) de acetato de paladio (II). Se calienta 30 min. a 100°C con irradiación de microondas en un recipiente de vidrio cerrado. Se purifica la mezcla de reacción mediante la HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtienen 23,0 mg (el 34% d.t.) del compuesto del título.

15

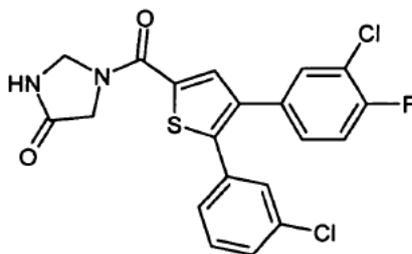
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8,86-8,74 (m, 1H), 8,09-8,02 (m, 1H), 7,90-7,73 (m, 1H), 7,56 (ddd, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 5,31 (s, 0,5H), 4,89 (s, 1,5H), 4,48 (s, 1,5H), 3,99 (s, 0,5H).

CL-EM (procedimiento 1):  $R_t$  = 2,50 min.; EM (ESI pos):  $m/z$  = 426  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20

### Ejemplo 9

1-[[4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(3-clorofenil)tiófen-2-il]carbonil]imidazolidin-4-ona



25

Se colocan 70,0 mg del compuesto del ejemplo 24A con una pureza del 76% (0,14 mmoles) y 47,5 mg (0,27 mmoles) de ácido 3-cloro-4-fluorofenilborónico bajo argón en 2,6 ml de 1,2-dimetoxietano y se mezclan con 1,0 ml (0,91 mmoles) de disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (al 10%) y 6,3 mg (0,005 mmoles) de

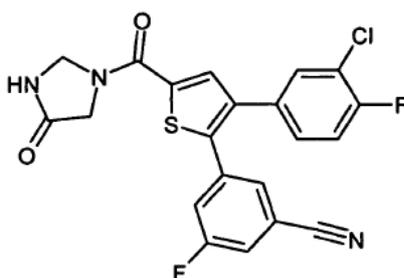
tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0). Se calienta 5 min. a 150°C con irradiación de microondas en un recipiente de vidrio cerrado. Se purifica la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de un 0,1% de ácido fórmico) y adicionalmente cromatografía en capa fina preparativa (gel de sílice; fase móvil: éster etílico del ácido acético). Se obtienen 8,0 mg (el 13% d.t.) del compuesto del título.

5 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,82-8,75 (m, 1H), 7,87-7,71 (m, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,49-7,35 (m, 4H), 7,27-7,18 (m, 2H), 5,30 (s, 0,5H), 4,88 (s, 1,5H), 4,47 (s, 1,5H), 3,98 (s, 0,5H).

CL-EM (procedimiento 1): R<sub>t</sub> = 2,54 min.; EM (ESI pos): m/z = 435 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 10

3-{3-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5-[(4-oxoimidazolidin-1-il)carbonil]tíofen-2-il}-5-fluorobencenocarbonitrilo



10 Se colocan 1,50 g (4,78 mmoles) del compuesto del ejemplo 8A bajo argón en 75 ml de 1,2-dimetoxietano y se mezclan con 1,30 g (5,26 mmoles) del compuesto del ejemplo 5A, 4,67 g (14,3 mmoles) de carbonato de cesio, 159 mg (0,33 mmoles) de dicitclohexil[2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano y 32,0 mg (0,14 mmoles) de acetato de paladio (II). Se agita durante la noche a 50°C. A continuación se añade agua, se extrae con éster etílico del ácido acético, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Se purifica el producto bruto mediante HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/ agua con adición de un 0,1% de ácido fórmico). Se obtienen 1,05 g de éster etílico del ácido 4-bromo-5-(3-ciano-5-fluorofenil)tíofen-2-carboxílico.

15 CL-EM (procedimiento 1): R<sub>t</sub> = 2,91 min.; EM (ESI pos): m/z = 354 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Se colocan la mitad del sólido así obtenido y 517 mg (2,96 mmoles) de ácido 3-cloro-4-fluorofenilborónico bajo argón en 21 ml de 1,2-dimetoxietano y se mezclan con 7,9 ml (7,41 mmoles) de disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (al 10%) y 51,0 mg (0,04 mmoles) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0). Se agita durante la noche a 80°C. A continuación se concentra, se añade disolución acuosa de HCl 1 N hasta un valor de pH ácido, se extrae con éster etílico del ácido acético, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Se purifica el producto bruto mediante HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de un 0,1% de ácido fórmico). Se obtienen 41,7 mg de éster etílico del ácido 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(3-ciano-5-fluorofenil)tíofen-2-carboxílico.

25 CG-EM (procedimiento 11): R<sub>t</sub> = 9,26 min.; EM (EI pos): m/z = 403 [M]<sup>+</sup>.

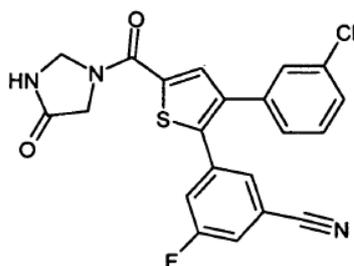
30 Se coloca el sólido así obtenido en 1,8 ml de tetrahidrofurano y se mezcla a temperatura ambiente con 24,7 mg (1,03 mmoles) de hidróxido de litio y 0,6 ml de agua. Se agita a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se añade disolución acuosa de HCl 1 N hasta un valor de pH ácido, se extrae con éster etílico del ácido acético, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Se obtienen 29,8 mg de ácido 4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(3-ciano-5-fluorofenil)tíofen-2-carboxílico. Se colocan este sólido, 16,0 mg (0,08 mmoles) del compuesto del ejemplo 4A y 56,8 mg (0,11 mmoles) de PyBOP en 2 ml de tetrahidrofurano y se mezclan a temperatura ambiente con 0,04 ml (0,23 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina. Se agita a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se purifica la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición de un 0,1% de ácido fórmico). Se obtienen 7,4 mg (el 1% d.t.) del compuesto del título.

35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,85-8,76 (m, 1H), 7,91 (ddd, 1H), 7,88 (s, 0,75H), 7,76 (s, 0,25H), 7,74-7,67 (m, 2H), 7,54 (dt, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,19 (ddd, 1H), 5,31 (s, 0,5H), 4,89 (s, 1,5H), 4,48 (s, 1,5H), 3,99 (s, 0,5H).

40 CL-EM (procedimiento 5): R<sub>t</sub> = 1,21 min.; EM (ESI pos): m/z = 444 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 11

3-{3-(3-Clorofenil)-5-[(4-oxoimidazolidin-1-il)carbonil]tíofen-2-il}-5-fluorobencenocarbonitrilo



La producción del compuesto del título tiene lugar partiendo del compuesto del ejemplo 8A de manera análoga a la síntesis del compuesto del ejemplo 10. Se obtienen 8,2 mg (el 1% d.t.) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 8,83-8,76 (m, 1H), 7,90 (ddd, 1H), 7,89-7,74 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,43 (ddd, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 5,31 (s, 0,5H), 4,89 (s, 1,5H), 4,48 (s, 1,5H), 3,99 (s, 0,5H).

CL-EM (procedimiento 5): R<sub>t</sub> = 1,20 min.; EM (ESI pos): m/z = 426 [M+H]<sup>+</sup>.

### B) Evaluación de la eficacia biológica

#### Abreviaturas:

	DMSO	dimetilsulfóxido
10	FBS	suero bovino fetal (Biochrom AG, Berlín, Alemania)
	PBS	solución salina tamponada con fosfato
	PMT	placa de microtitulación
	ELISA	ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas

15 Puede demostrarse la idoneidad de los compuestos según la invención para el tratamiento de enfermedades provocadas por retrovirus en los siguientes sistemas de ensayos:

#### Ensayos *in vitro*

##### Ensayo bioquímico de la transcriptasa inversa

20 Se utiliza el "ensayo de la transcriptasa inversa, colorimétrico" (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania) de manera correspondiente a los datos del fabricante. Se disuelven las sustancias de prueba en DMSO y se utilizan en la prueba diluidos en 5 etapas (concentración final de DMSO del 1%). Los valores resultantes de la valoración fotométrica (405/492 nm) en el control negativo (mezcla básica sin transcriptasa inversa) son menores de 0,1 y en el control positivo (mezcla básica sin sustancia de prueba) se encuentran en el intervalo de 1,5. Se determinó que los valores de Cl<sub>50</sub> de las sustancias de prueba son la concentración de la dilución de la sustancia de prueba, a la que la densidad óptica medida asciende al 50% del control positivo.

25 Se halló que los compuestos según la invención inhiben la actividad transcriptasa inversa. En la tabla A se resumen los datos experimentales.

##### Ensayo de luz con virus indicadores de VIH de tipo natural y resistentes a la inhibición

30 Para este ensayo se utilizan virus indicadores VIH-1<sub>NL4-3</sub>, que portan el gen *lu164* (luciferasa 164) en lugar del gen *nef*. Se generan los virus mediante transfección de células 293T con los plásmidos pNL4-3 provirales correspondientes (Lipofectamine Reagent, Invitrogen, Karlsruhe, Alemania). Partiendo del ADN del plásmido proviral se producen con el "kit de mutagénesis dirigida al sitio QuikChange II XL" (Stratagene, Cedar Creek, Texas, EE.UU.), virus con mutaciones de resistencia definidas en el gen de la transcriptasa inversa. Entre otras, se generan las siguientes mutaciones: A98G, A98G-K103N-V108I, A98S, F227C, F227L, G190A, G190S, K101E, K101Q-K103N, K103N, K103N-F227L, K103N-G190A, K103N-G190S, K103N-M230L, K103N-N348I, K103N-P225H, K103N-V108I, K103N-V108I-P225H, K103N-V179F-Y181C, K103N-Y181C, K103N-Y181C-G190A, L100I, L100I-K103N, L100I-K103N-V179I-Y181C, L100I-K103N-Y181C, L234I, N348I, P225H, P236L, V106A, V106A-E138K, V106A-F227C, V106A-F227L, V106I, V106I-Y188L, V106M, V108I, V179F-Y181C, V179I, V179I-Y181C, Y181C, Y181C-G190A, Y181C-M230L, Y181I, Y188L. Las células MT4 7F2 infectadas con estos virus indicadores secretan luciferasa al medio, lo que permite la cuantificación luminométrica de la replicación del virus.

40 Para el enfoque de una PMT de 96 pocillos se suspenden 3 millones de células MT4 7F2 sedimentadas, en 1 ml de medio RPMI 1640 sin rojo de fenol (Invitrogen, Karlsruhe, Alemania)/10% de FBS/10% de AIM-V (Invitrogen, Karlsruhe, Alemania) y se incuban junto con una cantidad adecuada del virus indicador VIH-1<sub>NL4-3</sub> correspondiente

durante 2 horas a 37°C (infección del sedimento). A continuación, se eliminan mediante lavado con PBS los virus no adsorbidos, se vuelven a sedimentar las células infectadas y se suspenden en 8 ml de medio RPMI 1640 sin rojo de fenol/2% o 10% de FBS/10% de AIM-V. Se pipetea 80 µl por pocillo de esto en una PMT de 96 pocillos blanca a 20 µl de sustancia de prueba de dilución adecuada. Para evitar efectos de borde, no se utilizan los pocillos del borde de la PMT para diluciones de sustancia. La segunda fila vertical de la PMT contiene sólo células infectadas (control de virus) y la undécima fila vertical sólo células no infectadas (control de células) en cada caso en medio RPMI 1640 sin rojo de fenol/2% o 10% de FBS/10% de AIM-V. Los pocillos restantes de la PMT contienen los compuestos según la invención en distintas concentraciones partiendo desde la tercera fila vertical, desde la que se diluyeron en 3 etapas 3<sup>7</sup> veces hasta la décima fila vertical a partir de las sustancias de prueba. Las sustancias de prueba están disueltas en DMSO, ascendiendo la concentración final de DMSO en la mezcla básica de prueba al 1%. Se incubaron las mezclas básicas de prueba 5 días a 37°C/5% de CO<sub>2</sub> y se valoraron luminométricamente tras adición de 15 µl de sustrato Lu164 (coelenteracina 5 mg/ml disuelta en glutatión 30 µM/DMSO, NaCl 100 mM, MES 1 M, glutatión 100 mM). Los valores resultantes se encuentran en el control de virus en el intervalo de 1.000.000 de ULR (unidades lumínicas relativas) y en el control de células a de 300 a 400 ULR. Se determinó que los valores de CE<sub>50</sub> de las sustancias de prueba son la concentración a la que la replicación de virus medida en ULR asciende al 50% de las células infectadas no tratadas.

Se halló que los compuestos según la invención inhiben la replicación de VIH. En la tabla A se resumen los datos experimentales.

#### Ensayo de PBL y H9 con VIH-1 de tipo natural

Se aíslan linfocitos sanguíneos primarios humanos (PBL) a través de tubos de Ficoll-Paque Leucosep (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania) a partir de sangre y se estimulan en medio RPMI 1640 (Invitrogen, Karlsruhe, Alemania)/10% de FBS con fitohemaglutinina (90 mg/ml) e interleucina-2 (40 U/ml) 3 días.

Para el enfoque de una PMT de 96 pocillos se suspenden 3 millones de PBL sedimentados, en 1 ml de medio RPMI 1640/10% de FBS y se incuban junto con una cantidad adecuada de VIH-1<sub>LAI</sub> (NIH AIDS Research & Reference Reagent Program, Germantown, EE.UU.) durante 2 horas a 37°C (infección del sedimento). A continuación, se eliminan mediante lavado con PBS los virus no adsorbidos, se vuelven a sedimentar las células infectadas y se suspenden en 18 ml de medio RPMI 1640/10% de FBS/interleucina-2 (40 U/ml). Se pipetea 180 µl por pocillo de esto en una PMT de 96 pocillos blanca a 20 µl de sustancia de prueba de dilución adecuada. Alternativamente, se añade mediante pipeteo el VIH tras la preparación de las diluciones de sustancia en la PMT junto con las células y no vuelve a lavarse (infección del sobrenadante). Para evitar efectos de borde, no se utilizan los pocillos del borde de la PMT para diluciones de sustancia. La segunda fila vertical de la PMT contiene sólo células infectadas (control de virus) y la undécima fila vertical sólo células no infectadas (control de células) en cada caso en medio RPMI 1640/10% de FBS/interleucina-2 (40 U/ml). Los pocillos restantes de la PMT contienen los compuestos según la invención en distintas concentraciones partiendo desde la tercera fila vertical, desde la que se diluyeron en 3 etapas 3<sup>7</sup> veces hasta la décima fila vertical a partir de las sustancias de prueba. Las sustancias de prueba están disueltas en DMSO, ascendiendo la concentración final de DMSO en la mezcla básica de prueba al 1%. Se incuban las mezclas básicas de prueba 5 días a 37°C/5% de CO<sub>2</sub>. Tras 5 y 7 días tiene lugar la extracción de en cada caso 50 µl de sobrenadante libre de células de cada pocillo para la determinación de la cantidad de p24 contenida por medio de ELISA de p24 (VIH-1 p24<sup>CA</sup> kit de ensayo de captura de antígeno, NCI-Frederick Cancer Research and Development Center, Frederick, EE.UU.). A partir de los datos resultantes de la valoración fotométrica (450/620 nm) se determinó que los valores de CE<sub>50</sub> de las sustancias de prueba son la concentración a la que la cantidad de p24 asciende al 50% de las células infectadas no tratadas.

Alternativamente se utilizan células H9 (ATCC, Wesel, Alemania) en lugar de PBL para la prueba de las sustancias de prueba. Se incuban células H9 según el modelo descrito anteriormente en medio RPMI 1640 con el 2% o el 10% de FBS como infección del sobrenadante de VIH-1<sub>LAI</sub> 5 días a 37°C/5% de CO<sub>2</sub> (20 µl de dilución de sustancia y 80 µl de células/virus por pocillo). A continuación se añaden a cada pocillo 10 µl de AlamarBlue (Invitrogen, Karlsruhe, Alemania) y se incuban las PMT durante 3 horas a 37°C, antes de que tenga lugar la valoración fluorimétrica (544/590 nm). Los valores resultantes se encuentran en las células no infectadas no tratadas en aproximadamente 40.000 y en las células no tratadas infectadas en aproximadamente 7.000. En el intervalo de concentración bajo se determina que los valores de CE<sub>50</sub> de las sustancias de prueba son la concentración a la que la fluorescencia asciende al 50% de las células no infectadas no tratadas (en cada caso previa deducción de los valores de las células infectadas no tratadas). Además, en el intervalo de concentración alto se determina que los valores de CC<sub>50</sub> de las sustancias de prueba son la concentración a la que la fluorescencia asciende al 50% de las células no infectadas no tratadas (en cada caso previa deducción de los valores de las células infectadas no tratadas).

Se halló que los compuestos según la invención inhiben la replicación de VIH. En la tabla A se resumen los datos experimentales.

#### Ensayo para la determinación de la acción citotóxica de las sustancias de prueba

Para la determinación de la acción citotóxica de las sustancias de prueba en células no infectadas se pipetea las sustancias a concentraciones correspondientes en PMT de 96 pocillos transparentes y se incuban con células no

5 infectadas (por ejemplo H9, PBL, THP-1, MT4 7F2, CEM, Jurkat) (de manera análoga a los ensayos descritos anteriormente). Tras 5 días, se añaden a las mezclas básicas de prueba por pocillo 1/10 volúmenes de AlamarBlue y se incuban las PMT durante 3 horas a 37°C. A continuación tiene lugar la valoración fluorimétrica (544/590 nm). Los valores resultantes se encuentran en células no tratadas según el tipo celular entre 20.000 y 40.000. Se determina que los valores CC<sub>50</sub> de las sustancias de prueba son la concentración a la que la fluorescencia asciende al 50% de las células no tratadas. Las sustancias de prueba, que muestran resultados citotóxicos en el intervalo de concentración de la actividad, no se valoraron con respecto a su eficacia antiviral.

Tabla A:

Ejemplo nº	CI <sub>50</sub> (nM) ensayo de RT	CE <sub>50</sub> (nM) células H9 HIV-1 <sub>LAI</sub> 10% de FBS	CE <sub>50</sub> (nM) células MT4 7F2 HIV-1 <sub>NLA-3</sub> 2% en peso de FBS	CE <sub>50</sub> (nM) células MT4 7F2 HIV-1 <sub>NLA-3</sub> K103N-Y181C 2% de FBS
Ejemplo 1		9	1	45
Ejemplo 2	920	68	20	176
Ejemplo 3	740	71	5	100
Ejemplo 4		12	<1,5	44
Ejemplo 5	2170	85	21	258
Ejemplo 6		900	165	348
Ejemplo 7		1410	100	150
Ejemplo 8		103	5	121
Ejemplo 9		593	35	260
Ejemplo 10		34	5	40
Ejemplo 11		22	2	123

10

Ensayo *in vivo*

Modelo animal:

15 Se adquieren ratones NOD Scid, por regla general de 5 - 6 semanas de edad, de criadores comerciales (por ejemplo Taconic o Jackson Laboratory). Se mantienen los animales en condiciones estériles (incluyendo paja y alimento) en cámaras de aislamiento.

20 Se infecta un número definido de células (por ejemplo 5 x 10<sup>6</sup> células T (por ejemplo C8166)) con una m.o.i. adecuada (por ejemplo de 0,01 TCID<sub>50</sub>) con VIH. Se llevan las células infectadas a esponjas de colágeno. Se implantan las esponjas así pretratadas bajo la piel de la espalda de los ratones. Se tratan los ratones una o varias veces al día por vía oral, por vía intraperitoneal, por vía subcutánea o por vía intravenosa, pudiendo producirse el primer tratamiento antes de la implantación. Los grupos de tratamiento comprenden por regla general 10 ratones. Se trata al menos un grupo con placebo, al menos un grupo con una sustancia eficaz de manera conocida (= control positivo) y por regla general varios grupos con la sustancia según la invención. La dosis diaria de la sustancia según la invención se encuentra entre 0,01 mg y 100 mg por kg de peso corporal. La formulación de las sustancias tiene lugar en un 2% de DMSO/0,5% de metilcelulosa en PBS u otra mezcla adecuada, que soporte la solubilidad de las sustancias. Por regla general, la duración del tratamiento asciende a cuatro días y medio. Tras la última aplicación de la sustancia se sacrifican los animales y se extraen las esponjas. Se obtienen de la esponja las células infectadas por virus mediante la digestión del colágeno.

30 A partir de las células se obtiene el ARN total, para el que se comprobó mediante PCR cuantitativa el contenido en ARN de virus. La cantidad de ARN de virus se normaliza mediante la cantidad de un gen doméstico (*house-keeping gene*) (por ejemplo GAPDH). Se determina la cantidad de ARN de VIH tras el tratamiento con sustancia en comparación con el grupo control tratado con placebo. Si se utilizó un VIH, que porta una luciferasa, puede

realizarse adicionalmente o en su lugar una medición de luciferasa. En este caso se determina la cantidad de VIH por encima de la altura de la señal de luciferasa, ya que en este caso sirve como medida para la replicación del virus. La valoración estadística tiene lugar por medio de programas informáticos adecuados, por ejemplo Graph Pad Prism.

## 5 B) Evaluación de las propiedades farmacocinéticas

### Estudios *in vivo*

Para la determinación de la farmacocinética *in vivo*, se aplican las sustancias de prueba a ratones, ratas y perros por vía intravenosa y por vía oral. En estudios intravenosos se selecciona una dosis de 0,5 mg/kg en todas las especies para la determinación de las propiedades farmacocinéticas de las sustancias de prueba. En la administración oral, se les administraron a los roedores 3 mg/kg, a los perros 1 mg/kg. Las sustancias de prueba se formulan para la administración intravenosa para roedores en el 99% de plasma, el 1% de DMSO, para la administración oral en PEG 400, etanol y agua en porcentajes variables. El último vehículo se utiliza en el caso de los perros para ambas vías de administración.

Se cateterizan ratas Wistar macho antes de la administración de las sustancias de prueba, de modo que pudieran tomarse las muestras de sangre con ayuda del catéter colocado o mediante punción de la vena cava en distintos puntos de tiempo a lo largo de un intervalo de desde 2 min. hasta 26 h.

Se les administran a ratones BalbC hembra las sustancias de prueba como inyección intravenosa en bolo, en este caso la obtención de muestras tiene lugar exclusivamente mediante punción de la vena cava a lo largo de un intervalo de desde 2 min. hasta 26 h. En perros Beagle hembra, la administración tiene lugar exclusivamente mediante una infusión intravenosa de 15 minutos. Se obtienen las muestras mediante punción de la vena braquial o de la vena yugular a lo largo de un intervalo de desde 10 min. hasta 26 h.

La determinación cuantitativa de las sustancias tiene lugar a partir del plasma de animal obtenido y de las muestras de calibración, que se ajustan en el plasma. Se eliminan las proteínas plasmáticas mediante precipitación con acetonitrilo (ACN). A continuación se separan las muestras por medio de HPLC en una instalación Agilent 1100 LC (Agilent, Santa Clara, California, EE.UU.) utilizando diferentes columnas, por ejemplo Luna C8, LichroCart Purospher Star RP18e. El sistema HPLC está acoplado a una interfaz de electrospray asistido por turbonebulización en un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo API 3000 (Applied Biosystems, Darmstadt, Alemania). La valoración de la evolución temporal de la concentración plasmática tiene lugar mediante la utilización de un patrón interno y la utilización de un programa de valoración de la cinética validado.

Además de estudios para la determinación de los parámetros farmacocinéticos de las sustancias de prueba *in vivo*, se realizan determinaciones de la biodisponibilidad relativa a partir de suspensión (formulación: suspensión de tilosa) frente a disolución en las ratas así como estudios a dosis elevadas como preludeo de ensayos de actividad y estudios toxicológicos en ratones, ratas y perros.

### Estabilidad plasmática

El plasma utilizado de las diferentes especies (ratón BalbC, rata Wistar, perro Beagle y ser humano) se obtiene de manera reciente mediante toma de sangre, en tubos Monovette recubiertos con heparina-Li y posterior centrifugación. Para la determinación de la estabilidad plasmática de las sustancias de prueba se incubaron en plasma en cada caso 500 ng/ml a 37°C, con 2 ml en cada caso. A distintos puntos de tiempo, a lo largo de un intervalo de hasta 3 h, se toman muestras del recipiente de incubación. Se precipitan las muestras obtenidas con ACN, para detener la reacción y separar las proteínas plasmáticas. Se analizan las muestras de manera equivalente a los estudios *in vivo*.

### Incubaciones microsómicas y en hepatocitos

Se realizan incubaciones con microsomas hepáticos de diferentes especies (ratón BalbC, rata Wistar, perro Beagle, ser humano) en un volumen total de 1,5 ml a 37°C en un sistema robot Multiprobe II<sup>®</sup> modificado (Canberra Packard) o sistema robot Janus<sup>®</sup> (Perkin Elmer).

Las mezclas de incubación contienen en cada caso 0,5 µg/ml de sustancia de prueba así como 0,2 - 0,5 mg/ml de proteína microsómica. Adicionalmente se añade tampón fosfato 0,05 M (pH = 7,4), EDTA 1 mM, glucosa-6-fosfato 5 mM y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa de *Leuconostoc mesenteroides* 1,5 U/ml. Se inician las incubaciones microsómicas mediante adición de NADP<sup>+</sup> (concentración final: 1 mM).

Para la determinación de la estabilidad metabólica de las sustancias de prueba en hepatocitos de seres humanos, perros y ratas recién aislados y cultivados se utilizan en cada caso 1 millón de células/ml. De manera equivalente al ensayo microsómico se les añaden a los hepatocitos en cada caso 0,5 µg/ml de sustancia de prueba.

Tras 2, 5, 10, 20, 30, 45 y 60 min., o tras 2, 10, 20, 30, 50, 70 y 90 min. en compuestos más estables, se toman 125 µl de la respectiva mezcla básica de incubación y se mezclan con ACN, para detener las reacciones

enzimáticas. Tras la centrifugación se analizan las muestras por medio de CL-EM/EM (API 2000 ó 3000, Applied Biosystems). Se calculan los valores de “equilibrio venoso del CL<sub>sangre</sub>” (“CL<sub>blood well-stirred</sub>”) y “equilibrio venoso de F<sub>máx</sub>” (“F<sub>max well-stirred</sub>”) a partir de las respectivas vidas medias de los compuestos en las incubaciones microsómicas. La degradación del sustrato puede describirse mediante las siguientes fórmulas (Houston JB, Utility of in-vitro drug-metabolism data in predicting in-vivo metabolic-clearance, Bioch. Pharm. 47 (9) 1469-1479 (1994); Obach RS; Baxter JG; Liston TE; Silber BM; Jones BC; MacIntyre F; Rance DJ; Wastall P, The prediction of human pharmacokinetic parameters from preclinical and in vitro metabolism data, J. Pharmacol. Exp. Ther. 283 (1) 46-58 (1997)):

$$CL'_{intrinsic} [ml/min \cdot kg] = (0,693/t_{1/2} \text{ in vitro [min.]}) \cdot (\text{peso del hígado [g de hígado/kg de peso corporal]}) \cdot (\text{proteínas microsómicas [mg]/peso del hígado [g]}) / (\text{proteína microsómica [mg]/volumen de incubación [ml]})$$

El aclaramiento sanguíneo “CL<sub>sangre</sub>” se describe sin tener en cuenta uniones proteicas mediante el modelo de “equilibrio venoso” (Pang KS; Rowland M, Hepatic clearance of drugs. I. Theoretical considerations of a “well-stirred” model and a “parallel tube” model. Influence of hepatic blood flow, plasma and blood cell binding, and the hepatocellular enzymatic activity on hepatic drug clearance, J Pharmacokinetic Biopharm 5 (6): 625-53 (1977)):

$$\text{equilibrio venoso del CL}_{sangre} [l/h \cdot kg] = (Q_H [l/(h \cdot kg)] \cdot CL'_{intrinsic} [l/(h \cdot kg)]) / (Q_H [l/(h \cdot kg)] + CL'_{intrinsic} [l/(h \cdot kg)])$$

Para las ratas, el peso del hígado específico asciende a 32 g/kg de peso corporal y el flujo sanguíneo hepático a 4,2 l/(h·kg). Se calculó el contenido en proteínas microsómicas específico del hígado de ratas con 40 mg/g de hígado. Los factores de extrapolación específicos de las demás especies se reproducen en la siguiente tabla y se basan en parte en datos de la bibliografía, en parte en las propias determinaciones. Para los hepatocitos se toma un recuento celular de 110 mill./g de hígado en todas las especies.

	Ratón m	Ratón h	Rata m	Perro m/h	Ser humano m/h
Proteínas microsómicas/g de hígado [mg]	40	40	40	40	40
Hígado [g]/kg de peso corporal	50	43	32	39	21
Flujo sanguíneo hepático [l/(h·kg)]	5,4	5,4	4,2	2,1	1,32

### C) Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

Los compuestos según la invención pueden transformarse de la siguiente manera en preparaciones farmacéuticas:

#### 25 Comprimido:

##### Composición:

100 mg del compuesto del ejemplo 1, 50 mg de lactosa (monohidratada), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (empresa BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

#### 30 Producción:

Se granula la mezcla del compuesto según la invención, lactosa y almidón con una disolución al 5% (m/m) de la PVP en agua. Se mezcla 5 minutos el granulado tras el secado con el estearato de magnesio. Se comprime esta mezcla con una prensa de preparación de comprimidos habitual (véase anteriormente el formato del comprimido). Como valor indicativo para la compresión se utiliza una fuerza de compresión de 15 kN.

#### 35 Disolución para administración por vía oral:

##### Composición:

500 mg del compuesto del ejemplo 1, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. 20 g de disolución oral corresponden a una dosis única de 100 mg del compuesto según la invención.

##### Producción:

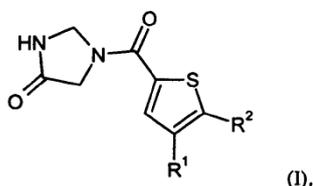
40 Se suspende el compuesto según la invención en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. Se continúa con la operación de agitación hasta la disolución total del compuesto según la invención.

##### Disolución i.v.:

Se disuelve el compuesto según la invención en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente aceptable (por ejemplo solución salina isotónica, disolución de glucosa al 5%, disolución de PEG 400 al 30%). Se filtra la disolución de manera estéril y se trasvasa a recipientes para inyección estériles y libres de pirógenos.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula



en la que

5 R<sup>1</sup> representa fenilo,

estando el fenilo sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, siendo los sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, trifluorometiltio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en los que

10 alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) a su vez, pueden estar de mono a trisustituidos, de manera igual o diferente, con radicales seleccionados de la serie halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y heterociclilo de 4 a 7 miembros,

15 pudiendo estar los radicales cicloalquilo y heterociclilo mencionados en último lugar, a su vez, en cada caso hasta trisustituidos, de manera igual o diferente, con halógeno, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxilo, oxo, amino, monoalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino y dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, y

R<sup>2</sup> representa fenilo,

estando el fenilo sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, siendo los sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, trifluorometiltio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

20 en los que

alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) a su vez pueden estar de mono a trisustituidos, de manera igual o diferente, con radicales seleccionados de entre la serie que comprende halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y heterociclilo de 4 a 7 miembros,

25 pudiendo estar los radicales cicloalquilo y heterociclilo mencionados en último lugar, a su vez, en cada caso hasta trisustituidos, de manera igual o diferente, con halógeno, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxilo, oxo, amino, monoalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino y dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino,

o una de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque

R<sup>1</sup> representa fenilo,

30 estando el fenilo sustituido con de 1 a 2 sustituyentes, siendo los sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, trifluorometiltio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y

R<sup>2</sup> representa fenilo,

35 estando el fenilo sustituido con de 1 a 2 sustituyentes, siendo los sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxilo, trifluorometiltio, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

en los que

40 alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a su vez, puede estar de mono a trisustituido, de manera igual o diferente, con radicales seleccionados de entre la serie que comprende halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), amino, monoalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y heterociclilo de 4 a 7 miembros,

pudiendo estar los radicales cicloalquilo y heterociclilo mencionados en último lugar, a su vez, en cada caso hasta trisustituidos, de manera igual o diferente, con halógeno, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometilo, hidroxilo,

alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), trifluorometoxilo, oxo, amino, monoalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino y dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, o una de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque

R<sup>1</sup> representa fenilo,

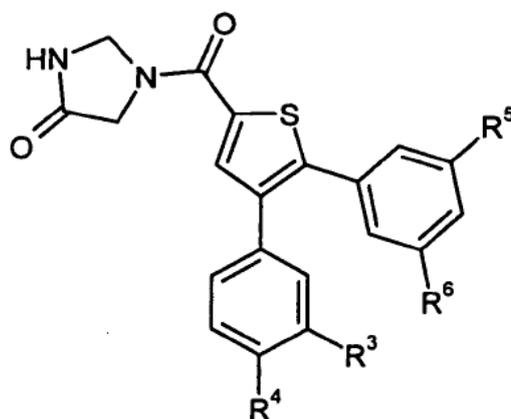
5 estando el fenilo sustituido con de 1 a 2 sustituyentes, siendo los sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo constituido por halógeno, ciano, trifluorometilo, metilo y metoxilo, y

R<sup>2</sup> representa fenilo,

10 estando el fenilo sustituido con de 1 a 2 sustituyentes, siendo los sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo constituido por halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo, metilo y alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

o una de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

4. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque corresponde a la fórmula,



(Ia),

en la que

15 R<sup>3</sup> representa halógeno o ciano,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno o halógeno,

R<sup>5</sup> representa halógeno, ciano o trifluorometilo, y

R<sup>6</sup> representa hidrógeno o halógeno,

o una de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

20 5. Compuesto según la reivindicación 4, caracterizado porque

R<sup>3</sup> representa flúor, cloro o ciano,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, cloro o flúor,

R<sup>5</sup> representa flúor, cloro o ciano, y

R<sup>6</sup> representa hidrógeno, cloro o flúor,

25 o una de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

6. Compuesto según la reivindicación 4 ó 5, caracterizado porque

R<sup>3</sup> representa cloro o ciano,

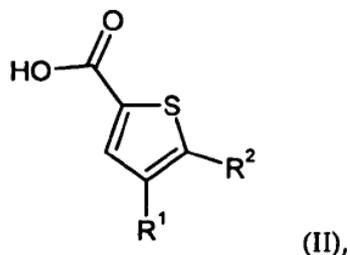
R<sup>4</sup> representa hidrógeno o flúor,

R<sup>5</sup> representa cloro o ciano, y

R<sup>6</sup> representa hidrógeno o flúor,

o una de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

7. Procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula



5

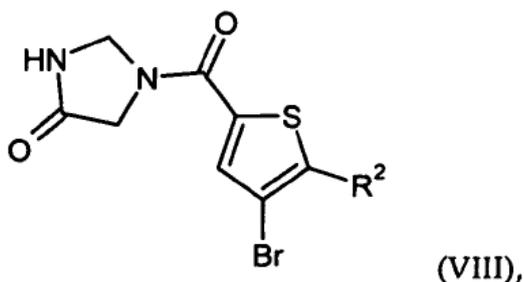
en la que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> presentan el significado indicado en la reivindicación 1,

con imidazolidin-4-ona o una sal de imidazolidin-4-ona.

8. Procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula

10



en la que

R<sup>2</sup> presenta el significado indicado en la reivindicación 1,

en condiciones de acoplamiento de Suzuki con un compuesto de fórmula

15

R<sup>1</sup>-Q (V),

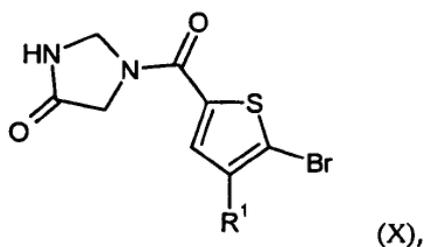
en la que

R<sup>1</sup> presenta el significado indicado en la reivindicación 1 y

Q representa -B(OH)<sub>2</sub>, un éster del ácido borónico, preferentemente éster pinacólico del ácido borónico, o -BF<sub>3</sub><sup>-</sup> K<sup>+</sup>.

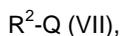
9. Procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula

20



en la que

R<sup>1</sup> presenta el significado indicado en la reivindicación 1,  
en condiciones de acoplamiento de Suzuki con un compuesto de fórmula



en la que

5 R<sup>2</sup> presenta el significado indicado en la reivindicación 1 y

Q representa -B(OH)<sub>2</sub>, un éster del ácido borónico, preferentemente éster pinacólico del ácido borónico, o -BF<sub>3</sub><sup>-</sup> K<sup>+</sup>.

10. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

10 11. Utilización de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6 para la producción de un fármaco destinado al tratamiento y/o a la profilaxis de enfermedades.

12. Utilización de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6 para la producción de un fármaco destinado al tratamiento y/o a la profilaxis de enfermedades retrovirales.

13. Utilización según la reivindicación 12, caracterizada porque la enfermedad retroviral es una infección por el virus VIH.

15 14. Fármaco que contiene al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6, en combinación con al menos un principio activo adicional.

15. Fármaco que contiene al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6, en combinación con un excipiente farmacéuticamente adecuado inerte, no tóxico.

16. Fármaco según la reivindicación 14 ó 15 destinado al tratamiento y/o a la profilaxis de enfermedades retrovirales.

20 17. Fármaco según la reivindicación 16, caracterizado porque la enfermedad retroviral es una infección por el virus VIH.