

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 857**

51 Int. Cl.:

C07D 253/06 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2005** **E 05772015 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013** **EP 1797050**

54 Título: **Derivados de 1,2,4-triazin-6-ona inhibidores de VIH**

30 Prioridad:

10.08.2004 EP 04103858

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.02.2014

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE

72 Inventor/es:

HOORNAERT, GEORGES J. C.;
KILONDA, AMURI;
HEERES, JAN;
LEWI, PAULUS JOANNES;
DE JONGE, MARC RENÉ;
DAEYAERT, FREDERIK F. D.;
VINKERS, HENDRIK MAARTEN;
KOYMANS, LUCIEN MARIA H. y
JANSSEN, PAUL ADRIAAN JAN

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 442 857 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).

5 La presente invención se refiere a derivados de 1,2,4-triazin-6-ona que tienen propiedades inhibitoras de la replicación del VIH (virus de inmunodeficiencia humana). La invención se refiere además a procedimientos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los comprenden. La invención también se refiere al uso de dichos compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de infección por VIH.

15 El documento WO 02/078708 divulga derivados de pirazinona inhibidores de VIH.

20 Los compuestos de la invención son altamente activos en la inhibición de la replicación del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), y en particular son altamente activos en la inhibición de la replicación de cepas mutantes, en particular cepas de VIH resistentes a fármacos o multifármacos, es decir, cepas que se han vuelto resistentes a uno o más fármacos INNTI (fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa) conocidos en la técnica.

40 R¹ representa hidrógeno; arilo; formilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquilocarbonilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con R⁵; o alquilo C₁₋₆-alquilcarbonilo C₁₋₆ sustituido con alquilocarbonilo C₁₋₆,

45 cada R² independientemente representa hidrógeno; hidroxi; halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxi o -C(=O)R⁶, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxi o -C(=O)R⁶; alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxi o -C(=O)R⁶; cicloalquilo C₃₋₇; alquilo C₁₋₆; alquilo xicarbonilo C₁₋₆; alquilcarbonilo C₁₋₆; carboxilo; ciano; nitro; amino; mono- o di(alquilo C₁₋₆)amino; polihaloalquilo C₁₋₄; polihaloalquilo C₁₋₄; 50 polihaloalquilo C₁₋₄; -S(=O)_nR⁶; -NH-S(=O)_nR⁶; -C(=O)R⁶; -NHC(=O)H; -C(=O)NHNH₂; NHC(=O)R⁶; C(=NH)R⁶; o R⁷.

2

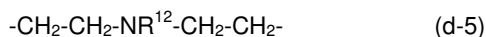
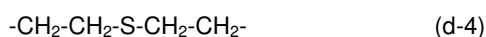
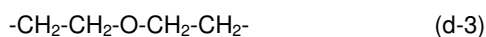
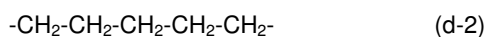
- alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆ o R⁷; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆ o R⁷; alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆ o R⁷; alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆ o R⁷; -C(=N-O-R⁸)-alquilo C₁₋₄; R⁷ o -X₃-R⁷;
- X₁ representa -NR¹-; -NH-NH-; -N=N-; -O-; -C(=O)-; -alcanodiilo C₁₋₄-; -CHOH-; -S-; -S(=O)_p-; -X₄-alcanodiilo C₁₋₄-; -alcanodiilo C₁₋₄-X₄-; o -alcanodiilo C₁₋₄-X₄-alcanodiilo C₁₋₄-;
- X₂ representa -NR¹-; -NH-NH-; -N=N-; -O-; -C(=O)-; -alcanodiilo C₁₋₄-; -CHOH-; -S-; -S(=O)_p-; -X₄-alcanodiilo C₁₋₄-; -alcanodiilo C₁₋₄-X₄-; o -alcanodiilo C₁₋₄-X₄-alcanodiilo C₁₋₄-;
- X₃ representa -NR¹-; -NH-NH-; -N=N-; -O-; -C(=O)-; -S-; -S(=O)_p-; -X_{4a}-alcanodiilo C₁₋₄-; -alcanodiilo C₁₋₄-X_{4b}-; -alcanodiilo C₁₋₄-X_{4a}-alcanodiilo C₁₋₄-; o -C(=N-OR⁸)-alcanodiilo C₁₋₄-;
- X₄ representa -NR¹-; -NH-NH-; -N=N-; -O-; -C(=O)-; -CHOH-; -S-; o -S(=O)_p-;
- X_{4a} representa -NR¹-; -NH-NH-; -N=N-; -C(=O)-; -S-; o -S(=O)_p-;
- X_{4b} representa -NH-NH-; -N=N-; -O-; -C(=O)-; -S-; o -S(=O)_p-;
- R³ representa ciano; aminocarbonilo; amino; halo; NHR¹³; NR¹³R¹⁴; -C(=O)-NHR¹³; -C(=O)-NR¹³R¹⁴; -C(=O)-R¹⁵; -CH=N-NH-C(=O)-R¹⁶; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆ o R⁷; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆ o R⁷; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆ o R⁷; alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆ o R⁷; alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆ o R⁷; -C(=N-O-R⁸)-alquilo C₁₋₄; R⁷ o -X₃-R⁷;
- cada R⁴ independientemente representa hidrógeno; hidroxilo; halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo o -C(=O)R⁶; alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo o -C(=O)R⁶; alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo o -C(=O)R⁶; cicloalquilo C₃₋₇; alquilo C₁₋₆; alquilocarbonilo C₁₋₆; alquilcarbonilo C₁₋₆; carboxilo; ciano; nitro; amino; mono-o di(alquil C₁₋₆)amino; polihaloalquilo C₁₋₄; polihaloalquilo C₁₋₄; -S(=O)_pR⁶; -NH-S(=O)_pR⁶; -C(=O)R⁶; -NHC(=O)H; -C(=O)NHNH₂; NHC(=O)R⁶; C(=NH)R⁶; o R⁷;
- R⁵ representa formilo, ciano, aminocarbonilo, mono-o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo, hidroxilo, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilocarbonilo C₁₋₆ o alquilcarbonilo C₁₋₆;
- R⁶ representa alquilo C₁₋₄, amino, mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino o polihaloalquilo C₁₋₄;
- R⁷ representa carbociclo saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico; un carbociclo parcialmente saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico; un carbociclo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico; un heterociclo saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico; un heterociclo parcialmente saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico; o un heterociclo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico; en el que cada uno de dichos sistemas de anillo carbocíclico o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido, siempre que sea posible, con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, mono o di(alquil C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₆, alquilocarbonilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, aminocarbonilo, -CH(=N-O-R⁸), R^{7a}, -X₃-R^{7a} o R^{7a}-alcanodiilo C₁₋₄-;
- R^{7a} representa un carbociclo saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico; un carbociclo parcialmente saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico; un carbociclo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico; un heterociclo saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico; un carbociclo parcialmente saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico; o un heterociclo

aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico; en el que cada uno de dichos sistemas de anillo carbocíclico o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C₁₋₆, hidroalquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, mono o di(alquil C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₆, alquiloalcoxycarbonilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, aminocarbonilo, -CH(=N-O-R⁸);

R⁸ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con arilo, o arilo;

10 R⁹ y R¹⁰ cada uno independientemente representa hidrógeno; hidroxi; alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquiloxicarbonilo C₁₋₆; amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo; -CH(=NR¹¹) o R⁷, en el que cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆ mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente y cada uno individualmente sustituidos con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionados de hidroxi, alquiloxi C₁₋₆, hidroxialquiloxi C₁₋₆, carboxilo, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, ciano, amino, imino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, polihalometilo, polihalometiloxi, polihalometiltio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶, o R⁷; o

R⁹ y R¹⁰ pueden tomarse conjuntamente para formar un radical bivalente de fórmula



20 R¹¹ representa ciano; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄, ciano, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino o aminocarbonilo; alquilcarbonilo C₁₋₄; alquiloxicarbonilo C₁₋₄; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo;

R¹² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

25 R¹³ y R¹⁴ cada uno independientemente representan alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo o mono-o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo, alqueniil C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo o mono-o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo, alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo o mono-o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo;

30 R¹⁵ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo o mono-o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo;

R¹⁶ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo o mono-o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo, o R⁷:

35 p e s 1 o 2:

40 arilo representa fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, mono o di(alquil C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquiloxi C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquiloxi C₁₋₆, aminocarbonilo, R⁷ o -X₃-R⁷.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I-1-1) o (I-2-1), un *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o una forma estereoquímicamente isómera de la misma, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de infección por VIH, en particular para el tratamiento de infección por VIH.

A continuación en el presente documento, los compuestos anteriores de fórmula (I-1-1) o (I-2-1), o cualquier subgrupo de los mismos, a veces estará indicado de forma abreviada como "compuesto de fórmula (I)".

50 Como se usa anteriormente en el presente documento y a continuación en el presente documento, alquilo C₁₋₄ como grupo o parte de un grupo define radicales de hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo; alquilo C₁₋₆ como grupo o parte de un grupo define radicales de hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como el grupo definido por alquilo C₁₋₄ y pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y similares; alquilo C₂₋₆ como grupo o parte de un grupo define radicales de hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono tales como etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y similares; alcanodifilo C₁₋₄ define radicales de

55

hidrocarburo bivalentes saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como metileno, 1,2-etanodiílo o 1,2-etilideno, 1,3-propanodiílo o 1,3-propilideno, 1,4-butanodiílo o 1,4-butilideno y similares; alcanodiílo C_{2-6} define radicales de hidrocarburo bivalentes saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono tales como 1,2-etanodiílo o 1,2-etilideno, 1,3-propanodiílo o 1,3-propilideno, 1,4-butanodiílo o 1,4-butilideno, 1,5-pentanodiílo o 1,5-pentilideno, 1,6-hexanodiílo o 1,6-hexilideno y similares; cicloalquilo C_{3-7} es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo; alqueno C_{2-6} define radicales de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono que contienen un doble enlace tales como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo y similares; alquino C_{2-6} define radicales de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono que contienen un triple enlace tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares; un carbociclo saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico representa un sistema de anillos que consiste en 1, 2 o 3 anillos, estando compuesto dicho sistema de anillos sólo de átomos de carbono y conteniendo dicho sistema de anillos sólo enlaces sencillos; un carbociclo parcialmente saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico representa un sistema de anillos que consiste en 1, 2 o 3 anillos, estando compuesto dicho sistema de anillos sólo de átomos de carbono y comprendiendo al menos un doble enlace a condición de que el sistema de anillos no sea un sistema de anillos aromáticos; un carbociclo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico representa un sistema de anillos aromáticos que consiste en 1, 2 o 3 anillos, estando compuesto dicho sistema de anillos sólo de átomos de carbono; el término aromático es bien conocido para un experto en la técnica y designa sistemas cíclicamente conjugados de $4n + 2$ electrones, esto es con 6, 10, 14 etc. π -electrones (regla de Hückel); un heterociclo saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico representa un sistema de anillos que consiste en 1, 2 o 3 anillos y que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, conteniendo dicho sistema de anillos sólo enlaces sencillos; heterociclo parcialmente saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico representa un sistema de anillos que consiste en 1, 2 o 3 anillos y que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, y al menos un doble enlace a condición de que el sistema de anillos no sea un sistema de anillos aromáticos; un heterociclo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico representa un sistema de anillos aromáticos que consiste en 1, 2 o 3 anillos y que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S.

Ejemplos particulares de carbociclos saturados monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[4,2,0]octanilo, ciclononanilo, ciclodecanilo, decahidronaftalenilo, tetradecahidroantraceno y similares.

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

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

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

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

Ejemplos particulares de heterociclos aromáticos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos son azetilo, oxetilidenilo, pirrolo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidino, pirazino, piridazino, triazino, pirano, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotieno, isobenzotieno, indolizino, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzopirazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purino, quinolino, isoquinolino, cinnolino, quinolizino, ftalazino, quinoxalino, quinazolino, naftiridino, pteridino, benzopirano, pirrolopiridilo, tienopiridilo, fuopiridilo, isotiazolopiridilo, tiazolopiridilo, isoxazolopiridilo, oxazolopiridilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo, pirrolopirazinilo, tienopirazinilo, fuopirazinilo, isotiazolopirazinilo, tiazolopirazinilo, isoxazolopirazinilo, oxazolopirazinilo, pirazolopirazinilo, imidazopirazinilo, pirrolopirimidino, tienopirimidino, fuopirimidino, isotiazolopirimidino, tiazolopirimidino, isoxazolopirimidino, oxazolopirimidino, pirazolopirimidino, imidazopirimidino, pirrolopiridazino, tienopiridazino, fuopiridazino, isotiazolopiridazino, tiazolopiridazino, isoxazolopiridazino, oxazolopiridazino, pirazolopiridazino, imidazopiridazino, oxadiazolopiridilo, tiadiazolopiridilo, triazolopiridilo, oxadiazolopirazinilo, tiadiazolopirazinilo, tiazolopirazinilo, oxadiazolopirimidino, tiadiazolopirimidino, tiazolopirimidino, isoxazolopirimidino, oxazolopirimidino, pirazolopirimidino, imidazopirimidino, pirrolopiridazino, tienopiridazino, fuopiridazino, isotiazolopiridazino, tiazolopiridazino, isoxazolopiridazino, oxazolopiridazino, pirazolopiridazino, imidazopiridazino, oxadiazolotriazinilo, tiadiazolotriazinilo, tiazolotriazinilo, isoxazolotriazinilo, oxazolotriazinilo, pirazolotriazinilo, imidazolotriazinilo, oxadiazolotriazinilo, tiadiazolotriazinilo, tiazolotriazinilo, carbazolilo, acridino, fenazino, fenotiazino, fenoxazino y similares.

Como se usa anteriormente en el presente documento, el término (=O) forma un resto carbonilo cuando se une a un átomo de carbono, un resto sulfoxido cuando se une a un átomo de azufre y un resto sulfonilo cuando dos de dichos términos se unen a un átomo de azufre.

El término halo es genérico para flúor, cloro, bromo y yodo. Como se usa en lo que antecede y a continuación en el presente documento, polihalometoilo como grupo o parte de un grupo se define como metilo mono- o polihalosustituido, en particular metilo con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, difluorometilo o trifluorometilo; polihaloalquilo C₁₋₄ o polihaloalquilo C₁₋₆ como grupo o parte de un grupo se define como alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆ mono- o polihalosustituido, por ejemplo, los grupos definidos en halometilo, 1,1-difluoro-etilo y similares. En el caso en el que más de un átomo de halógeno se una a un grupo alquilo dentro de la definición de polihalometoilo, polihaloalquilo C₁₋₄ o polihaloalquilo C₁₋₆, pueden ser iguales o diferentes.

El término heterociclo en la definición de R⁷ o R^{7a} quiere decir que incluye todas las formas isómeras posibles de los heterociclos, por ejemplo, pirrolilo comprende 1H-pirrolilo y 2H-pirrolilo.

El carbociclo o heterociclo en la definición de R⁷ o R^{7a} puede estar unido al resto de la molécula de fórmula (I) por medio de cualquier carbono o heteroátomo de anillo según sea apropiado, si no se especifica de otro modo. Por tanto, por ejemplo, cuando el heterociclo es imidazolilo, puede ser 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo y similares, o cuando el carbociclo es naftalenilo, puede ser 1-naftalenilo, 2-naftalenilo y similares.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R⁷, R⁶) tiene lugar más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

Las líneas dibujadas de los sustituyentes en los sistemas de anillos indican que el enlace puede estar unido a cualquiera de los átomos de anillo adecuados.

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

Las sales de adición farmacéuticamente aceptables como se menciona anteriormente en el presente documento están destinadas a comprender las formas de sales de adición de ácido no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) pueden formar. Esto último se puede obtener convenientemente tratando la forma de base con dichos ácidos apropiados como ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos halohídricos, por ejemplo, clorhídrico, bromhídrico y similares; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxipropanoico, 2-oxopropanoico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico y similares. A la inversa, la forma de sal se puede convertir por tratamiento alcalino en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen protones ácidos se pueden convertir en sus formas de sales de adición de amina o metálicas no tóxicas terapéuticamente activas por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sales de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo, aminas aromáticas y alifáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, las sales de benzatrina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

A la inversa, la forma de sal se puede convertir por tratamiento con ácido en la forma de ácido libre.

El término sal de adición también comprende los hidratos y formas de adición de disolvente que los compuestos de fórmula (I) pueden formar. Ejemplos de dichas formas son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

Las formas N-óxido de los presentes compuestos pretenden comprender los compuestos de fórmula (I) en la que uno o varios átomos de nitrógeno terciarios se oxidan al denominado N-óxido.

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

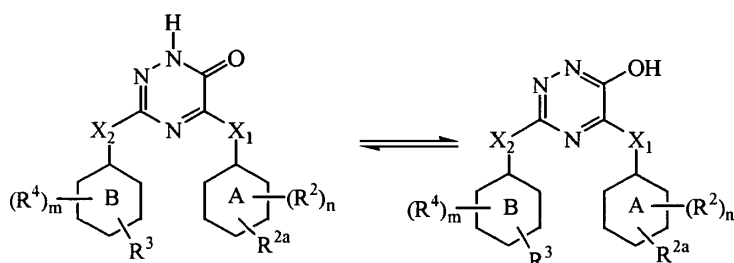
El término "formas estereoquímicamente isómeras" como se usa anteriormente en el presente documento define todas las formas estereoisómeras posibles que los compuestos de fórmula (I), y sus N-óxidos, sales de adición o derivados fisiológicamente funcionales pueden poseer. A menos que se mencione o se indique de otro modo, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isómeras posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica así como cada una de las

formas isómeras individuales de fórmula (I) y sus sales de *N*-óxidos, solvatos sustancialmente libres, es decir, asociados con menos de un 10 %, preferentemente menos de un 5 %, en particular menos de un 2 % y lo más preferentemente menos de un 1 % de los otros isómeros. Por tanto, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (E), esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (Z).

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

Las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de fórmula (I) están destinadas obviamente a estar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

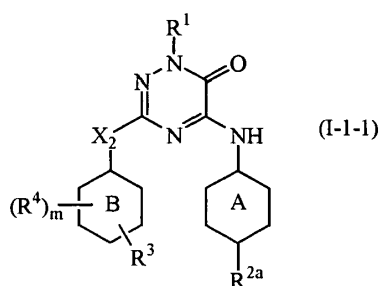
Algunos de los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en su forma tautómera. Dichas formas, aunque no se indique explícitamente en la fórmula anterior, se pretende que estén incluidas dentro del ámbito de la presente invención. Por tanto, la presente invención incluye los compuestos de fórmula (I-1-1) o (I-2-1) de los siguientes compuestos más generalmente indicados



Siempre que se use a continuación en el presente documento, el término "compuestos de fórmula (I)" o cualquier subgrupo del mismo, tal como "los compuestos de fórmula (I-1-1), (I-1-2), (I-1-3), (I-2-1), (I-2-2) o (I-2-3)", se pretende que también incluya sus formas de *N*-óxidos, sus sales y sus formas estereoquímicamente isómeras. De especial interés son los compuestos de fórmula (I) que son estereoquímicamente puros.

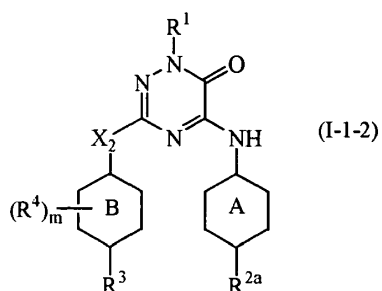
Siempre que se use anteriormente o a continuación en el presente documento, esos sustituyentes se pueden seleccionar cada uno independientemente de una lista de numerosas definiciones, tal como por ejemplo, para R⁹ y R¹⁰, se desean todas las posibles combinaciones que sean químicamente posibles o que den lugar a moléculas químicamente estables.

Un modo de realización interesante de la presente invención, son los compuestos de fórmula (I) que tienen la siguiente fórmula



un *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o una forma estereoquímicamente isómera de la misma, en la que R¹, R^{2a}, R³, R⁴, m, X₂, anillo A y anillo B son como se definen anteriormente en el presente documento.

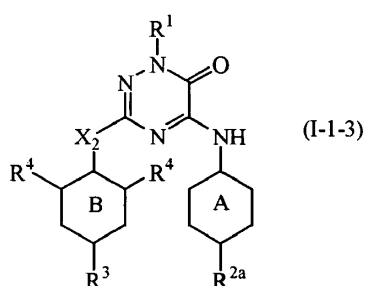
Otro modo de realización interesante de la presente invención, son los compuestos de fórmula (I) que tienen la siguiente fórmula



un *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o una forma estereoquímicamente isómera de la misma, en la que R^1 , R^{2a} , R^3 , R^4 , m , X_2 , anillo A y anillo B son como se definen anteriormente en el presente documento.

5

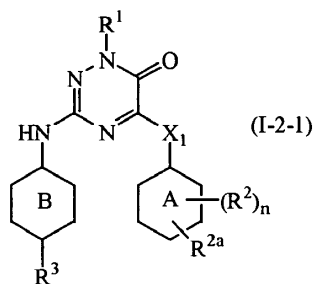
Otro modo de realización interesante de la presente invención, son los compuestos de fórmula (I) que tienen la siguiente fórmula



10

un *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o una forma estereoquímicamente isómera de la misma, en la que R^1 , R^{2a} , R^3 , R^4 , X_2 , anillo A y anillo B son como se define anteriormente en el presente documento con la condición de que R^4 sea distinto de hidrógeno.

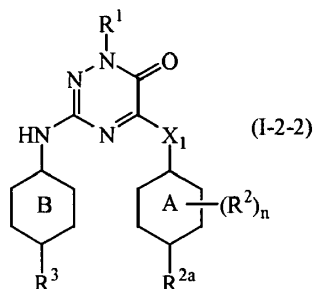
15 Otro modo de realización interesante de la presente invención, son los compuestos de fórmula (I) que tienen la siguiente fórmula



20 un *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o una forma estereoquímicamente isómera de la misma, en la que R^1 , R^{2a} , R^2 , R^3 , X_1 , n , anillo A y anillo B son como se definen anteriormente en el presente documento.

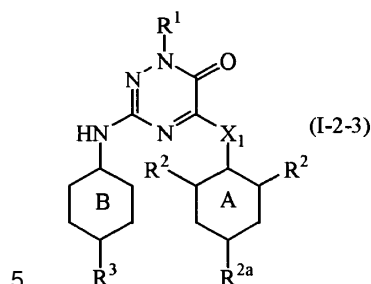
Otro modo de realización interesante de la presente invención, son los compuestos de fórmula (I) que tienen la siguiente fórmula

25



un *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o una forma estereoquímicamente isómera de la misma, en la que R^1 , R^{2a} , R^2 , R^3 , X_1 , n , anillo A y anillo B son como se definen anteriormente en el presente documento.

Otro modo de realización interesante de la presente invención, son los compuestos de fórmula (I) que tienen la siguiente fórmula



un *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o una forma estereoquímicamente isómera de la misma, en la que R^1 , R^{2a} , R^2 , R^3 , X_1 , anillo A y anillo B son como se define anteriormente en el presente documento con la condición de que R^2 sea distinto de hidrógeno.

Otro modo de realización interesante de la presente invención, son los compuestos de fórmula (I-1-1), (I-1-2), (I-1-3).

Otro modo de realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I-1-1), (I-1-2), (I-1-3), (I-2-1), (I-2-2), (I-2-3) en la que, siempre que los sustituyentes estén presentes:

el anillo A representa fenilo;

el anillo B representa fenilo;

n es 1, 2, 3 o 4;

m es 1, 2, 3 o 4;

R^1 representa hidrógeno; arilo; formilo; alquilcarbonilo C_{1-6} ; alquiloxicarbonilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con R^5 ; o alquilo C_{1-6} alquilcarbonilo C_{1-6} sustituido con alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} ;

cada R^2 independientemente representa hidrógeno; hidroxilo; halo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo o $-C(=O)R^6$; alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo o $-C(=O)R^6$; alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo o $-C(=O)R^6$; cicloalquilo C_{3-7} ; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} ; alquilcarbonilo C_{1-6} ; carboxilo; ciano; nitro; amino; mono- o di(alquilo C_{1-6})amino; polihaloalquilo C_{1-4} ; polihaloalquilo C_{1-4} ; polihaloalquilo C_{1-4} ; $-S(=O)_pR^6$; $-NH-S(=O)_pR^6$; $-C(=O)R^6$; $-NHC(=O)H$; $-C(=O)NHNH_2$; $NHC(=O)R^6$; $C(=NH)R^6$;

R^{2a} representa ciano; aminocarbonilo; amino; halo; NHR^{13} ; $NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-NHR^{13}$; $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-R^{15}$; $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-alquilo C_{1-6}$, $-C(=O)-O-alquilo C_{1-6}$, $-C(=O)-polihaloalquilo C_{1-6}$ o $-C(=O)-O-polihaloalquilo C_{1-6}$; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-alquilo C_{1-6}$, $-C(=O)-O-alquilo C_{1-6}$, $-C(=O)-polihaloalquilo C_{1-6}$ o $-C(=O)-O-polihaloalquilo C_{1-6}$; C_{1-6} alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-alquilo C_{1-6}$, $-C(=O)-O-alquilo C_{1-6}$, $-C(=O)-polihaloalquilo C_{1-6}$ o $-C(=O)-O-polihaloalquilo C_{1-6}$; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-alquilo C_{1-6}$, $-C(=O)-O-alquilo C_{1-6}$, $-C(=O)-polihaloalquilo C_{1-6}$ o $-C(=O)-O-polihaloalquilo C_{1-6}$; alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-alquilo C_{1-6}$, $-C(=O)-O-alquilo C_{1-6}$, $-C(=O)-polihaloalquilo C_{1-6}$ o $-C(=O)-O-polihaloalquilo C_{1-6}$; alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-alquilo C_{1-6}$, $-C(=O)-O-alquilo C_{1-6}$, $-C(=O)-polihaloalquilo C_{1-6}$ o $-C(=O)-O-polihaloalquilo C_{1-6}$; o $-C(=N-O-R^8)-alquilo C_{1-4}$;

X_1 representa $-NR^1$; $-NH-NH$; $-N=N$; $-O$; $-C(=O)$; $-alcanodifilo C_{1-4}$; $-CHOH$; $-S$; $-S(=O)_p$; $-X_4-alcanodifilo C_{1-4}$; $-alcanodifilo C_{1-4}-X_4$; o $-alcanodifilo C_{1-4}-X_4-alcanodifilo C_{1-4}$;

X_2 representa $-NR^1$; $-NH-NH$; $-N=N$; $-O$; $-C(=O)$; $-alcanodifilo C_{1-4}$; $-CHOH$; $-S$; $-S(=O)_p$; $-X_4-alcanodifilo C_{1-4}$; $-alcanodifilo C_{1-4}-X_4$; o $-alcanodifilo C_{1-4}-X_4-alcanodifilo C_{1-4}$;

X_4 representa $-NR^1$; $-NH-NH$; $-N=N$; $-O$; $-C(=O)$; $-CHOH$; $-S$; o $-S(=O)_p$;

R^3 representa ciano; aminocarbonilo; amino; halo; NHR^{13} ; $NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-NHR^{13}$; $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-R^{15}$; $-CH=N$;

NH-C(=O)-R¹⁶; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆ o -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆ o -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆; C₁₋₆alquiloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆ o -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆ o -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆ o -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆ o -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆; o -C(=N-O-R⁸)-alquilo C₁₋₄;

cada R⁴ independientemente representa hidrógeno; hidroxilo; halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo o -C(=O)R⁶; alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo o -C(=O)R⁶; alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo o -C(=O)R⁶; cicloalquilo C₃₋₇; alquilo C₁₋₆; alquiloalquilo C₁₋₆; alquiloalquilo C₁₋₆; carboxilo; ciano; nitro; amino; mono- o di(alquilo C₁₋₆)amino; polihaloalquilo C₁₋₄; polihaloalquilo C₁₋₄; polihaloalquilo C₁₋₄; -S(=O)_pR⁶; -NH-S(=O)_pR⁶; -C(=O)R⁶; -NHC(=O)H; -C(=O)NHNH₂; NHC(=O)R⁶; C(=NH)R⁶;

R⁵ representa formilo, ciano, aminocarbonilo, mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo, hidroxilo, alquiloalquilo C₁₋₆, alquiloalquilo C₁₋₆ o alquiloalquilo C₁₋₆;

R⁶ representa alquilo C₁₋₄, amino, mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino o polihaloalquilo C₁₋₄;

R⁸ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo o arilalquilo C₁₋₄;

R⁹ y R¹⁰ cada uno independientemente representa hidrógeno; hidroxilo; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆; alquiloalquilo C₁₋₆; alquiloalquilo C₁₋₆; amino; mono- o di(alquilo C₁₋₆)amino; mono- o di(alquilo C₁₋₆)aminocarbonilo; -CH(=NR¹¹), en la que cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆ mencionados anteriormente puede estar opcionalmente y cada uno individualmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, carboxilo, alquiloalquilo C₁₋₆, ciano, amino, imino, mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino, polihaloalquilo C₁₋₄, polihaloalquilo C₁₋₄, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶;

R¹¹ representa ciano; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, ciano, amino, mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino o aminocarbonilo; alquiloalquilo C₁₋₄; alquiloalquilo C₁₋₄; aminocarbonilo; mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo;

R¹² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹³ y R¹⁴ cada uno independientemente representan alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo o mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo o mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo o mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo; en particular alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo;

R¹⁵ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo o mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo; en particular alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo;

R¹⁶ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo o mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo, o R⁷; en particular alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo, o R⁷;

p es 1 o 2;

arilo representa fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, mono o di(alquilo C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, alquiloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₆, alquiloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, aminocarbonilo.

Otro modo de realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I-1-1), (I-1-2), (I-1-3), (I-2-1), (I-2-2), (I-2-3) en la que, siempre que los sustituyentes estén presentes:

el anillo A representa fenilo;

el anillo B representa fenilo:

n es 1, 2, 3 o 4;

5 m es 1, 2, 3 o 4:

R¹ representa hidrógeno; formilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquilocarbonilo C₁₋₆; o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con R⁵.

10 cada R² independientemente representa hidrógeno; hidroxi; halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxi o -C(=O)R⁶; alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxi o -C(=O)R⁶; cicloalquilo C₃₋₇; alquilo C₁₋₆; alquilo carbonilo C₁₋₆; alquilo carbonilo C₁₋₆; carboxilo; ciano; nitro; amino; mono- o di(alquilo C₁₋₆)amino; polihaloalquilo C₁₋₄; polihaloalquilo C₁₋₄; polihaloalquilo C₁₋₄; o -C(=O)R⁶;

15 R^{2a} representa ciano; aminocarbonilo; amino; halo; NHR¹³; NR¹³R¹⁴; -C(=O)-NHR¹³; -C(=O)-NR¹³R¹⁴; -C(=O)-R¹⁵; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆ o -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆ o -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆; C₁₋₆alquiloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆ o -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆ o -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆;

X₁ representa -NR¹-; -NH-NH-; -N=N-; -O-; -C(=O)-; -alcanodiílo C₁₋₄-; -CHOH-; -S-; -S(=O)_p-; -X₄-alcanodiílo C₁₋₄-; -alcanodiílo C₁₋₄-X₄-; o -alcanodiílo C₁₋₄-X₄-alcanodiílo C₁₋₄-;

X₂ representa -NR¹-; -NH-NH-; -N=N-; -O-; -C(=O)-; -alcanodiílo C₁₋₄-; -CHOH-; -S-; -S(=O)_p-; -X₄-alcanodiílo C₁₋₄-; -alcanodiílo C₁₋₄-X₄-; o -alcanodiílo C₁₋₄-X₄-alcanodiílo C₁₋₄-;

X₄ representa -NR¹-; -NH-NH-; -N=N-; -O-; -C(=O)-; -CHOH-; -S-; -S(=O)_p-;

R³ representa ciano; aminocarbonilo; amino; halo; NHR¹³; NR¹³R¹⁴; -C(=O)-NHR¹³; -C(=O)-NR¹³R¹⁴; -C(=O)-R¹⁵; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆ o -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆ o -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆; C₁₋₆alquiloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆ o -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆ o -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆;

50 cada R⁴ independientemente representa hidrógeno; hidroxi; halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxi o -C(=O)R⁵; alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxi o -C(=O)R⁶; cicloalquilo C₃₋₇; alquilo C₁₋₆; alquilo carbonilo C₁₋₆; alquilo carbonilo C₁₋₆; carboxilo; ciano; nitro; amino; mono- o di(alquilo C₁₋₆)amino; polihaloalquilo C₁₋₄; polihaloalquilo C₁₋₄; polihaloalquilo C₁₋₄; o -C(=O)R⁶;

55 R⁵ representa formilo, ciano, aminocarbonilo, mono-o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo, hidroxil, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆ o alquilcarbonilo C₁₋₆;

R⁶ representa alquilo C₁₋₄, amino, mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino o polihaloalquilo C₁₋₄;

R⁸ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁹ y R¹⁰ cada uno independientemente representa hidrógeno; hidroxi; alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquilocarbonilo C₁₋₆; amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo; o -CH(=NR¹¹), en la que cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆ mencionados anteriormente puede estar opcionalmente y cada uno individualmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de hidroxi, alquiloxi C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, carboxilo, alquilocarbonilo C₁₋₆, ciano, amino, imino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, polihalometilo, polihalometiloxi, polihalometiltio o -C(=O)R⁶:

R¹¹ representa ciano; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄, ciano, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino o aminocarbonilo; alquilcarbonilo C₁₋₄; alquiloxicarbonilo C₁₋₄; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo;

5 R¹² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹³ y R¹⁴ cada uno independientemente representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo, o alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo;

10 R¹⁵ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo;

R¹⁶ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo;

p es 1 o 2;

15 arilo representa fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, mono o di(alquil C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquiloxi C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquiloxi C₁₋₆, aminocarbonilo.

20 Otro modo de realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I-1-1), (I-1-2), (I-1-3), (I-2-1), (I-2-2), (I-2-3) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en el presente documento como modo de realización interesante, en la que, siempre que los sustituyentes estén presentes:

25 R² representa hidrógeno; y

R^{2a} representa ciano; aminocarbonilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo; alquenilo C₂₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo; o alquinilo C₂₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo; en particular ciano; aminocarbonilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo; alquenilo C₂₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo.

30 Otro modo de realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I-1-1), (I-1-2), (I-1-3), (I-2-1), (I-2-2), (I-2-3) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en el presente documento como modo de realización interesante, en la que, siempre que los sustituyentes estén presentes:

35 R⁴ representa hidrógeno; y

R³ representa ciano; aminocarbonilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo; alquenilo C₂₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo; o alquinilo C₂₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo; en particular ciano; aminocarbonilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo; alquenilo C₂₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo.

40 Otro modo de realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I-1-1), (I-1-2), (I-1-3), (I-2-1), (I-2-2), (I-2-3) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en el presente documento como modo de realización interesante, en la que, siempre que los sustituyentes estén presentes,

45 n es 1 o 2;

R² representa halo; alquilo C₁₋₆; o alquiloxi C₁₋₆; y

50 R^{2a} representa ciano; aminocarbonilo; amino; halo; NHR¹³; NR¹³R¹⁴; -C(=O)-NHR¹³; -C(=O)-NR¹³R¹⁴; -C(=O)-R¹⁵; -CH=N-NH-C(=O)-R¹⁶; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆ o R⁷; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆ o R⁷; alquiloxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆ o R⁷; alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆ o R⁷; alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆ o R⁷; en particular R^{2a} representa ciano; aminocarbonilo; amino; halo; NHR¹³, NR¹³R¹⁴, -C(=O)-NHR¹³, -C(=O)-NR¹³R¹⁴; -C(=O)-R¹⁵; -CH=N-NH-C(=O)-R¹⁶; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆ o -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-

O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆ o -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆ o -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆ o -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆; alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆ o -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆; más en particular R^{2a} representa ciano; aminocarbonilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo; alqueno C₂₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo; o alquino C₂₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo; aún más en particular R^{2a} representa ciano; aminocarbonilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo; alqueno C₂₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo.

Otro modo de realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I-1-1), (I-1-2), (I-1-3), (I-2-1), (I-2-2), (I-2-3) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en el presente documento como modo de realización interesante, en la que, siempre que los sustituyentes estén presentes:

m es 1 o 2;

R⁴ representa halo; alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆; y

R³ representa ciano; aminocarbonilo; amino; halo; NHR¹³; NR¹³R¹⁴; -C(=O)-NHR¹³; -C(=O)-NR¹³R¹⁴; -C(=O)-R¹⁵; -CH=N-NH-C(=O)-R¹⁶; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆ o R⁷; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆ o R⁷; alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆ o R⁷; alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆ o R⁷; alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆ o R⁷; en particular R³ representa ciano; aminocarbonilo; amino; halo; NHR¹³; NR¹³R¹⁴; -C(=O)-NHR¹³; -C(=O)-NR¹³R¹⁴; -C(=O)-R¹⁵; -CH=N-NH-C(=O)-R¹⁶; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆ o -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆ o -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆ o -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆ o -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆; más en particular R³ representa ciano; aminocarbonilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo; alqueno C₂₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo; o alquino C₂₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo; aún más en particular R³ representa ciano; aminocarbonilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo; alqueno C₂₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo.

Otro modo de realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I-1-1), (I-1-2), (I-1-3), (I-2-1), (I-2-2), (I-2-3) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en el presente documento como modo de realización interesante, en la que, siempre que los sustituyentes estén presentes:

R² representa hidrógeno;

R^{2a} representa ciano; aminocarbonilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo; alqueno C₂₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo; o alquino C₂₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo; en particular ciano; aminocarbonilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo; alqueno C₂₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo.

m es 1 o 2;

R⁴ representa halo; alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆; y

R³ representa ciano; aminocarbonilo; amino; halo; NHR¹³; NR¹³R¹⁴; -C(=O)-NHR¹³; -C(=O)-NR¹³R¹⁴; -C(=O)-R¹⁵; -CH=N-NH-C(=O)-R¹⁶; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente

aminocarbonilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo; alqueno C₂₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo; o alqueno C₂₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo; en especial ciano; aminocarbonilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo; alqueno C₂₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo;

5 R⁴ representa hidrógeno; y

R³ representa ciano; aminocarbonilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo; alqueno C₂₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo; o alqueno C₂₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo; en particular ciano; aminocarbonilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo; alqueno C₂₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo.

10 Otro modo de realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I-1-1), (I-1-2), (I-1-3), (I-2-1), (I-2-2), (I-2-3) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en el presente documento como modo de realización interesante, en la que, siempre que los sustituyentes estén presentes, al menos uno de R² o R⁴ es distinto de hidrógeno. En particular, cuando R² es distinto de hidrógeno entonces R⁴ es hidrógeno o cuando R⁴ es distinto de hidrógeno entonces R² es hidrógeno.

Otro modo de realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I-1-1), (I-1-2), (I-1-3), (I-2-1), (I-2-2), (I-2-3) o cualquier subgrupo de los mismos como se menciona anteriormente en el presente documento como modo de realización interesante, en la que, una o si es posible más de las siguientes condiciones se aplican:

20 a) m es 1, 2 o 3, en particular 2 o 3, más en particular 2, aún más en particular m es 2 y dichos dos sustituyentes R⁴ están situados en posición 2 y 6 (posición orto) con respecto al enlazador X₂;

b) m es 1 y R⁴ es hidrógeno; en particular m es 1, R⁴ es hidrógeno y R³ es ciano o aminocarbonilo;

25 c) X₁ es -NR¹-, -O-, -C(=O)-, alcanodifilo C₁₋₄-, -CHOH-, -S(=O)_p- o S; en particular -NR¹- O o S;

d) n es 1 y R² es hidrógeno; en particular n es 1, R² es hidrógeno y R^{2a} es ciano o aminocarbonilo;

30 f) n es 1, 2 o 3, en particular 2 o 3, más en particular 2, aún más en particular n es 2 y dichos dos sustituyentes R² están situados en la posición 2 y 6 (posición orto) con respecto al enlazador X₁;

g) n es 2 y R^{2a} es ciano; halo; aminocarbonilo; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo; o alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo; en particular ciano; aminocarbonilo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo; o alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo;

h) R^{2a} es ciano; aminocarbonilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo; o alqueno C₂₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo; en particular ciano;

40 i) m es 2 y R³ es ciano; halo; aminocarbonilo; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo; o alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo; en particular ciano; aminocarbonilo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo; o alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo.

45 Otro modo de realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I-1-1), (I-1-2), (I-1-3), (I-2-1), (I-2-2), (I-2-3) o cualquier subgrupo de las mismas como se menciona anteriormente en el presente documento como modo de realización interesante, en la que R¹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con R⁵; en particular R¹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano, aminocarbonilo o hidroxilo; más en particular R¹ es hidrógeno.

Otro modo de realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I-1-1), (I-1-2), (I-1-3), (I-2-1), (I-2-2), (I-2-3) o cualquier subgrupo de las mismas como se menciona anteriormente en el presente documento como modo de realización interesante, en la que R² representa hidrógeno; halo; alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆; en particular hidrógeno; halo o alquilo C₁₋₆.

Otro modo de realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I-1-1), (I-1-2), (I-1-3), (I-2-1), (I-2-2), (I-2-3) o cualquier subgrupo de las mismas como se menciona anteriormente en el presente documento como modo de realización interesante, en la que R^{2a} representa ciano; aminocarbonilo; halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo; alquilo C₁₋₆; o alqueno C₂₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo; en particular ciano; aminocarbonilo; halo; alquilo C₁₋₆; o alqueno C₂₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo; más en particular ciano; aminocarbonilo; alquilo C₁₋₆; o alqueno C₂₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo.

Otro modo de realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I-1-1), (I-1-2), (I-1-3), (I-2-1), (I-2-2), (I-2-3) o cualquier subgrupo de las mismas como se menciona anteriormente en el presente documento como modo de realización interesante, en la que R³ representa ciano; aminocarbonilo; halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente

sustituido con ciano o aminocarbonilo; alquilo C_{1-6} ; o alqueno C_{2-6} sustituido con ciano o aminocarbonilo; en particular ciano; aminocarbonilo; halo; alquilo C_{1-6} ; o alqueno C_{2-6} sustituido con ciano o aminocarbonilo; más en particular ciano; aminocarbonilo; alquilo C_{1-6} ; o alqueno C_{2-6} sustituido con ciano o aminocarbonilo.

5 Otro modo de realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I-1-1), (I-1-2), (I-1-3), (I-2-1), (I-2-2), (I-2-3) o cualquier subgrupo de las mismas como se menciona anteriormente en el presente documento como modo de realización interesante, en la que R^4 representa hidrógeno; halo; alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} ; en particular hidrógeno; halo o alquilo C_{1-6} .

10 Otro modo de realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I-1-1), (I-1-2), (I-1-3), (I-2-1), (I-2-2), (I-2-3) o cualquier subgrupo de las mismas como se menciona anteriormente en el presente documento como modo de realización interesante, en la que X_1 representa $-NR^1-$; $-O-$; $-S-$; o $-S(=O)_p-$; en particular $-NR^1-$; $-O-$; o $-S-$.

15 Otro modo de realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I-1-1), (I-1-2), (I-1-3), (I-2-1), (I-2-2), (I-2-3) o cualquier subgrupo de las mismas como se menciona anteriormente en el presente documento como modo de realización interesante, en la que X_2 representa $-NR^1-$; $-O-$; $-S-$; o $-S(=O)_p-$.

Otro modo de realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I-1-1), (I-1-2), (I-1-3), (I-2-1), (I-2-2), (I-2-3) o cualquier subgrupo de las mismas como se menciona anteriormente en el presente documento como modo de realización interesante, en la que R^5 representa ciano, aminocarbonilo o hidrógeno.

Otro modo de realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I-1-1), (I-1-2), (I-1-3), (I-2-1), (I-2-2), (I-2-3) o cualquier subgrupo de las mismas como se menciona anteriormente en el presente documento como modo de realización interesante, en la que p es 2.

25 Otro modo de realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I-1-1), (I-1-2), (I-1-3) o cualquier subgrupo de las mismas como se menciona anteriormente en el presente documento como modo de realización interesante, en la que R^3 es R^7 , $NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)R^{15}$, $-CH=N-NH-C(=O)R^{16}$, $-C(=O)NHR^{13}$, $-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-C(=N-OR^3)-$ alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-6} sustituido con ciano, alquilo C_{1-6} sustituido dos veces con ciano, alquilo C_{1-6} sustituido con NR^9R^{10} , alquilo C_{1-6} sustituido con hidrógeno y ciano, alquilo C_{1-6} sustituido con hidrógeno y R^7 , alquilo C_{1-6} sustituido con ciano, alquilo C_{1-6} sustituido con ciano, alqueno C_{2-6} sustituido con R^7 , alqueno C_{2-6} sustituido con ciano, alqueno C_{2-6} sustituido dos veces con ciano, alqueno C_{2-6} sustituido con ciano y R^7 , alqueno C_{2-6} sustituido con ciano y $-C(=O)-$ alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} sustituido con ciano y halo, alqueno C_{2-6} sustituido con $-C(=O)-NR^9R^{10}$, alqueno C_{2-6} sustituido con halo, alqueno C_{2-6} sustituido dos veces con halo o alqueno C_{2-6} sustituido con NR^9R^{10} ,

35 Otro modo de realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I-1-1), (I-1-2), (I-1-3), (I-2-1), (I-2-2), (I-2-3) o cualquier subgrupo de las mismas como se menciona anteriormente en el presente documento como modo de realización interesante, en la que:

40 el anillo A representa fenilo;

el anillo B representa fenilo;

n es 1, 2 o 3;

45 m es 1, 2 o 3;

R^1 representa hidrógeno; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con R^5 ; en particular hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano, aminocarbonilo o hidrógeno;

50 cada R^2 independientemente representa hidrógeno; halo; alquilo C_{1-6} ; o alquilo C_{1-6} ;

R^{2a} representa ciano; aminocarbonilo; halo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo; o alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo; en particular ciano; aminocarbonilo; alquilo C_{1-6} o alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo;

X_1 representa $-NR^1-$; $-O-$; $-S-$; o $-S(=O)_p-$; en particular $-NR^1-$; $-O-$; o $-S-$;

60 X_2 representa $-NR^1-$; $-O-$; $-S-$; o $-S(=O)_p-$;

R^3 representa ciano; aminocarbonilo; halo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo; o alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo;

65 cada R^4 independientemente representa hidrógeno; halo; alquilo C_{1-6} ; o alquilo C_{1-6} ;

p es 2.

Otro modo de realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de las mismas como se menciona anteriormente en el presente documento como modo de realización interesante, en la que n es 1 y R² es hidrógeno, R^{2a} es ciano, m es 2, y R³ es alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o alqueno C₂₋₆ sustituido con ciano, preferentemente cianoetilo o cianovinilo.

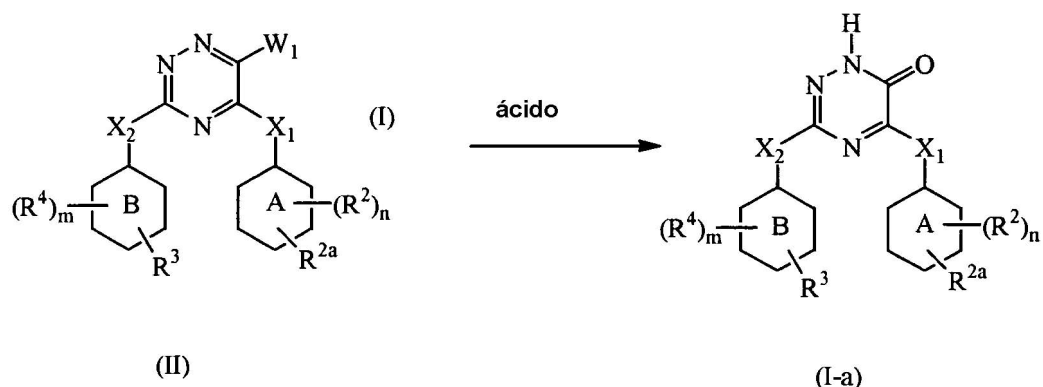
Otro modo de realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) en la que n es 2, R³ es ciano, m es 1 y R⁴ es hidrógeno, y R^{2a} es alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o alqueno C₂₋₆ sustituido con ciano, preferentemente cianoetilo o cianovinilo.

Otro modo de realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) en la que R^{2a} es alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o alqueno C₂₋₆ sustituido con ciano, preferentemente cianoetilo o cianovinilo, más preferentemente cianoetilo.

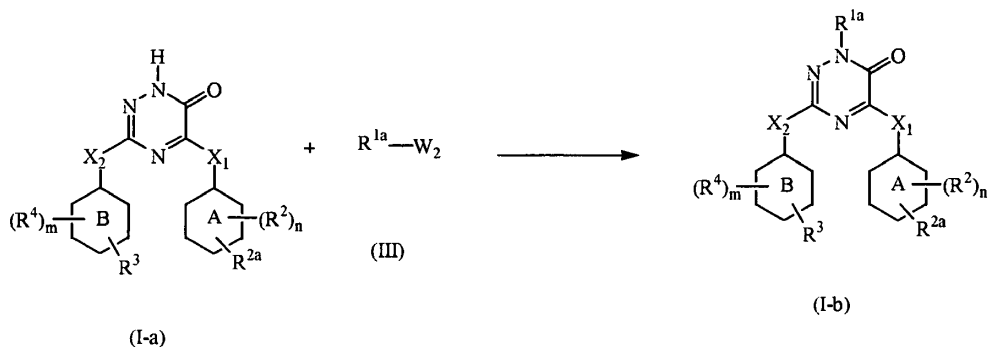
Otro modo de realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) en la que R³ es alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o alqueno C₂₋₆ sustituido con ciano, preferentemente cianoetilo o cianovinilo, más preferentemente cianoetilo.

Los compuestos preferentes de la presente invención son los compuestos 16, 17, 20, 21, 4, 23, 24, 10, 5, 11, 25, 1, 26, 27, 30, 31, 33, 8, 36, 37, 38, 39, 2, 40, 41, 42, 43, 14, 9, 15, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 53, 3, 56, 55, 62, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 77, 78, 67 (véase la tabla 1, a continuación en el presente documento), un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o una forma estereoquímicamente isómera de los mismos.

En general, los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa hidrógeno, estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-a), se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (II) en la que W₁ representa un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, halógeno, por ejemplo, cloro y similares, con un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido acético, opcionalmente en presencia de yoduro de sodio o agua.



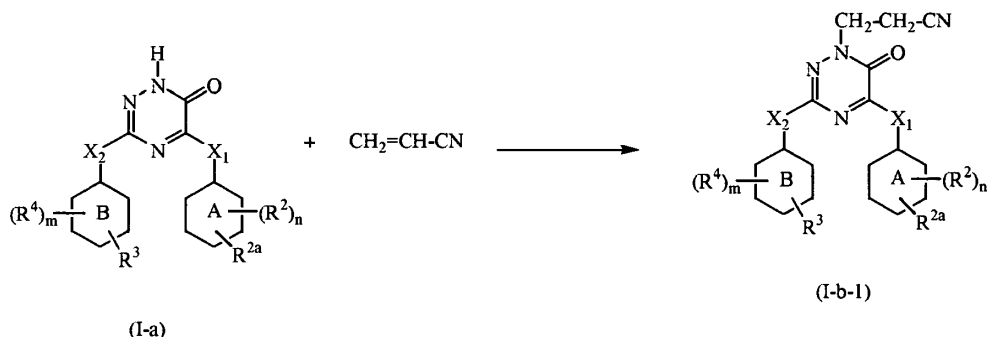
Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, estando representado dicho R¹ por la fórmula R^{1a} y estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-b), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I-a) con un intermedio de fórmula (III), en la que W₂ representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo, halo, por ejemplo, cloro, bromo y similares, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, hidruro de sodio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, tetrahidrofurano.



Los compuestos de fórmula (I-b) en la que R^{1a} representa alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano, estando representados

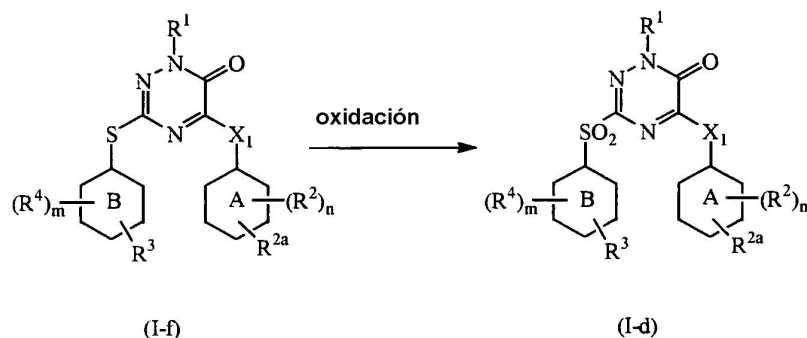
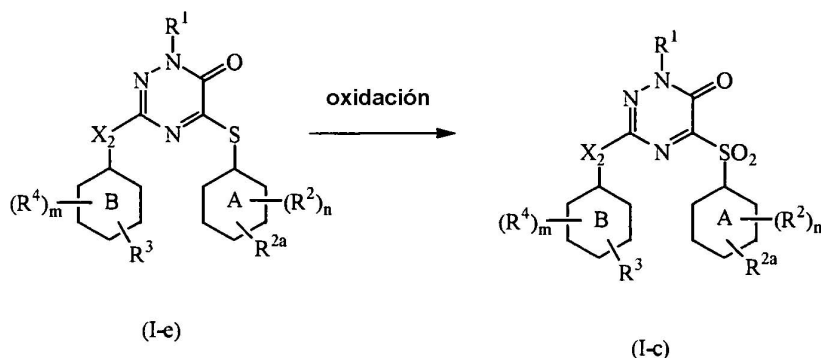
dichos compuestos por la fórmula (I-b-1), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I-a) con $\text{CH}_2=\text{CH-CN}$ en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, un ligando adecuado, tal como por ejemplo, tri-*o*-tolilfosfina, una base adecuada, tal como por ejemplo, *N,N*-dietiletanamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida o acetonitrilo.

5



Los compuestos de fórmula (I) en la que X_1 respectivamente X_2 representa $\text{S}(=\text{O})_2$, estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-c) respectivamente (I-d), se pueden preparar oxidando un compuesto de fórmula (I) en la que X_1 respectivamente X_2 representa S, estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-e) respectivamente (I-f), en presencia de un agente oxidante adecuado, tal como por ejemplo, H_2O_2 , en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo, ácido acético.

10



15

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar además convirtiendo los compuestos de fórmula (I) entre sí de acuerdo con reacciones de transformación de grupos conocidas en la técnica.

20

Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en las correspondientes formas de *N*-óxido siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación se puede llevar a cabo, en general, haciendo reaccionar el material de partida de la fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo, peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico halosustituido, por ejemplo, ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo, ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, por ejemplo, hidroperóxido de terc-butilo. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo, etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo, tolueno, cetonas, por ejemplo, 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, y mezclas de dichos disolventes.

25

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^2 , R^{2a} , R^3 o R^4 es alquenilo C_{2-6} sustituido con aminocarbonilo, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^2 , R^{2a} , R^3 o R^4 es alquenilo C_{2-6} sustituido con ciano por reacción con $POCl_3$.

5

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa alquilocarbonilo C_{1-6} , se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 representa hidrógeno, por reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo, ácido trifluoroacético.

10 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^2 , R^{2a} , R^3 o R^4 es alquenilo C_{2-6} sustituido con ciano, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I) en la que R^2 , R^{2a} , R^3 o R^4 es alquilo C_{2-6} sustituido con ciano por reacción con un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo, hidrógeno, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo, paladio sobre carbón vegetal, y en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, etanol.

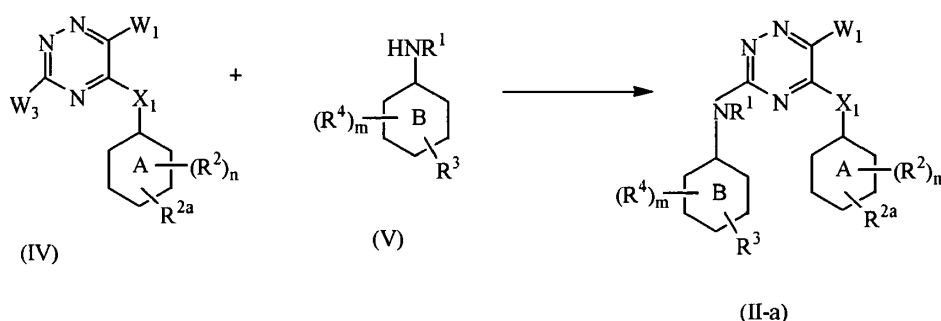
15 Algunos de los compuestos de fórmula (I) y algunos de los intermedios en la presente invención pueden contener un átomo de carbono asimétrico. Las formas estereoquímicamente isómeras puras de dichos compuestos y dichos intermedios se pueden obtener por la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los diastereoisómeros se pueden preparar por procedimientos físicos tales como cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo, distribución de contracorriente, cromatografía líquida y procedimientos similares. Los enantiómeros se pueden obtener a partir de mezclas racémicas convirtiendo en primer lugar dichas mezclas racémicas con agentes de resolución adecuados tales como, por ejemplo, ácidos quirales, en mezclas de sales o compuestos diastereómeros; separando físicamente a continuación dichas mezclas de sales o compuestos diastereómeros, por ejemplo, por cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo, cromatografía líquida y procedimientos similares; y finalmente convirtiendo dichas sales o compuestos diastereómeros separados en los correspondientes enantiómeros. Las formas estereoquímicamente isómeras puras también se pueden obtener a partir de formas estereoquímicamente isómeras puras de los intermedios apropiados y de materiales de partida, a condición de que las reacciones que intervienen se produzcan de forma estereoespecíficamente.

30 Una manera alternativa de separar las formas enantiómeras de los compuestos de fórmula (I) e intermedios implica la cromatografía líquida, en particular la cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral.

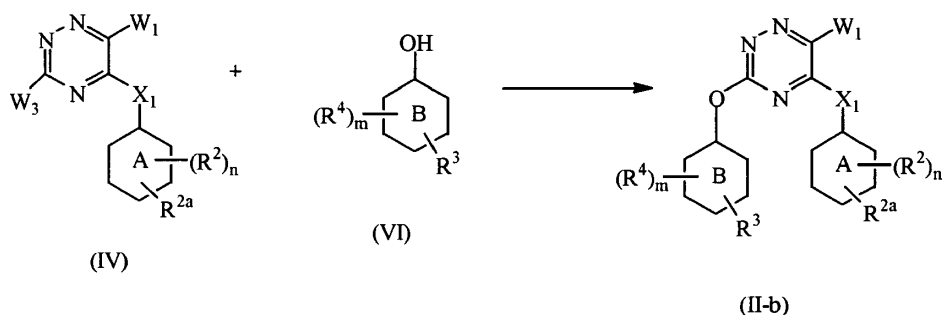
Algunos de los intermedios y materiales de partida son compuestos conocidos y pueden estar comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, los descritos en los documentos EP 834507, WO 99/50256, WO 00/27828, WO 01/85700, WO 99/50250, WO 00/27825, WO 01/85700, WO 03/016306, WO 02/078708.

Los intermedios de fórmula (II) en la que X_2 representa NR^1 , estando representados dichos intermedios por la fórmula (II-a), se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (IV) en la que W_3 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo, halo, por ejemplo, cloro y similares, con un intermedio de fórmula (V) en presencia de ácido canforsulfónico (CSA), un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, tetrahidrofurano o un alcohol, por ejemplo, 2-propanol.

40



45 Los intermedios de fórmula (II) en la que X_2 representa O, estando representados dichos intermedios por la fórmula (II-b), se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (IV) con un intermedio de fórmula (VI) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, K_2CO_3 , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, tetrahidrofurano.



El mismo procedimiento de reacción se puede usar para preparar intermedios de fórmula (II) en la que X_2 representa S.

- 5 En la reacción anterior, cuando X_1 representa NH, dicho enlazador NH se puede proteger durante la reacción con un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo, *tert*-butiloxicarbonilo. El grupo protector se puede retirar después de la reacción por una reacción de desprotección adecuada, por ejemplo, por reacción con ácido trifluoroacético.

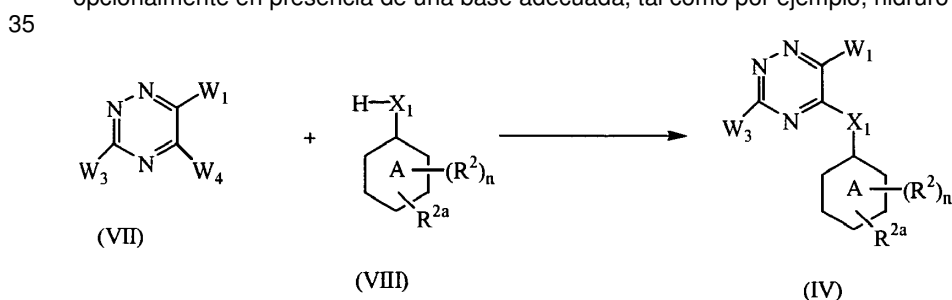
- 10 Los intermedios de fórmula (II) se pueden convertir entre sí. Por ejemplo, los intermedios de fórmula (II) en la que R^4 es hidrógeno, se pueden convertir en un intermedio de fórmula (II) en la que R^4 representa halo, por reacción con un agente de introducción de halógeno adecuado, tal como, por ejemplo, *N*-clorosuccinimida o *N*-bromosuccinimida, o una combinación de los mismos, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, ácido acético.

- 15 Los intermedios de fórmula (II) en la que R^2 es hidrógeno, se pueden convertir en un intermedio de fórmula (II) en la que R^2 representa halo, por reacción con un agente de introducción de halógeno adecuado, tal como, por ejemplo, *N*-clorosuccinimida o *N*-bromosuccinimida, o una combinación de los mismos, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, ácido acético.

- 20 Los intermedios de fórmula (II) en la que R^3 representa yodo, se pueden convertir en un intermedio de fórmula (II) en la que R^3 representa alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido, por reacción con alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo, $Pd(OAc)_2$, un ligando adecuado, tal como por ejemplo, trifenilfosfina, una base adecuada, tal como por ejemplo, *N,N*-dietiletanamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida.

- 25 Los intermedios de fórmula (II) en la que R^{2a} representa yodo, se pueden convertir en un intermedio de fórmula (II) en la que R^{2a} representa alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido, por reacción con alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo, $Pd(OAc)_2$, un ligando adecuado, tal como por ejemplo, trifenilfosfina, una base adecuada, tal como por ejemplo, *N,N*-dietiletanamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida.

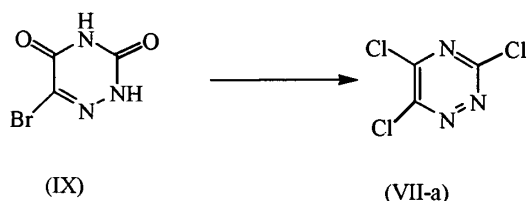
- 30 Los intermedios de fórmula (IV) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (VII), en la que W_4 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo, halo, por ejemplo, cloro y similares, con un intermedio de fórmula (VIII) en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, tetrahidrofurano o diclorometano, y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, hidruro de sodio o Na_2CO_3 .



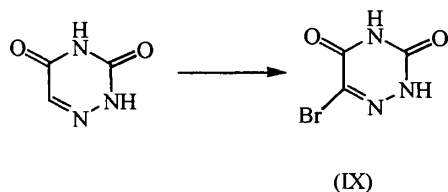
En la reacción anterior, cuando X_1 representa NH, dicho enlazador NH se puede proteger durante la reacción con un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo, *tert*-butiloxicarbonilo.

- 40 Los intermedios de fórmula (VIII) en la que X_1-H representa NH_2 se pueden convertir en un intermedio en el que X_1-H representa $NH-C(=O)-O-C(CH_3)_3$, por reacción con dicarbonato de di-*tert*-butilo en presencia de 4-dimetilaminopiridina.

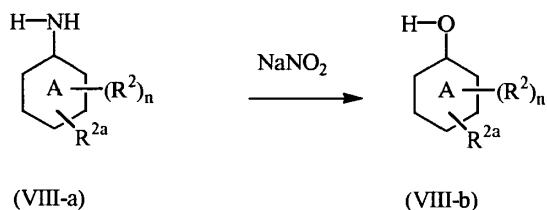
- 45 Los intermedios de fórmula (VII) en la que W_1 , W_3 y W_4 representan cloro, estando representados dichos intermedios por la fórmula (VII-a), se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (IX) con $POCl_3$ y PCl_5 en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, *N,N*-dietilanilina.



Los intermedios de fórmula (IX) se pueden preparar haciendo reaccionar 1,2,4-triazina-3,5-(2*H*,4*H*)-diona con Br₂ en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, H₂O.



Los intermedios de fórmula (VIII) en la que X₁-H representa NH₂, estando representados dichos intermedios por la fórmula (VIII-a), se pueden convertir en un intermedio de fórmula (VIII) en la que X₁-H representa OH, estando representado dicho intermedio por la fórmula (VIII-b), por reacción con NaNO₂, en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo, HCl, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, H₂O.



La misma reacción se puede usar para convertir un intermedio de fórmula (V) en la que R¹ es hidrógeno, en un intermedio de fórmula (VI).

Los intermedios de fórmula (V), (VI) o (VIII) en la que R³ o R^{2a} representan yodo o bromo, se pueden convertir en un intermedio de fórmula (V), (VI) o (VIII) en la que R³ o R^{2a} representan alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, por reacción con alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo, Pd(OAc)₂, un ligando adecuado, tal como por ejemplo, trifenilfosfina o tris(2-metilfenil)fosfina, una base adecuada, tal como por ejemplo, *N,N*-dietiletanamina o *N,N*-dimetiletanamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, acetonitrilo o *N,N*-dimetilformamida.

Los intermedios de fórmula (V), (VI) o (VIII) en la que R³ o R^{2a} representan bromo, se pueden convertir en un intermedio de fórmula (V), (VI) o (VIII) en la que R³ o R^{2a} representan ciano, por reacción con CuCN en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida.

Los intermedios de fórmula (V), (VI) o (VIII) en la que R³ o R^{2a} representan alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, se pueden convertir en un intermedio de fórmula (V), (VI) o (VIII) en la que R³ o R^{2a} representan alquilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, por reacción con un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo, H₂, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo, paladio sobre carbón vegetal, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol.

Los intermedios de fórmula (V), (VI) o (VIII) en la que R³ o R^{2a} representan alqueno C₂₋₆ sustituido con aminocarbonilo, se pueden convertir en un intermedio de fórmula (V), (VI) o (VIII) en la que R³ o R^{2a} representan alqueno C₂₋₆ sustituido con ciano, por reacción con POCl₃.

Los intermedios de fórmula (V) o (VIII) en la que X₁ representa NH, en la que R³ o R^{2a} representan yodo, se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio en el que dichos R³ o R^{2a} representan hidrógeno, por reacción con un agente de introducción de halógeno adecuado, tal como por ejemplo, ICl para la introducción de yodo, o Br₂ para la introducción de bromo, en presencia de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido acético.

Los intermedios de fórmula (V), (VI) o (VIII) en la que R³ o R^{2a} representan yodo y R⁴ o R² representan hidroxilo o metoxi, estando situado dicho sustituyente R⁴ o R² en posición meta en comparación con yodo, se pueden preparar haciendo reaccionar 2-benzoxazolona con monoclóruo de yodo en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo, ácido acético, seguido de la reacción del producto de reacción obtenido con carbonato de di-*tert*-butilo, *N,N*-dietiletanamina, 4-*N,N*-dimetilaminopiridina en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, tetrahidrofurano seguido de

la conversión del resto $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ en NH_2 por reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo, ácido trifluoroacético. Cuando R^4 o R^2 representan OH, este sustituyente se puede convertir en metoxi por reacción con yoduro de metilo en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, K_2CO_3 y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, tetrahidrofurano.

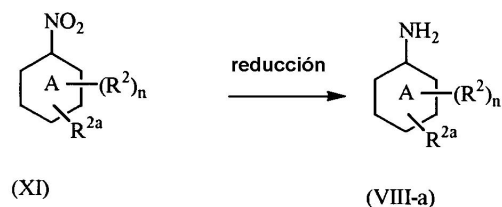
Los intermedios de fórmula (V), (VI) o (VIII) en la que R^4 o R^2 representan hidrógeno, se pueden convertir en intermedios de fórmula (V), (VI) o (VIII) en la que R^4 o R^2 representan halo, por reacción con un agente de introducción de halo adecuado, tal como por ejemplo, *N*-clorosuccinimida o *N*-bromosuccinimida, o una combinación de las mismas, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, acetonitrilo.

Los intermedios de fórmula (V), (VI) o (VIII) en la que R^3 o R^{2a} representan halo se pueden convertir en un intermedio de fórmula (V), (VI) o (VIII) en la que R^3 o R^{2a} representan $\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-$ por reacción con tributil(1-etoxietenil)estannano en presencia de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{P}(o\text{-Tol})_3$, una base adecuada, tal como por ejemplo, *N,N*-dietiletanamina, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, acetonitrilo.

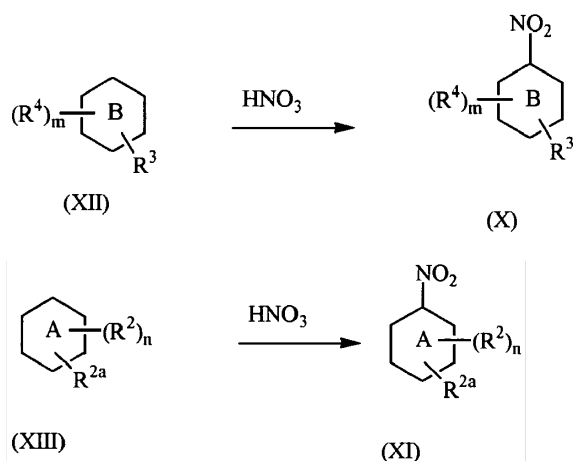
Los intermedios de fórmula (V), (VI) o (VIII) en la que R^3 o R^{2a} representan $\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-$ se pueden convertir en un intermedio de fórmula (V), (VI) o (VIII) en la que R^3 o R^{2a} representan $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CN}$, por reacción con cianometilfosfonato de dietilo en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, NaOCH_3 o *terc*-butil-OK, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, tetrahidrofurano. Los intermedios de fórmula (V), (VI) o (VIII) en la que R^3 o R^{2a} representan bromo, se pueden convertir en un intermedio de fórmula (V), (VI) o (VIII) en la que R^3 o R^{2a} representan $\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-$, por reacción con éter butilvinílico en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, un ligando adecuado, tal como por ejemplo, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, una base adecuada, tal como por ejemplo, K_2CO_3 , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, agua o *N,N*-dimetilformamida.

Los intermedios de fórmula (V), (VI) o (VIII) en la que R^3 o R^{2a} representan halo se pueden convertir en un intermedio de fórmula (V), (VI) o (VIII) en la que R^3 o R^{2a} representan $-\text{C}(\text{CN})-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$, por reacción con $\text{CN}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$ en presencia de $\text{Pd}(\text{dba})_3$, $\text{P}(t\text{-Bu})_3$, Na_3PO_4 y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, tolueno. Dichos intermedios se pueden convertir además en un intermedio de fórmula (V), (VI) o (VIII) en la que R^3 o R^{2a} representan $-\text{CH}_2-\text{CN}$ por reacción con NaCl en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, H_2O y dimetilsulfóxido.

Los intermedios de fórmula (V) o (VIII) en la que NHR^1 respectivamente X_1-H representan NH_2 , estando representados dichos intermedios por la fórmula (V-a) o (VIII-a), se pueden preparar reduciendo un intermedio de fórmula (X) o (XI) con un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo, H_2 en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo, paladio sobre carbón vegetal, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol, o por reacción con SnCl_2 en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, etanol.



Los intermedios de fórmula (X) o (XI) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XII) o (XIII) con HNO_3 en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo, H_2SO_4 .



- 5 Los compuestos de fórmula (I), (I-1), (I-1-1), (I-1-2), (I-1-3), (I-2), (I-2-1), (I-2-2), (I-2-3) muestran propiedades antirretrovíricas (propiedades inhibitoras de transcriptasa inversa), en particular contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), que es el agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) en humanos. El virus VIH infecta preferentemente a los linfocitos T-4 humanos y los destruye o cambia su función normal, en particular la coordinación del sistema inmunitario. Como resultado, un paciente infectado tiene un número cada vez menos de linfocitos T-4, que además se comportan de forma anómala. Por tanto, el sistema de defensa inmunológico no es capaz de combatir las infecciones y neoplasias y en sujeto infectado con el VIH normalmente muere por infecciones oportunistas tales como neumonía, o por cánceres. Otras afecciones asociadas con la infección por VIH incluyen trombocitopenia, sarcoma de Kaposi e infección del sistema nervioso central caracterizado por una desmielinización progresiva, dando como resultado demencia y síntomas tales como, disartria, ataxia y desorientación progresivas. Además, la infección por VIH también ha estado asociada con neuropatía periférica, linfadenopatía generalizada progresiva (LGP) y complejo relacionado con el sida (CRS).

Los presentes compuestos también muestran actividad frente a cepas de VIH resistentes a fármacos o multifármacos, en particular cepas de VIH-1 resistentes a fármacos o multifármacos, más en particular los presentes compuestos muestran actividad frente a cepas de VIH, en especial cepas de VIH-1, que tienen una resistencia adquirida a uno o más inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos conocidos en la técnica. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos conocidos en la técnica son los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos distintos de los presentes compuestos y conocidos por el experto en la técnica, en particular inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos comerciales. Los presentes compuestos también tienen poca o ninguna afinidad de unión con la α -1 glucoproteína ácida humana; la α -1 glucoproteína ácida humana no afecta o afecta débilmente a la actividad de VIH de los presentes compuestos.

Debido a sus propiedades antirretrovíricas, en particular a sus propiedades anti-VIH, en especial su actividad anti-VIH-1, los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, sus *N*-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables y formas estereoquímicamente isómeras de las mismas, son útiles en el tratamiento de individuos infectados por el VIH y para la profilaxis de estas infecciones. En general, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de animales de sangre caliente infectados con virus con una existencia mediada por, o que depende de, la enzima transcriptasa inversa. Las afecciones que se pueden evitar o tratar con los compuestos de la presente invención, en especial afecciones asociadas con el VIH y otros retrovirus patógenos, incluyen el sida, complejo relacionado con el sida (CRS), linfadenopatía generalizada progresiva (LGP), así como enfermedades del sistema nervioso central crónicas provocadas por retrovirus, tales como, por ejemplo, demencia y esclerosis múltiple mediadas por VIH.

Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos se pueden usar, por tanto, como medicinas contra las afecciones mencionadas anteriormente. Dicho uso como medicina o procedimiento de tratamiento comprende la administración a sujetos infectados con el VIH de una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas con el VIH y otros retrovirus patógenos, en especial el VIH-1. En particular, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de infecciones por VIH.

En vista de la utilidad de los compuestos de fórmula (I), se proporciona un procedimiento de tratamiento de mamíferos, incluyendo seres humanos, que padecen o un procedimiento para prevenir que mamíferos, incluyendo seres humanos, padezcan infecciones víricas, en especial infecciones por VIH. Dicho procedimiento comprende la administración, preferentemente la administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o cualquier subgrupo del mismo, una forma de *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable o una posible forma estereoisómera del mismo, a mamíferos, incluyendo seres humanos.

La presente invención también proporciona composiciones para tratar infecciones víricas que comprenden una cantidad

terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos se pueden formular en varias formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas se pueden citar todas las composiciones empleadas normalmente para fármacos administrados sistémicamente. Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como el ingrediente activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en una forma de dosificación farmacéutica adecuada, en particular, para la administración por vía oral, por vía rectal, por vía percutánea, o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos normales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en ese caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, normalmente el vehículo comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para favorecer la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprenda solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en ese caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para su administración percutánea, el vehículo opcionalmente comprende un agente de potenciación de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no introducen ningún efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de varias formas, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una aplicación puntual (spot-on), como una pomada. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por medio de inhalación o insuflación por medio de procedimientos y formulaciones empleadas en la técnica para la administración por esta manera. Por tanto, en general, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en los pulmones en forma de una solución, una suspensión o un polvo seco. Cualquier sistema desarrollado para la administración de las soluciones, suspensiones o polvos secos por medio de inhalación o insuflación oral o nasal es adecuado para la administración de los presentes compuestos.

Para favorecer la solubilidad de los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, se pueden incluir en las composiciones ingredientes adecuados, por ejemplo, ciclodextrinas. Las ciclodextrinas apropiadas son α -, β -, γ -ciclodextrinas o éteres y éteres mezclados de las mismas en las que uno o más de los grupos hidroxilo de las unidades anhidroglucosa de la ciclodextrina están sustituidos con alquilo C_{1-6} , en particular metilo, etilo o isopropilo, por ejemplo, β -CD aleatoriamente metilada; hidroxialquilo C_{1-6} , en particular hidroxietilo, hidroxipropilo o hidroxibutilo; carboxialquilo C_{1-6} , en particular carboximetilo o carboxietilo; alquilcarbonilo C_{1-6} , en particular acetilo. Son de especial interés como complejantes y/o solubilizantes las β -CD, β -CD aleatoriamente metiladas, 2,6-dimetil- β -CD, 2-hidroxietil- β -CD, 2-hidroxietil- β -CD, 2-hidroxipropil- β -CD y (2-carboxi-metoxi)propil- β -CD, y en particular 2-hidroxipropil- β -CD (2-HP- β -CD).

El término éter mezclado denota derivados de ciclodextrina en los que al menos dos grupos hidroxilo de ciclodextrina están éterificados con diferentes grupos tales como, por ejemplo, hidroxipropilo y hidroxietilo.

El promedio de sustitución molar (S.M.) se usa como medida del promedio en número de moles de unidades alcoxi por mol de anhidroglucosa. El promedio del grado de sustitución (G.S.) se refiere al promedio en número de hidroxilos sustituidos por unidad de anhidroglucosa. El valor de S.M. y G.S. se puede determinar por varias técnicas analíticas tales como resonancia magnética nuclear (RMN), espectrometría de masas (EM) y espectroscopía de infrarrojo (IR). Dependiendo de la técnica usada, se pueden obtener valores ligeramente diferentes para un derivado de ciclodextrina dado. Preferentemente, medidos por espectrometría de masas, la S.M. varía de 0,125 a 10 y el G.S. varía de 0,125 a 3.

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

El término "una dispersión sólida", usado a continuación en el presente documento, define un sistema en un estado sólido (a diferencia de un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, en este caso el compuesto de fórmula (I) y el polímero soluble en agua, en el que un componente se dispersa de forma más o menos uniforme por todo el otro componente o componentes (en el caso de que se incluyan agentes de formulación farmacéuticamente aceptables adicionales, generalmente conocidos en la técnica, tales como plastificantes, conservantes y similares). Cuando dicha dispersión de los componentes es tal que el sistema sea química y físicamente uniforme u homogéneo en todos o consista en una fase como se define en termodinámica, tal como una dispersión sólida, se denominará "una solución sólida". Las soluciones sólidas son sistemas físicos preferentes debido a que normalmente los componentes en ellos están fácilmente biodisponibles para los organismos a los que se administran.

Esta ventaja se puede explicar probablemente por la facilidad con la que dichas soluciones sólidas pueden formar soluciones líquidas cuando están en contacto con un medio líquido tal como los jugos gastrointestinales. La facilidad de disolución se puede atribuir al menos en parte al hecho de que la energía necesaria para la disolución de los componentes de una solución sólida es menor que la necesaria para la disolución de los componentes de una fase sólida cristalina o microcristalina.

El término "una dispersión sólida" también comprende dispersiones que son menos homogéneas por todo que las soluciones sólidas. Dichas dispersiones no son química ni físicamente uniformes por todo o comprenden más de una fase. Por ejemplo, el término "una dispersión sólida" también se refiere a un sistema con dominios o regiones pequeñas en las que el compuesto amorfo, microcristalino o cristalino de fórmula (I), o el polímero soluble en agua amorfo, microcristalino o cristalino, o ambos, se dispersan de forma más o menos uniforme en otra fase que comprende polímero soluble en agua, o compuesto de fórmula (I), o una solución sólida que comprende compuesto de fórmula (I) y polímero soluble en agua. Dichos dominios son regiones dentro de la dispersión sólida marcadas distintivamente por alguna característica física, pequeño en tamaño, y distribuido de forma uniforme y aleatoria en toda la dispersión sólida.

Existen varias técnicas para preparar dispersiones sólidas que incluyen extrusión de masa fundida, secado por pulverización y evaporación de solución.

El procedimiento de evaporación de solución comprende las siguientes etapas:

- a) disolver el compuesto de fórmula (I) y el polímero soluble en agua en un disolvente apropiado, opcionalmente a temperaturas elevadas;
- b) calentar la solución resultante del punto a), opcionalmente a vacío, hasta que se evapore el disolvente. La solución también se puede verter sobre una superficie grande con el fin de formar una película fina, y evaporar el disolvente de ella.

En la técnica de secado por pulverización, los dos componentes también se disuelven en un disolvente apropiado y la solución resultante se pulveriza a continuación por medio de la boquilla de un secador por pulverización seguido de evaporación del disolvente a partir de las gotas resultantes a temperaturas elevadas.

La técnica preferente para preparar dispersiones sólidas es el procedimiento de extrusión de masa fundida que comprende las siguientes etapas:

- a) mezclar un compuesto de fórmula (I) y un polímero soluble en agua apropiado,
- b) combinar opcionalmente los aditivos con la mezcla así obtenida,
- c) calentar y combinar la combinación así obtenida hasta que se obtiene una mezcla homogénea,
- d) hacer pasar la combinación así obtenida a través de una o más boquillas; y
- e) enfriar la combinación hasta que solidifique.

Los términos "fundir" y "fundido" deben interpretarse ampliamente. Estos términos no sólo quieren decir la alteración de un estado sólido a un estado líquido, sino que también se refieren a una transición a un estado vítreo o un estado gomoso, y en el que es posible que un componente de la mezcla se incluya de forma más o menos homogénea en el otro. En casos particulares, un componente se fundirá y el/los otro(s) componente(s) se disolverán en la fase fundida formando así una solución, que después del enfriamiento puede formar una solución sólida que tiene propiedades de disolución ventajosas.

Después de preparar las dispersiones sólidas como se describe anteriormente en el presente documento, los productos obtenidos se pueden moler y tamizar opcionalmente.

El producto de dispersión sólida se puede moler o triturar en partículas que tengan un tamaño de partícula menor de 600 μm , preferentemente menor de 400 μm y lo más preferentemente menor de 125 μm .

A continuación, las partículas preparadas como se describe anteriormente en el presente documento se pueden formular por técnicas convencionales en formas de dosificación farmacéutica tales como comprimidos y cápsulas.

Se apreciará que un experto en la técnica será capaz de optimizar los parámetros de las técnicas de preparación de dispersiones sólidas descritas anteriormente, tales como el disolvente más apropiado, la temperatura de trabajo, el tipo de aparato que se usa, la tasa de secado por pulverización, la tasa de rendimiento en la extrusora de masa fundida.

Los polímeros solubles en agua en las partículas son polímeros que tienen una viscosidad aparente, cuando se disuelve a 20 °C en una solución acuosa al 2 % (p/v), de 1 a 5000 mPa·s más preferentemente de 1 a 700 mPa·s, y lo más

preferente de 1 a 100 mPa·s. Por ejemplo, los polímeros solubles en agua adecuados incluyen alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, hidroxialquilalquilcelulosas, carboxialquilcelulosas, sales de metales alcalinos de carboxialquilcelulosas, carboxialquilalquilcelulosas, ésteres de carboxialquilcelulosas, almidones, pectinas, derivados de quitina, di-, oligo- y polisacáridos tales como trehalosa, ácido alginico o sales de metales alcalinos y de amonio de los mismos, carrageninas, galactomananos, tragacanto, agar-agar, goma arábica, goma guar y goma xantana, poli(ácido acrílicos) y las sales de los mismos, poli(ácidos metacrílicos) y las sales de los mismos, copolímeros de metacrilato, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona con acetato de vinilo, combinaciones de alcohol polivinílico y polivinilpirrolidona, poli(óxidos de alquileno) y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno. Los polímeros solubles en agua preferentes son hidroxipropilmetilcelulosas.

Además, se pueden usar una o más ciclodextrinas como polímero soluble en agua en la preparación de las partículas mencionadas anteriormente como se divulga en el documento WO 97/18839. Dichas ciclodextrinas incluyen las ciclodextrinas sustituidas y no sustituidas farmacéuticamente aceptables conocidas en la técnica, más en particular α , β o γ ciclodextrinas o los derivados farmacéuticamente aceptables de las mismas.

Las ciclodextrinas sustituidas que se pueden usar para preparar las partículas descritas anteriormente incluyen poliéteres descritos en la patente de los EE.UU. 3.459.731. Otras ciclodextrinas sustituidas son éteres en los que el hidrógeno de uno o más grupos hidroxilo de ciclodextrina se reemplaza por alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , carboxialquilo C_{1-6} o alquilo oxycarbonil C_{1-6} alquilo C_{1-6} o éteres mezclados de los mismos. En particular dichas ciclodextrinas sustituidas son éteres en los que el hidrógeno de uno o más grupos hidroxilo de ciclodextrina se reemplaza por alquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{2-4} o carboxialquilo C_{1-2} o más en particular por metilo, etilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, carboximetilo o carboxietilo.

De particular utilidad son los éteres de β -ciclodextrina, por ejemplo, dimetil- β -ciclodextrina como se describe en Drugs of the Future, Vol. 9, n.º 8, p. 577-578 de M. Nogradi (1984) y poliéteres, siendo ejemplos, por ejemplo, hidroxipropil- β -ciclodextrina e hidroxietil- β -ciclodextrina. Un éter alquílico de este tipo puede ser un éter metílico con un grado de sustitución de aproximadamente 0,125 a 3, por ejemplo, de aproximadamente 0,3 a 2. Una hidroxipropilciclodextrina de este tipo se puede formar, por ejemplo, a partir de la reacción entre β -ciclodextrina y óxido de propileno y puede tener un valor de S.M. de aproximadamente 0,125 a 10, por ejemplo, de aproximadamente 0,3 a 3.

Otro tipo de ciclodextrinas sustituidas es sulfobutylciclodextrinas.

La proporción del compuesto de fórmula (I) sobre el polímero soluble en agua puede variar ampliamente. Por ejemplo, se pueden aplicar proporciones de 1/100 a 100/1. Las proporciones interesantes del compuesto de fórmula (I) sobre ciclodextrina varían de aproximadamente 1/10 a 10/1. Las proporciones más interesantes varían de aproximadamente 1/5 a 5/1.

Además, puede ser conveniente formular los compuestos de fórmula (I) en forma de nanopartículas que tienen un modificador de superficie adsorbido sobre la superficie de las mismas en una cantidad suficiente para mantener un tamaño de partícula promedio eficaz menor de 1000 nm. Se cree que los modificadores de superficie útiles incluyen los que se adhieren físicamente a la superficie del compuesto de fórmula (I) pero no se unen químicamente a dicho compuesto.

Preferentemente, los modificadores de superficie adecuados se pueden seleccionar de excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos. Dichos excipientes incluyen varios polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y tensioactivos. Los modificadores de superficie preferentes incluyen tensioactivos no iónicos y aniónicos.

Otra forma interesante de formular los compuestos de fórmula (I) implica una composición farmacéutica en la que los compuestos de fórmula (I) se incorporan en polímeros hidrófilos y se aplica esta mezcla como una película de recubrimiento sobre muchas perlas pequeñas, proporcionando así una composición que se puede fabricar de forma conveniente y que es adecuada para preparar formas de dosificación farmacéutica para administración oral.

Dichas perlas comprenden un núcleo central, redondeado o esférico, una película de recubrimiento de un polímero hidrófilo y un compuesto de fórmula (I) y opcionalmente una capa de recubrimiento de sellado.

Los materiales adecuados para su uso como núcleos en las perlas son diversos, a condición de que dichos materiales sean farmacéuticamente aceptables y tengan firmeza y dimensiones apropiadas. Los ejemplos de dichos materiales son polímeros, sustancias inorgánicas, sustancias orgánicas, y sacáridos y derivados de los mismos.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en una forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de dosificación. Forma de dosificación unitaria como se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente discretas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado junto con el vehículo farmacéutico requerido. Los ejemplos de dichas formas de dosificación unitaria son comprimidos

(incluyendo comprimidos marcados o recubiertos), cápsulas, pastillas, paquetes de polvos, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de los mismos.

Los expertos en el tratamiento de infección por VIH podrían determinar la cantidad diaria eficaz a partir de los resultados de pruebas presentados aquí. En general, se contempla que una cantidad diaria eficaz sería de 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso, más preferentemente de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas de dosificación unitaria, por ejemplo, que contengan de 1 a 1000 mg, y en particular de 5 a 200 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

La dosificación y frecuencia exacta de administración depende del compuesto particular de fórmula (I) usado, la afección particular que se trata, la gravedad de la afección que se trata, la edad, el peso y la condición física general del paciente particular así como otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como es bien conocido por el experto en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz se puede disminuir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Por lo tanto, los intervalos de cantidades diarias eficaces mencionados anteriormente en el presente documento sólo son directrices y no están destinados a limitar el alcance o el uso de la invención en ningún grado.

Los presentes compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos se pueden usar solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como antiviricos, antibióticos, inmunomoduladores o vacunas para el tratamiento de infecciones víricas. También se pueden usar solos o en combinación con otros agentes profilácticos para la prevención de infecciones víricas. Los presentes compuestos se pueden usar en vacunas y procedimientos para proteger a individuos contra infecciones víricas durante un periodo de tiempo prolongado. Los compuestos se pueden emplear en dichas vacunas solos o bien junto con otros compuestos de la presente invención o bien junto con otros agentes antiviricos de forma consistente con la utilización convencional de los inhibidores de la transcriptasa inversa en vacunas. Por tanto, los presentes compuestos se pueden combinar con coadyuvantes farmacéuticamente aceptables empleados convencionalmente en vacunas y administrados en cantidades profilácticamente eficaces para proteger a individuos durante un periodo de tiempo prolongado contra una infección por VIH.

Además, la combinación de uno o más compuestos antirretroviricos adicionales y un compuesto de fórmula (I) se puede usar como medicamento. Por tanto, la presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I), y (b) uno o más compuestos antirretroviricos adicionales, como una preparación combinada para un uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento anti-VIH. Los diferentes fármacos se pueden combinar en una única preparación junto con vehículos farmacéuticamente aceptables. Dichos otros compuestos antirretroviricos pueden ser compuestos antirretroviricos conocidos tales como suramina, pentamidina, timopentina, castanospermina, dextrano (sulfato de dextrano), foscarnet-sodio (fosfonoformato de trisodio); inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos, por ejemplo, zidovudina (3'-azido-3'-desoxitimidina, AZT), didanosina (2',3'-didesoxiinosina; ddI), zalcitabina (didesoxicitidina, ddC) o lamivudina (2'-3'-didesoxi-3'-tiacitidina, 3TC), estavudina (2',3'-dideshidro-3'-desoxitimidina, d4T), abacavir y similares; inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos tales como nevirapina (11-ciclopropil-5,11-dihidro-4-metil-6H-dipirido-[3,2-b : 2',3'-e][1,4]diazepin-6-ona), efavirenz, delavirdina, TMC-120, TMC-125, 4-[[4-[(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]-amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E) y similares; inhibidores de la transcriptasa inversa fosfonados, por ejemplo, tenofovir y similares; compuestos del tipo TIBO (tetrahidro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-2(1H)-ona y tiona) por ejemplo, (S)-8-cloro-4,5,6,7-tetrahidro-5-metil-6-(3-metil-2-butenil)imidazo-[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-tione; compuestos del tipo α -APA (α -anilino-fenilacetamida) por ejemplo, α -[(2-nitrofenil)amino]-2,6-diclorobenceno-acetamida y similares; inhibidores de proteínas trans-activadoras, tales como inhibidores TAT, por ejemplo, RO-5-3335, o inhibidores REV, y similares; inhibidores de proteasas, por ejemplo, indinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir (ABT-378), nelfinavir, amprenavir, TMC-126, BMS-232632, VX-175 y similares; inhibidores de fusión, por ejemplo, T-20, T-1249 y similares; antagonistas de receptor CXCR4, por ejemplo, AMD-3100 y similares; inhibidores de la integrasa vírica; inhibidores de la transcriptasa inversa de tipo nucleósidos, por ejemplo, tenofovir y similares; inhibidores de ribonucleótido reductasa, por ejemplo, hidroxiurea y similares.

Al administrar los compuestos de la presente invención con otros agentes antiviricos que dirigen diferentes acontecimientos en el ciclo de vida vírico, se puede potenciar el efecto terapéutico de estos compuestos. Los tratamientos de combinación como se describe anteriormente ejercen un efecto sinérgico en la inhibición de la replicación del VIH debido a que cada componente de la combinación actúa sobre un sitio diferente de la replicación del VIH. El uso de dichas combinaciones puede reducir la dosificación de un agente antirretrovírico convencional dado que se requeriría para un efecto terapéutico o profiláctico deseado en comparación con cuando se administra el agente como un monoterapiamiento. Estas combinaciones pueden reducir o eliminar los efectos secundarios del tratamiento antirretrovírico individual convencional sin interferir con la actividad antivírica de los agentes. Estas combinaciones reducen el potencial de resistencia para tratamientos con agentes individuales, minimizando cualquier toxicidad asociada. Estas combinaciones también pueden incrementar la eficacia del agente convencional sin incrementar la toxicidad asociada.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con agentes inmunomoduladores, por ejemplo, levamisol, bropirimina, anticuerpo anti interferón alfa humano, interferón alfa, interleucina 2, metionina encefalina, ditiocarbamato de dietilo, factor de necrosis tumoral, naltrexona y similares;

antibióticos, por ejemplo, isetiorato de pentamidina y similares; agentes colinérgicos, por ejemplo, tacrina, rivastigmina, donepezilo, galantamina y similares; bloqueantes del canal NMDA, por ejemplo, memantina para prevenir o combatir la infección y enfermedades o síntomas de enfermedades asociados con infecciones por VIH, tales como sida y CRS, por ejemplo, demencia. Un compuesto de fórmula (I) también se puede combinar con otro compuesto de fórmula (I).

Aunque la presente invención se centra en el uso de los presentes compuestos para prevenir o tratar infecciones por VIH, los presentes compuestos también se pueden usar como agentes inhibidores para otros virus que dependen de transcriptasas inversas similares para acontecimientos obligatorios en su ciclo de vida.

Los siguientes ejemplos se destinan a ilustrar la presente invención.

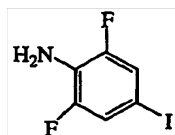
Parte experimental

A continuación en el presente documento, "TFA" se define como ácido trifluoroacético, "DMF" se define como *N,N*-dimetilformamida, "THF" se define como tetrahidrofurano, $[M+H]^+$ es la masa del compuesto protonado, "IC-EM" quiere decir ionización química - espectro de masas.

A. PREPARACIÓN DE LOS INTERMEDIOS

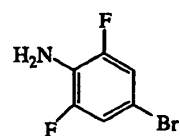
Ejemplo A1

a) Preparación del intermedio 1



Se disolvió 2,6-difluorobencenamina (3,0g, 22,56 mmoles) en ácido acético (10 ml). Se añadió monoclóruo de yodo (3,581g, 22,56 mmoles) a la solución. Se agitó la mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente, se trató el residuo con una solución acuosa de carbonato de sodio. Se extrajo la solución acuosa con diclorometano. Se secó el extracto orgánico sobre $MgSO_4$ y se evaporó. Rendimiento: 95 % del intermedio 1.

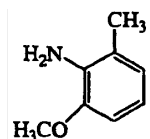
b) Preparación del intermedio 2



Se disolvió 2,6-difluorobencenamina (3,0g, 22,56 mmoles) en ácido acético (10 ml). Se añadió bromo (1,2 ml) a la solución. Se agitó la mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente, se trató el residuo con una solución acuosa de carbonato de sodio. Se extrajo la solución acuosa con diclorometano. Se secó el extracto orgánico sobre $MgSO_4$ y se evaporó. Rendimiento: 92% del intermedio 2.

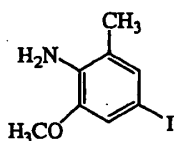
Ejemplo A2

a) Preparación del intermedio 3



Se disolvió 1-metoxi-3-metil-2-nitro-benceno (25g, 149,7 mmoles) en EtOH (100 ml). Se añadió 10 % Pd/C (2,5 g) y se hidrogenó la mezcla durante 24 horas a temperatura ambiente, después de este periodo se filtró sobre celite. Se evaporó la mezcla. Rendimiento: 20,02 g (97 %) del intermedio 3 (IC-EM: 138 ($[M+H]^+$)).

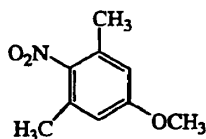
b) Preparación del intermedio 4



Se disolvieron 3,3 g de intermedio 3 (24,1 mmoles) en ácido acético (15 ml). Se añadió monoclóruo de yodo (5,87g, 36 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y se evaporó. Se suspendió el residuo en una solución acuosa de Na_2CO_3 y se extrajo con diclorometano. Después de secar el extracto de diclorometano sobre MgSO_4 , se evaporó y se purificó el residuo en una columna de gel de sílice usando diclorometano como eluyente. Rendimiento: 0,758 g (13 %) del intermedio 4 (IC-EM: 264 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

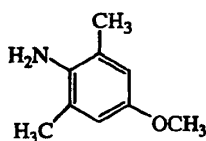
Ejemplo A3

a) Preparación del intermedio 5



Se disolvió 1-metoxi-3,5-dimetilbenceno (4,12g, 30 mmoles) en ácido acético (20 ml). A esta solución se le añadió gota a gota una mezcla de ácido nítrico fumante (1,26 ml, 30 mmoles) y ácido sulfúrico concentrado (1,9 ml, 35 mmoles). Se calentó la mezcla hasta 70 °C durante 15 minutos. Después de enfriar, se añadió agua y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se secó el extracto orgánico y se evaporó. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna (30 % de heptano en CH_2Cl_2). Rendimiento: 1,91 g (35%) del intermedio 5 (IC-EM: 182 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

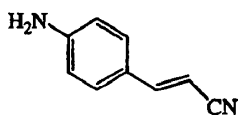
b) Preparación del intermedio 6



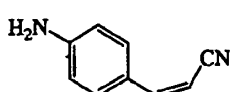
A una solución del intermedio 5 (1,81g, 10 mmoles) en etanol (20 ml) se le añadió cloruro de estaño (II) dihidratado (11,51 g, 50 mmoles) y se sometió a reflujo la mezcla durante la noche. Después de enfriar, se añadió hielo a la mezcla de reacción seguido de basificación con NaOH 2N. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a presión reducida. Se extrajo la solución acuosa con diclorometano (4 X 30 ml). Se combinaron las capas orgánicas y se secó sobre MgSO_4 anhidro y se retiró el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo sobre una cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2 como eluyente). Rendimiento: 1,18 g (78%) del intermedio 6 (IC-EM: 152 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo A4

a) Preparación del intermedio 7 y 8



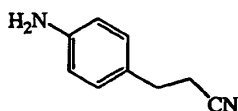
Intermedio 7



Intermedio 8

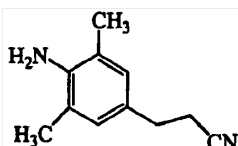
A una solución de DMF (20 ml) de 4-yodobencenamina (10 g, 45,20 mmoles) se le añadieron acrilonitrilo (10 ml), trietilamina (8 ml), acetato de paladio (0,540 g, 1,13 mmoles) y trifenilfosfina (0,598 g, 2,26 mmoles). Después de degasificar la mezcla de reacción, se sometió a reflujo con nitrógeno y se detuvo el matraz con un septo. A continuación se agitó durante la noche a 100 °C. Después de enfriar, se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano. Se lavó la solución de CH_2Cl_2 con agua (3 veces) y se secó sobre MgSO_4 antes de la evaporación. Después de la evaporación, se purificó el residuo por cromatografía en columna en una columna en gel de sílice eluyendo con CH_2Cl_2 . Rendimiento: 2,50 g (38 %) del intermedio 7 (IC-EM: 145 $[\text{M}+\text{H}]^+$) y proporcionando el intermedio 8.

b) Preparación del intermedio 9



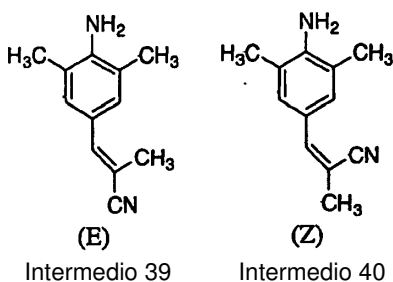
- Se disolvieron 1,58 g del intermedio 7 en EtOH (15 ml). Se añadió 10 % Pd/C (100 mg) y se hidrogenó la mezcla durante 24 horas a temperatura ambiente, después de este periodo se filtró sobre celite. Se evaporó el disolvente. :
 5 Rendimiento: 1,56 g (97 %) del intermedio 9 (IC-EM: 147 ([M+H]⁺).

c) Preparación del intermedio 10



- 10 Se disolvió 3-(4-amino-3,5-dimetilfenil)-2-propenonitrilo (3,44g, 20 mmoles) en EtOH (20 ml). Se añadió 10 % Pd/C (0,300 g) y se hidrogenó la mezcla durante 24 horas a temperatura ambiente, después de este periodo se filtró sobre celite. Se evaporó el disolvente. Rendimiento: 3,21 g (92 %) del intermedio 10 (IC-EM: 175 ([M+H]⁺).

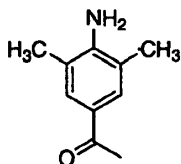
15 d) Preparación de los intermedios 39 y 40



- A una solución de 4-bromo-2,6-dimetilanilina (2,00 g, 10 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadieron metacrilonitrilo (2,6 ml, 30 mmol), trietilamina (2,20 ml, 15 mmol), Pd(OAc)₂ (0,478 g (47%), 1 mmol), y (o-tol)₃P (0,614 g, 2 mmol).
 20 Después de degasificar la mezcla, se agitó durante la noche a 80 °C. Después de enfriar, se diluyó la mezcla de reacción con CH₂Cl₂ y se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio. Se evaporó la solución orgánica y se purificó el residuo por cromatografía en columna (20 % EtOAc en heptanos). Rendimiento: 0,384 g de una mezcla 1:1 del intermedio 39 y 40 (IC-EM : 187 [M+H]⁺) y se recuperaron 1,420 g de 4-bromo-2,6-dimetilanilina.

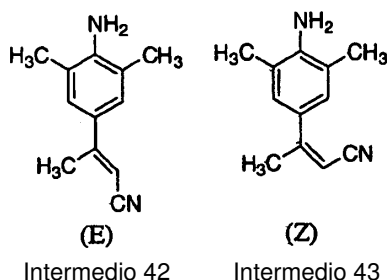
25 Ejemplo A4A

a) Preparación del intermedio 41



- 30 A una solución de 4-bromo-2,6-dimetilanilina (4,00g, 20 mmol) en DMF (25 ml) y H₂O (3 ml) se le añadieron éter butilvinílico (6,7 ml, 50 mmol), Pd(OAc)₂ (0,286g, 0,60 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (DPPP, 0,561 g, 1,32 mmol) y K₂CO₃. Se degasificó la mezcla durante unos pocos minutos antes de calentar durante la noche. Después de enfriar, se añadió H₂O (50 ml) a la mezcla de reacción y a continuación se extrajo con CH₂Cl₂ (3x100 ml). Se evaporó la capa orgánica y se disolvió el residuo en THF (20 ml). Se añadió HCl concentrado (1 ml) y se agitó la mezcla durante 1 hora.
 35 La mezcla se volvió alcalina por la adición de una solución acuosa de K₂CO₃ y a continuación se extrajo con CH₂Cl₂. Después de la evaporación de la capa orgánica, se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna (3% EtOAc en CH₂Cl₂). Rendimiento: 0,650 g (20 %) del intermedio 41 (IC-EM: 164 [M+H]⁺).

40 b) Preparación de los intermedios 42 y 43

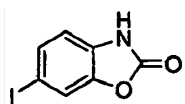


5 A una solución de cianometilfosfonato de dietilo (1,470g, 8,28 mmol) en THF (10 ml) se le añadió *t*-BuOK (0,947 g, 8,28 mmol) a 5 °C. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. A esta mezcla se le añadió gota a gota una solución de intermedio 41 (0,900 g, 5,52 mmol) en THF (10 ml). Se agitó la mezcla durante 7 días y se evaporó. Se repartió el residuo entre H₂O y CH₂Cl₂. Se evaporó la capa orgánica y se purificó el residuo por cromatografía en columna (20% EtOAc en heptanos). Rendimiento: 0,565 g (55%) del intermedio 42 (IC-EM: 187 [M+H]⁺) y 0,154 g (15 %) de la mezcla de los intermedios 42 y 43.

Ejemplo A4B

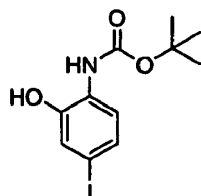
10

a) Preparación del intermedio 44



15 A una solución de 2-benzoxazolona (4,05 g, 30 mmol) en ácido acético (30 ml) se le añadió monoclóruo de yodo (8,71 g, 33,99 mmol). Se agitó la mezcla durante 48 horas. Después de la evaporación, se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó la solución resultante con una solución acuosa de carbonato de potasio. Se secó la solución orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó. Rendimiento: 7,42 g (95 %) del intermedio 44 (IC-EM: 262 [M+H]⁺).

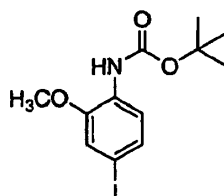
20 b) Preparación del intermedio 45



25 A una solución de THF (100 ml) del intermedio 44 (7,42g, 28,50 mmol) se le añadieron trietilamina (4,8 ml, 34,2 mmol), 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (0,704 g, 5,7 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (8,11g, 37,2 mmol). Se agitó la mezcla durante 3 horas antes de la evaporación. Se disolvió el residuo resultante en metanol (100 ml) y se añadió carbonato de potasio (4 g, 28,98 mmol) a esta solución. Se agitó la mezcla durante la noche. Se añadió ácido acético (4 ml) seguido de evaporación. Se repartió el residuo entre cloruro de metileno y agua. Se secó la solución orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó. Rendimiento: 8,46 g de intermedio 45 (IC-EM : 336 [M+H]⁺) que además se usó sin purificación adicional.

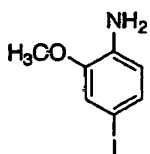
30

c) Preparación del intermedio 46



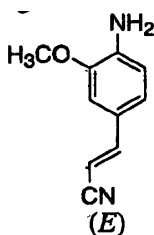
35 Se añadieron carbonato de potasio (6,67 g, 50,50 mmol) y yoduro de metilo (10,90 g, 75,75 mmol) a una solución de intermedio 45 (8,46 g, 25,5 mmol) en THF (30 ml). Se agitó la mezcla durante la noche. Después de la evaporación, se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó la solución con agua. Se evaporó la solución orgánica. El intermedio 46 obtenido (IC-EM : 350 [M+H]⁺) se usó además sin purificación adicional.

40 d) Preparación del intermedio 47



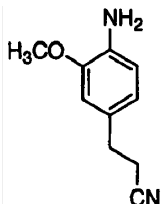
5 Se disolvió el intermedio 46 obtenido en c) en ácido trifluoroacético (10 ml). Después de 10 minutos, se evaporó la mezcla. Se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó la solución con una solución acuosa de carbonato de potasio. Se evaporó la capa orgánica y se purificó el residuo por cromatografía en columna (30% heptanos en CH₂Cl₂). Rendimiento: 3,87 g de intermedio 47 (IC-EM : 250 [M+H]⁺).

10 e) Preparación del intermedio 48



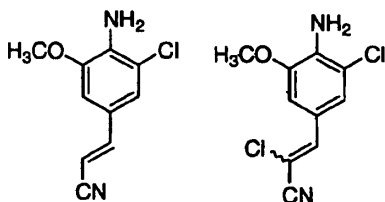
15 A una solución de intermedio 47 (8,40 g, 33,73 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió acrilonitrilo (5,37 g, 101,20 mmol), trietilamina (7,70 ml, 101,50 mmol), dimetilacetamida (4,5 ml), Pd(OAc)₂ (0,806g, 1,69 mmol), y (o-tol)₃P (1,027g, 3,38 mmol). Después de desgasificar la mezcla, se agitó durante la noche a 80 °C. Después de enfriar, se diluyó la mezcla de reacción con CH₂Cl₂ y se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio. Se evaporó la solución orgánica y se purificó el residuo por cromatografía en columna (CH₂Cl₂). Rendimiento: 4,77g (85 %) del intermedio 48 (IC-EM: 175 [M+H]⁺).

20 f) Preparación del intermedio 49



25 Se disolvió el intermedio 48 (4,63 g, 26,61 mmol) en EtOH (50 ml). Se añadió 10% Pd(C) (1,00 g) y se hidrogenó la mezcla durante 24 horas a temperatura ambiente, después de este periodo se filtró sobre celite. Se evaporó el disolvente. Rendimiento: 4,55 g (97 %) del intermedio 49 (IC-EM: 177 [M+H]⁺).

g) Preparación de los intermedios 50 y 51

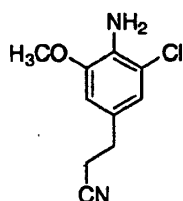


Intermedio 50

Intermedio 51

30 A una solución del intermedio 48 (2,4 g, 13,79 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (3,683g, 27,59 mmol). Se calentó la mezcla a 50 °C durante 2 horas y se evaporó. Se repartió el residuo entre agua y CH₂Cl₂. Se evaporó la capa orgánica y se purificó el residuo por cromatografía en columna (CH₂Cl₂). Rendimiento: 0,420 g (15 %) del intermedio 50 (IC-EM: 209 [M+H]⁺) y 0,840 g (25 %) del intermedio 51 (IC-EM : 243 [M+H]⁺).

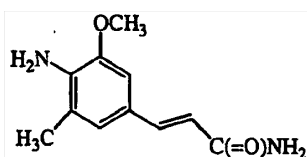
35 h) Preparación del intermedio 52



Se disolvió el intermedio 51 (0,840 g, 3,45 mmol) en EtOH (10 ml). Se añadió 10% Pd(C) (0.100 g) y se hidrogenó la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente, después de este periodo se filtró sobre celite. Se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,280 g (38 %) del intermedio 52 (IC-EM: 213 [M+H]⁺).

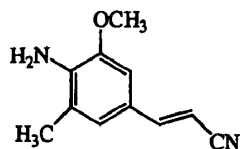
Ejemplo A5

a) Preparación del intermedio 11



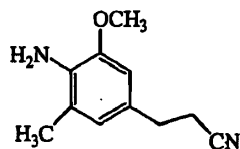
Se disolvió 4-bromo-6-metoxi-2-metilanilina, preparada de acuerdo con el A1b, (7,06 g, 32,4 mmol) en 30 ml de acetonitrilo. A esta solución se le añadieron acrilamida (3,45g, 48,6 mmol), 47% Pd(OAc)₂ (0,726g, 3,24 mol), tris(2-metilfenil)fosfina (1,9 g, 6,48 mmol), *N,N*-dimetiletanamina (4,3 ml) y trietilamina (7,5 ml). Se purgó la mezcla con nitrógeno durante 10 minutos y se agitó durante la noche. Se diluyó la mezcla con 200 ml de diclorometano, se lavó tres veces con 75 ml de agua. Se combinaron las capas acuosas y se extrajo 5 veces con 150 ml de acetato de etilo. Se combinaron el diclorometano y el acetato de etilo, se secó (MgSO₄) y se filtró. Se evaporó el disolvente y se agitó el residuo en éter diisopropílico seguido de filtración. Rendimiento: 5,51 g (83%) del intermedio 11 (IC-EM: 207 [M+H]⁺).

b) Preparación del intermedio 12



Se enfrió POCl₃ (15 ml) hasta 0 °C y se añadió en un baño de hielo a 5,50 g (26,7 mmol) del intermedio 11. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante la noche a esta temperatura. Se añadió la mezcla gota a gota a 250 ml de éter diisopropílico mientras se agitaba enérgicamente. Se filtró el precipitado y se lavó con éter diisopropílico. Se añadió el residuo (7,1g) a 150 ml de diclorometano. Se añadió una solución acuosa de K₂CO₃ y se separó la capa de diclorometano y se evaporó. Se purificó el residuo en una columna de gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂). Rendimiento: 3,21 g (64 %) del intermedio 12 (IC-EM: 189 [M+H]⁺).

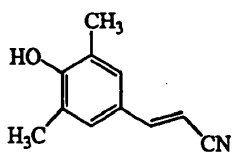
c) Preparación del intermedio 13



Se disolvió el intermedio 12 (1,70g, 9,04mmoles) en EtOH (20 ml). Se añadió 10 % Pd/C (0,300 g) y se hidrogenó la mezcla durante 24 horas a temperatura ambiente, después de este periodo se filtró sobre celite. Se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,57 g (91 %) del intermedio 13 (IC-EM: 191 [M+H]⁺).

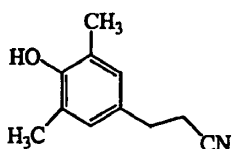
Ejemplo A6

a) Preparación del intermedio 14



Se suspendió 3-(4-amino-3,5-dimetilfenil)-2-propenenitrilo como una sal clorhidrato (4,16 g, 20 mmol) en 10 ml de agua. Se añadió HCl concentrado (5 g) seguido de 10 g de hielo picado. Se enfrió la mezcla resultante hasta 0 °C y se diazotizó añadiendo gota a gota una solución de NaNO₂ (1,40 g, 20 mmol). Después de 25 minutos de agitación, se añadió gota a gota la mezcla de reacción a una solución de 1 ml de HCl concentrado en 20 ml de H₂O a 50 °C y se agitó durante 30 minutos. Se añadió diclorometano (50 ml) y se separó la capa orgánica. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo en una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano. Rendimiento: 1,59 g (48 %) del intermedio 14 (IC-EM: 174 [M+H]⁺).

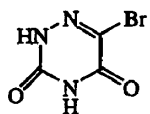
b) Preparación del intermedio 15



Se disolvieron 1,2 g (6,9 mmol) de intermedio 14 en EtOH (20 ml). Se añadió 10% Pd/C (0,250g) y se hidrogenó la mezcla durante la noche. Después de la filtración en celite, se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,15 g (95 %) del intermedio 15 (IC-EM: 176 [M+H]⁺).

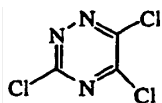
Ejemplo A7

a) Preparación del intermedio 16



Se agitó una mezcla de 25 g (217 mmoles) de 6-azauracilo, bromo (25 ml) y agua (250 ml) a temperatura ambiente durante 30 horas. Se filtró el producto cristalino. Se concentró el filtrado y se recogió el segundo precipitado por filtración. Se combinaron las dos fracciones de precipitado y se secó. Rendimiento: 38,3 g (92 %) del intermedio 16 (5-bromo-6-azauracilo) (p.f. 231-234 °C).

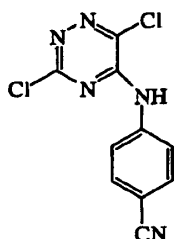
b) Preparación del intermedio 17



A 18 g (93,75 mmoles) de 5-bromo-6-azauracilo (intermedio 16) en 150 ml de oxiclورو de fósforo se le añadieron 39,2 g (188 mmoles) de pentacloruro de fósforo y 38 ml (240 mmoles) de *N,N*-dietilanilina. Se agitó la mezcla a 120 °C durante 5 horas, después de este periodo se evaporó el exceso de disolvente. Se extrajo el residuo varias veces con tetracloruro de carbono. Después de la evaporación del disolvente, se dispuso el residuo oleoso restante en el refrigerador donde solidificó. Rendimiento: 13 g (78 %) del intermedio 17 (3,5,6-tricloro[1,2,4]triazina) (p.f. 57-60 °C).

Ejemplo A8

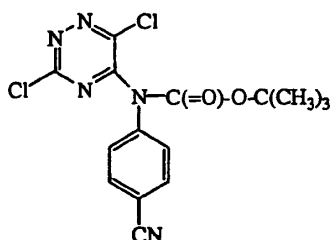
a) Preparación del intermedio 18



Se disolvió el intermedio 16 (7,68g, 40 mmoles) en oxidloruro de fósforo (40 ml). Se enfrió la solución en un baño de hielo. Se añadió trietilamina (8 ml) gota a gota. Después de la adición, se retiró el baño y se calentó la mezcla a 70 °C durante 30 minutos. Se añadió una segunda parte de trietilamina (2 ml). Se continuó el calentamiento durante 30 minutos antes de la evaporación del exceso de disolvente. Se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ seco (60 ml). Se enfrió la solución resultante en un baño de hielo. Se añadió una solución de 4-aminobenzonitrilo (4,34 g, 36 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (40 ml). Después de 5 minutos de agitación, se retiró el baño de hielo. Apareció un precipitado después de 15 minutos de agitación. Se añadió trietilamina (ca 3 ml) gota a gota hasta la completa disolución del precipitado. Se añadió hielo a la solución y se eliminó el precipitado formado por filtración. Se lavó el filtrado con solución acuosa de Na₂CO₃. Se secó la solución orgánica sobre MgSO₄, y se evaporó. Rendimiento: 4,885 g (51 %) del intermedio 18 (IC-EM: 266 [M+H]⁺).

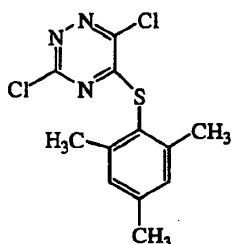
b-1) A una solución de 4-aminobenzonitrilo (10 g, 84,6 mmoles) en THF seco (80 ml) se le añadieron dicarbonato de di-*tert*-butilo (27,1 g, 127 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (500 mg). Se sometió a reflujo la mezcla durante 3 horas. Después de la evaporación, se cromatografió el residuo en una columna de gel de sílice usando CH₂Cl₂ como eluyente. Después de recristalización en una mezcla de metanol y agua, se aisló el intermedio. Rendimiento: 42% de éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4-cianofenilcarbámico (IC-EM : 219 [M+H]⁺).

b-2) Preparación del intermedio 19



A una solución de éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4-cianofenilcarbámico (1,18 g, 5,42 mmoles) en THF seco (20 ml) a 0 °C se le añadió NaH (0,22 g, 5,42 mmoles). Después de 5 minutos de agitación a esta temperatura, se añadió una solución del intermedio 17 (1g, 5,42 mmoles) en THF (10 ml). Se agitó la mezcla durante la noche a 50 °C. Después de la extracción del disolvente, se añadió agua y se realizó la extracción con una solución de metanol al 7 % en diclorometano. Se secó el extracto sobre MgSO₄ y se evaporó. Se usó el intermedio 19 bruto además sin purificación adicional.

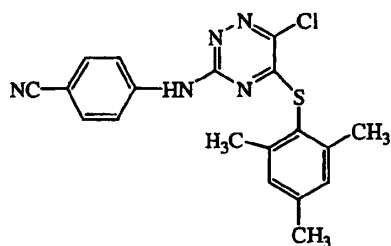
c) Preparación del intermedio 20



A una solución de intermedio 17 (0,560g, 3 mmoles) en THF seco (30 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadieron 2,4,6-trimetiltiofenol (3 mmoles) y carbonato de sodio (0,318 g, 3 mmoles). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante la noche a esta temperatura. Se evaporó el disolvente. Se suspendió el residuo resultante en agua y se extrajo con diclorometano. Se secó la solución de diclorometano sobre MgSO₄ y se evaporó. Se cromatografió el residuo en una columna de gel de sílice usando heptano al 30 % en diclorometano como eluyente. Rendimiento: 68 % del intermedio 20 (IC-EM : 300 [M+H]⁺).

De forma análoga, se prepararon intermedios con un enlazador de oxígeno en lugar de un enlazador de azufre.

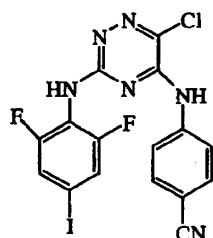
d) Preparación del intermedio 21



Se sometió a reflujo una mezcla de intermedio 20 (1 equiv.), 4-aminobenzonitrilo (1,5 equiv.), y ácido canforsulfónico (CSA) (0,7 equiv.) durante 48 horas en THF. Después de la evaporación del disolvente, se suspendió el residuo en una solución acuosa de Na_2CO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secó la solución de diclorometano sobre MgSO_4 y se evaporó. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 5 % en diclorometano como eluyente. Rendimiento: 46 % del intermedio 21 (p.f. 295-296 °C).

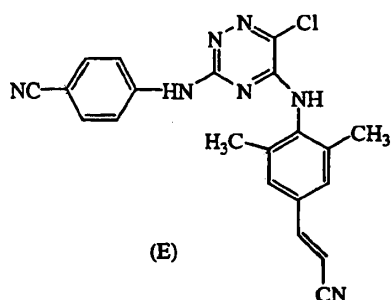
Ejemplo A9

a) Preparación del intermedio 22

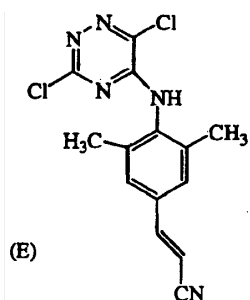


Se sometió a reflujo una mezcla del intermedio 18 (1equiv.), 2,6-difluoro-4-yodo-bencenamina (1,5 equiv.), y ácido canforsulfónico (0,7 equiv.) durante 20-48 horas en 2-propanol (baño de aceite a 120 °C). Se recogió el precipitado formado por filtración y se lavó sucesivamente sobre el filtro con una solución acuosa de Na_2CO_3 , agua, y diclorometano, proporcionando el intermedio 22. Para incrementar el rendimiento o para tener muestras analíticas, se combinaron el 2-propanol y el filtrado de CH_2Cl_2 y se evaporó. Se suspendió el residuo en una solución acuosa de Na_2CO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 . Después del secado sobre MgSO_4 y la evaporación del extracto de diclorometano, se purificó el residuo por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 10 % en diclorometano como eluyente proporcionando el intermedio 22. Rendimiento total: 49 % (IC-EM : 485 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

b) Preparación del intermedio 24



A una solución de

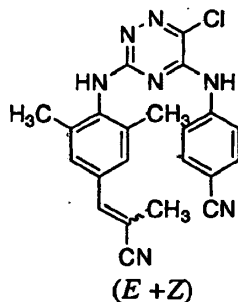


(intermedio 23; preparado de acuerdo con el ejemplo A8a) (1 equiv.) en 2-propanol se le añadieron 4-aminobenzonitrilo (1,5 equiv.) y ácido canforsulfónico (CSA, 0,7 equiv.). Se sometió a reflujo la mezcla durante 24 horas a 120 °C. Después de la evaporación del disolvente, se suspendió el residuo en una solución acuosa de Na₂CO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Se secó la solución de diclorometano sobre MgSO₄ y se evaporó. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 10% en diclorometano como eluyente. Rendimiento: 65 % del intermedio 24 (p.f. 281-282 °C).

La reacción anterior también se puede realizar en THF como disolvente, en ese caso se somete a reflujo la mezcla de reacción durante 48 horas.

10

c) Preparación del intermedio 53

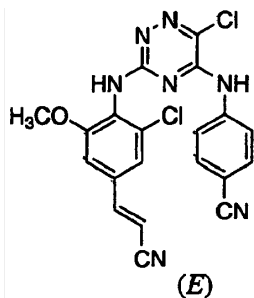


15 A una solución de la mezcla de intermedios 39 y 40 (isómeros E+Z, 0,380 g, 2,04 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron el intermedio 18 (0,707 g, 2,66 mmol) y ácido canforsulfónico (0,331 g, 1,43 mmol). Se sometió a reflujo la mezcla durante la noche en 20 ml de THF (baño de aceite 130 °C) y a continuación se evaporó. Después de enfriar, se recogió el precipitado formado por filtración y a continuación sucesivamente con una solución acuosa de K₂CO₃ (3x), agua, CH₂Cl₂, y Et₂O. Rendimiento: intermedio 53. Se evaporó el sobrenadante y se suspendió el residuo en una solución acuosa de K₂CO₃, y se extrajo (3 veces) con diclorometano. Después de la evaporación del extracto de diclorometano, se purificó el residuo por cromatografía en columna (acetato de etilo al 10% en diclorometano) para dar otra cantidad de intermedio 53. Rendimiento: 0,315 g (27 %) del intermedio 53 (IC-EM: 416 [M+H]⁺).

20

d) Preparación del intermedio 54

25

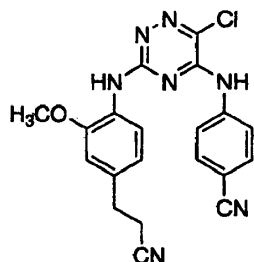


Se sometió a reflujo durante la noche una mezcla de intermedio 18 (0,638,2,398 mmol), intermedio 50 (0,250 g, 1,20 mmol), y ácido canforsulfónico (0,194 g, 0,83 mmol) en 10 ml de THF (baño de aceite 130 °C) y a continuación se evaporó. Se suspendió el residuo en una solución acuosa de K₂CO₃, y se extrajo (3 veces) con diclorometano. Después de la evaporación del extracto de diclorometano, se purificó el residuo por cromatografía en columna (acetato de etilo al 10 % en diclorometano). Rendimiento: 0.110 g (19 %) del intermedio 54 (IC-EM: 438 [M+H]⁺).

30

e) Preparación del intermedio 55

35



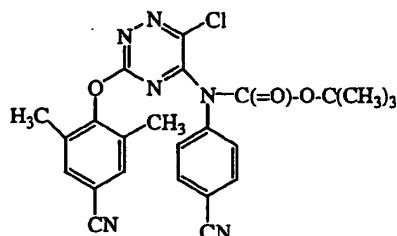
Se sometió a reflujo durante la noche una mezcla de intermedio 18 (2,75 g, 10,33 mmol), intermedio 49 (2,182 g, 12,4

mmol), y ácido canforsulfónico (1,624 g, 7,0 mmol) en 60 ml de THF (baño de aceite 130 °C) y a continuación se evaporó. Después de enfriar, se recogió el precipitado formado (= intermedio 55.HCl) por filtración y a continuación se lavó sucesivamente con una solución acuosa de K₂CO₃ (3x), agua, CH₂Cl₂, y Et₂O. Rendimiento: 3,40 g (81 %) del intermedio 55 (IC-EM: 406 [M+H]⁺).

5

Ejemplo A10

a) Preparación del intermedio 25

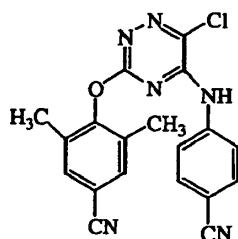


10

A una solución de intermedio 19 (1 equiv.) en THF se le añadieron 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzonitrilo (1 equiv.) y K₂CO₃ (1 equiv.). Se calentó la mezcla durante 15-30 minutos a 100 °C. Después de la evaporación, se disolvió el residuo en diclorometano. Se lavó la solución de diclorometano con agua seguido de secado sobre MgSO₄ y evaporación. Rendimiento: intermedio 25 usado en la siguiente etapa.

15

b) Preparación del intermedio 26



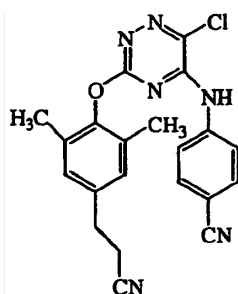
20

Se trató el residuo obtenido en a) con ácido trifluoroacético (TFA) durante 5 minutos. Después de la evaporación de TFA, se disolvió el residuo en diclorometano y se añadió trietilamina (5 equiv.). La evaporación del disolvente dejó un residuo que se purificó en una columna de gel de sílice usando 10% EtOAc/ 90 % CH₂Cl₂ como eluyente. Rendimiento: 43 % del intermedio 26 (p.f. 262-264 °C).

25

Ejemplo A11

Preparación del intermedio 27



30

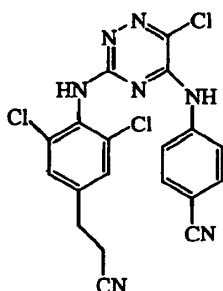
A una solución de intermedio 18 (0,585 g, 2,2 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron 3-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)propanonitrilo (0,580 g, 3,3 mmol) y K₂CO₃ (0,910 g, 6,6 mmol). Se calentó la mezcla a 135 °C durante 48 horas y se evaporó. Se añadieron diclorometano (50 ml) y agua (20 ml) al residuo. Se separaron las capas. Se evaporó la solución orgánica y se purificó el residuo por cromatografía en columna (sílice, 10% EtOAc en CH₂Cl₂). Rendimiento: 0,232 g (26 %) del intermedio 27 (IC-EM: 405 [M+H]⁺).

35

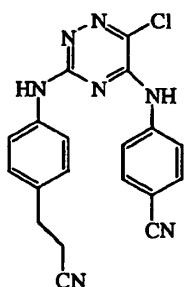
Ejemplo A12

a) Preparación del intermedio 29

40



Se disolvió en un matraz de dos bocas protegido con una lámina de aluminio y equipado con un condensador

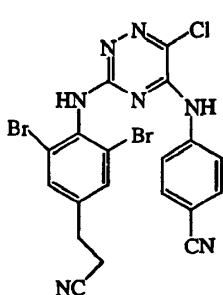


5

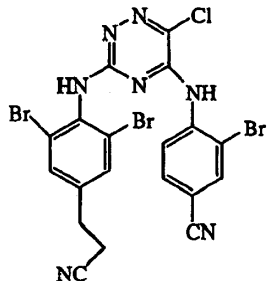
(intermedio 28; preparado de acuerdo con el ejemplo A9a), (0,200 g, 0,53 mmol) en ácido acético (5 ml). Se añadió *N*-clorosuccinimida (NCS, 0,212g, 1,60 mmol). Se desgasificó la mezcla, y se calentó a 110 °C durante 15-30 minutos. Después de la evaporación, se disolvió el residuo en acetato de etilo. Se lavó sucesivamente la solución con una solución acuosa de Na₂CO₃ y agua antes del secado sobre MgSO₄ y la evaporación. Se cromatografió el residuo en una columna de gel de sílice (10% EtOAc en CH₂Cl₂). Rendimiento: 17 % del intermedio 29 (p.f. 254-257 °C).

10

b Preparación de intermedios 30 y 31



Intermedio 30



Intermedio 31

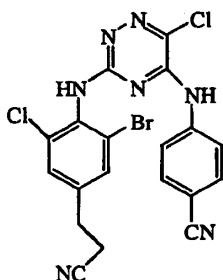
15

Se disolvió en un matraz de dos bocas protegido con una lámina de aluminio y equipado con un condensador el intermedio 28 (1,502 g, 4 mmol) en ácido acético (15 ml). Se añadió *N*-bromosuccinimida (2,140 g, 12 mmol). Se desgasificó la mezcla, y se calentó a 120 °C durante 30 minutos. A continuación, se vertió en 250 ml de agua. Se disolvió el precipitado recogido por filtración en 150 ml de acetato de etilo. Se lavó sucesivamente la solución resultante con una solución acuosa de Na₂CO₃ y agua antes del secado sobre MgSO₄ y la evaporación. Se cromatografió el residuo en una columna de gel de sílice (5 % y 10 % EtOAc en CH₂Cl₂). Rendimiento: 0,491 g (23 %) de intermedio 30 (p.f. 256-257 °C) y 0,123 g (5 %) de intermedio 31 (p.f. 273-275 °C).

20

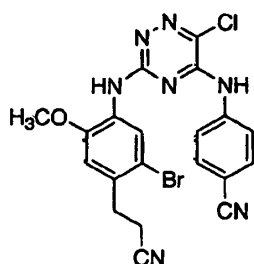
c) Preparación del intermedio 32

25



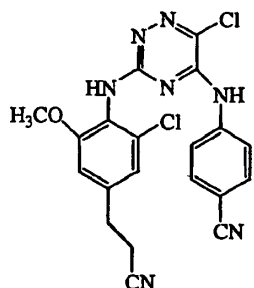
Se disolvió en un matraz de dos bocas protegido con una lámina de aluminio y equipado con un condensador el intermedio 28 (0,207g, 0,55 mmol) en ácido acético. Se añadió *N*-bromosuccinimida (0,198 g, 1,1 mmol). Se desgasificó la mezcla, y se calentó a 110 °C durante 15 minutos. Después de la evaporación, se disolvió el residuo en acetato de etilo. Se lavó sucesivamente la solución con una solución acuosa de Na₂CO₃ y agua antes del secado sobre MgSO₄ y la evaporación. Se disolvió el residuo en ácido acético en un matraz de dos bocas protegido con una lámina de aluminio y equipado con un condensador como antes. Se añadió *N*-clorosuccinimida (0,111 g, 0,83 mmol). Se desgasificó la mezcla, y se calentó a 110 °C durante 15 minutos. Después de la evaporación, se disolvió el residuo en acetato de etilo. Se lavó sucesivamente la solución con una solución acuosa de Na₂CO₃ y agua antes del secado sobre MgSO₄ y la evaporación. Se purificó el residuo por cromatografía en una columna de gel de sílice (10% EtOAc en CH₂Cl₂). Rendimiento: 0,110 g (41 %) de intermedio 32 (p.f. 252-254 °C).

d) Preparación del intermedio 56

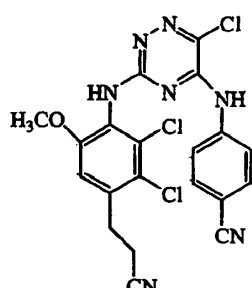


A una solución de intermedio 55.HCl (0,550 g, 1,25 mmol) en ácido acético (10 ml) se le añadió *N*-bromosuccinimida (0,338 g, 1,88 mmol). Se calentó la mezcla durante 2 horas a 120 °C y a continuación se evaporó. Se añadió agua (20 ml) al residuo y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3x 50 ml). Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (acetato de etilo al 10% en CH₂Cl₂). Rendimiento: 0,109 g (18 %) del intermedio 56 (IC-EM: 484 [M+H]⁺).

e) Preparación de los intermedios 57 y 58



Intermedio 57

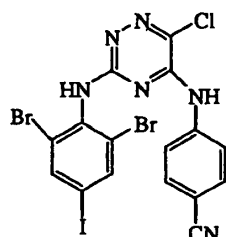


Intermedio 58

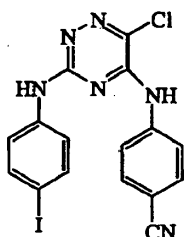
A una solución de intermedio 55 (0,500g, 1,23 mmol) en ácido acético (10 ml) se le añadió *N*-clorosuccinimida (0,248 g, 1,85 mmol). Se calentó la mezcla durante 1 hora a 120 °C y después se evaporó. Se añadió agua (20 ml) al residuo y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3x 50 ml). Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (acetato de etilo al 10% en CH₂Cl₂). Rendimiento: 0,200 g de la mezcla de intermedios 57 y 58 (IC-EM : 474 [M+H]⁺).

Ejemplo A13

a) Preparación del intermedio 34

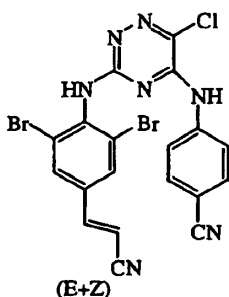


Se disolvió en un matraz de dos bocas protegido con una lámina de aluminio y equipado con un condensador



5 (intermedio 33; preparado de acuerdo con el ejemplo A9a) (1 g, 2,23 mmoles) en ácido acético (10 ml). Se añadió *N*-bromosuccinimida (NBS, 1,603 g, 8,92 mmol). Se desgasificó la mezcla, y se calentó a 120 °C durante 15 minutos. Después de la evaporación, se disolvió el residuo en acetato de etilo. Se lavó sucesivamente la solución con una solución acuosa de Na₂CO₃ y agua antes del secado sobre MgSO₄ y la evaporación. Rendimiento: intermedio 34 usado en la siguiente etapa.

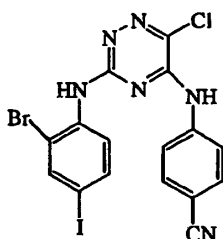
10 b) Preparación del intermedio 35



15 A una solución de DMF del intermedio 34 como se obtuvo en a) se le añadieron acrilonitrilo (0,12 ml, 1,856 mmol), trietilamina (0,26 ml, 1,856 mmol), acetato de paladio (0,0111 g, 0,023 mmol) y trifenilfosfina (0,0123 g, 0,046 mmol). Después de desgasificar la mezcla de reacción, se sometió a reflujo con nitrógeno y se detuvo el matraz con un septo. A continuación se agitó durante la noche a 100 °C. Después de enfriar, se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano. Se lavó la solución de CH₂Cl₂ con agua (3 veces) y se secó sobre MgSO₄ antes de la evaporación. Después de la evaporación, se purificó el residuo por cromatografía en columna en una columna en gel de sílice (10 % EtOAc en CH₂Cl₂). Rendimiento: 6 % (del intermedio 33) del intermedio 35 (E+Z) (IC-EM : 530 ([M+H]⁺)).

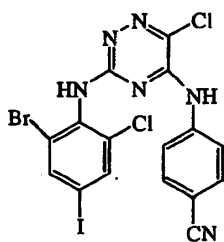
Ejemplo 14

25 a) Preparación del intermedio 36



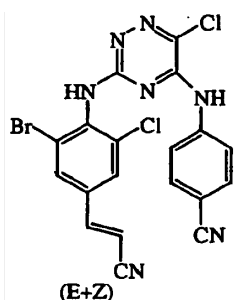
30 Se disolvió en un matraz de dos bocas protegido con una lámina de aluminio y equipado con un condensador el intermedio 33 (1 g, 2,23 mmol) en ácido acético. Se añadió *N*-bromosuccinimida (0,601 g, 3,345 mmol). Se desgasificó la mezcla, y se calentó a 110 °C durante 15 minutos. Después de la evaporación, se disolvió el residuo en acetato de etilo. Se lavó sucesivamente la solución con una solución acuosa de Na₂CO₃ y agua antes del secado sobre MgSO₄ y la evaporación. Rendimiento: intermedio 36 usado en la siguiente etapa.

35 b) Preparación del intermedio 37



Se disolvió el intermedio 36 como se obtuvo en a) en ácido acético en un matraz de dos bocas protegido con una lámina de aluminio y equipado con un condensador como antes. Se añadió *N*-clorosuccinimida (0,447 g, 3,345 mmol). Se
 5 desgasificó la mezcla, y se calentó a 110 °C durante 15 minutos. Después de la evaporación, se disolvió el residuo en acetato de etilo. Se lavó sucesivamente la solución con una solución acuosa de Na₂CO₃ y agua antes del secado sobre MgSO₄ y la evaporación. Rendimiento: intermedio 37 usado en la siguiente etapa.

c) Preparación del intermedio 38

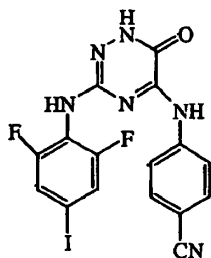


Se disolvió el intermedio 37 como se obtuvo en b) en DMF y se añadieron acrilonitrilo (0,12 ml, 1,856 mmol), trietilamina (0,26 ml, 1,856 mmol), acetato de paladio (0,0111 g, 0,023 mmol) y trifenilfosfina (0,0123 g, 0,046 mmol). Después de
 15 desgasificar la mezcla de reacción, se sometió a reflujo con nitrógeno y se detuvo el matraz con un septo. A continuación se agitó durante la noche a 100 °C. Después de enfriar, se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano. Se lavó la solución de CH₂Cl₂ con agua (3 veces) y se secó sobre MgSO₄ antes de la evaporación. Después de la evaporación, se purificó el residuo por cromatografía en columna en una columna en gel de sílice (10% EtOAc en CH₂Cl₂). Rendimiento: 9 % (del intermedio 33) del intermedio 38 (E/Z) (IC-EM : 486 ([M+H⁺])).

B. PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS FINALES

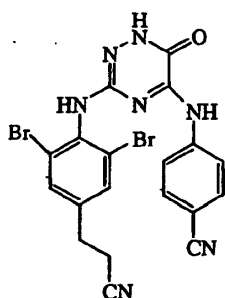
Ejemplo B1

a) Preparación del compuesto 1



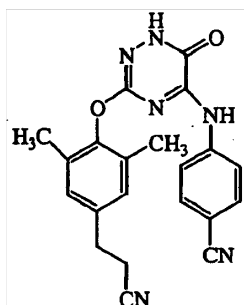
Se disolvió el intermedio 22 (1 equiv.) en ácido acético. Se añadió yoduro de sodio (3 equiv.). Se calentó la mezcla a
 30 100-120 °C durante 6-48 horas. Después de la evaporación, se purificó el residuo por cromatografía en columna usando 20% EtOAc en CH₂Cl₂ como eluyente. Rendimiento: 18 % de compuesto 1 (p.f. 287-290 °C).

b-1) Preparación del compuesto 2



Se disolvió el intermedio 30 (1 equiv.) en ácido acético acuoso al 95 %. Se calentó la mezcla a 120°-150 °C durante 6-48 horas. Después de la evaporación, se trató el residuo con Et₃N en CH₂Cl₂, y después se evaporó la mezcla resultante. Se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice (7% MeOH en CH₂Cl₂). Rendimiento: 31 % de compuesto 2 (IC-EM : 514 ([M+H]⁺) ; m.p. 339-340 °C).

b-2) Preparación del compuesto 3

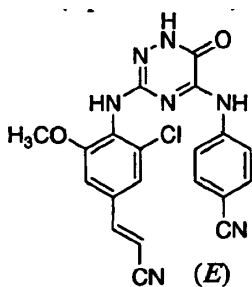


10

Se calentó el intermedio 27 durante 3 horas a 150 °C en ácido acético acuoso al 80 %. Después de la evaporación, se trató el residuo con Et₃N en CH₂Cl₂ y se evaporó la mezcla. Se trató el residuo con CH₂Cl₂ y se recogió el precipitado por filtración. Se lavó el filtrado con CH₂Cl₂ y un pequeño volumen de 7% MeOH en CH₂Cl₂. Se obtuvo otra cantidad de compuesto por evaporación del sobrenadante seguido de cromatografía en columna del residuo resultante en una columna de gel de sílice (20% EtOAc en CH₂Cl₂). Rendimiento: 55 % de compuesto 3 (p.f. 351-352 °C).

15

b-3) Preparación del compuesto 71



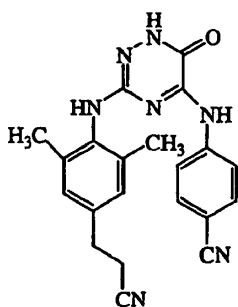
20

Se disolvió el intermedio 54 (0,140 equiv.) en ácido acético acuoso al 80 %. Se calentó la mezcla durante la noche a 150 °C. Después de la evaporación, se trató el residuo con Et₃N en CH₂Cl₂ y se evaporó la mezcla. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (20% EtOAc en CH₂Cl₂). Rendimiento: 0,037 g de compuesto 71 (IC-EM : 420 [M+H]⁺).

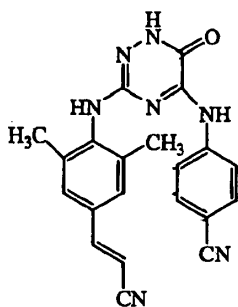
25

Ejemplo B2

Preparación del compuesto 5



Se disolvió el compuesto 4 (preparado de acuerdo con el Ej.B1b-1))



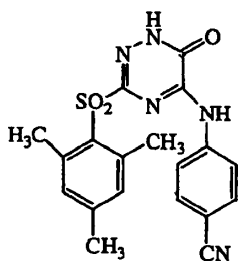
5

(0,042 g, 0,11 mmol) en EtOH. se le añadió 10% Pd/C y se hidrogenó la mezcla durante 24 horas a temperatura ambiente, después de este periodo se filtró sobre celite. Después de la evaporación del disolvente, se purificó el residuo en una columna de gel de sílice (7% MeOH en CH₂Cl₂). Rendimiento: 43 % de compuesto 5 (p.f. 336-337 °C).

10

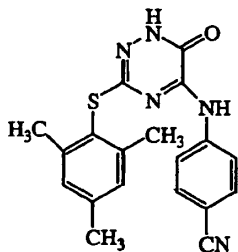
Ejemplo B3

Preparación del compuesto 7



15

Se disolvió el compuesto 6 (preparado de acuerdo con el Ej. B1b-1))



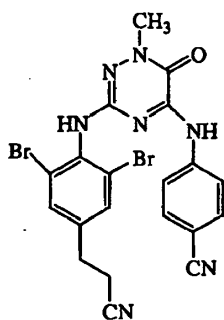
20

(0,080 g, 0,22 mmol) en una solución de peróxido de hidrógeno al 30 % en ácido acético (5 ml). Se calentó la mezcla a 100 °C durante 3 horas y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (20% EtOAc en CH₂Cl₂). Rendimiento: 0,042 g (48 %) de compuesto 7 (p.f. 303-304 °C).

25

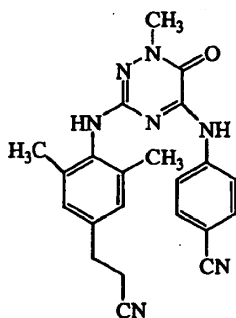
Ejemplo B4

a) Preparación del compuesto 8



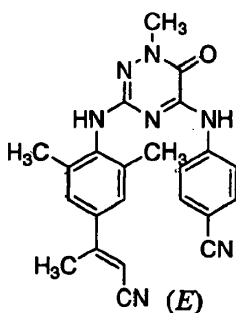
5 Se disolvió el compuesto 2 (1 equiv.) en THF seco. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo. Se añadió hidruro de sodio (1 equiv.) y se agitó la mezcla durante 5 minutos antes de la adición de un exceso de yoduro de metilo (ca 3 equiv.). Se retiró el baño de enfriamiento y se dejó que la mezcla de reacción reaccionara durante 6-24 horas. Después de completar la reacción, se evaporó el THF. Se disolvió el residuo en CH_2Cl_2 y se lavó la solución resultante con agua, se secó sobre MgSO_4 , y se evaporó. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna usando como eluyente 10% EtOAc en diclorometano. Rendimiento: 19 % de compuesto 8 (IC-EM : 528 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)).

10 b) Preparación del compuesto 9



15 Se disolvió el compuesto 5 en THF seco. Se enfrió la solución en un baño de hielo. Se añadió hidruro de sodio (1,1 equiv.). Se agitó la mezcla durante 5 minutos antes de la adición de yoduro de metilo (3 equiv.). Se retiró el baño de hielo y después de 5 horas de agitación, se evaporó la mezcla. Se purificó el residuo en una columna de gel de sílice usando una solución de 10% EtOAc en CH_2Cl_2 . Rendimiento: compuesto 9 (p.f. 317-320 °C).

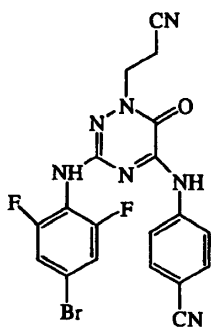
20 c) Preparación del compuesto 78



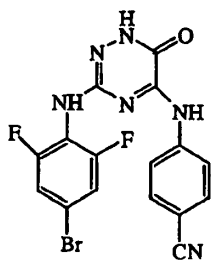
25 Se disolvió el compuesto 77 (0,040 g, 0,100 mmol) en THF seco (3 ml). Se enfrió la solución en un baño de hielo. Se añadió hidruro de sodio (60% dispersado en un aceite mineral, 0,004 g, 0,111 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 minutos antes de la adición de un exceso de yoduro de metilo (0,5 ml). Se retiró el baño de hielo y después de 5 horas de agitación, se evaporó la mezcla. Se purificó el residuo por cromatografía en capa fina preparativa en sílice (10% EtOAc en CH_2Cl_2). Rendimiento: 0,015 g de compuesto 78 (IC-EM: 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$)

30 Ejemplo B5

Preparación del compuesto 11



A una solución de DMF (3 ml) de

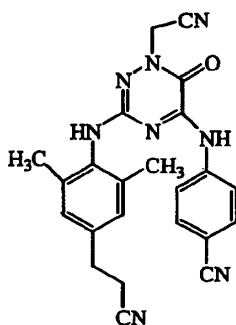


5

(compuesto 10; preparado de acuerdo con el ejemplo B1a)) (0,111 g, 0,265 mmoles) se le añadieron acrilonitrilo (0,05 ml), trietilamina (0,04 ml, 0,291 mmol), acetato de paladio (0,0128 g, 0,0026 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (0,0164 g, 0,0052 moles). Después de desgasificar la mezcla de reacción, se sometió a reflujo con nitrógeno y se detuvo el matraz con un septo. A continuación, se agitó durante 4 días a 120 °C. Después de enfriar, se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano. Se lavó la solución de CH₂Cl₂ con agua (3 veces) y se secó sobre MgSO₄ antes de la evaporación. Después de la evaporación, se purificó el residuo por cromatografía en columna en una columna en gel de sílice (10 % EtOAc en CH₂Cl₂). Rendimiento: 0,067 g (53 %) de compuesto 11 (p.f. 246-247 °C).

15 Ejemplo B6

a-1) Preparación del compuesto 12

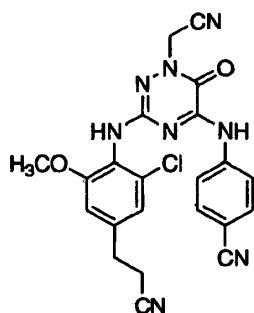


20

Se disolvió el compuesto 5 en THF seco. Se enfrió la solución en un baño de hielo. Se añadió hidruro de sodio (1,1 equiv.). Se agitó la mezcla durante 5 minutos antes de la adición de Br-CH₂-CN (3 equiv.). Se retiró el baño de hielo y después de 5 horas de agitación, se evaporó la mezcla. Se purificó el residuo en una columna de gel de sílice usando una solución de 10% EtOAc en CH₂Cl₂ como eluyente. Residuo: compuesto 12 (p.f. 243-246 °C).

25

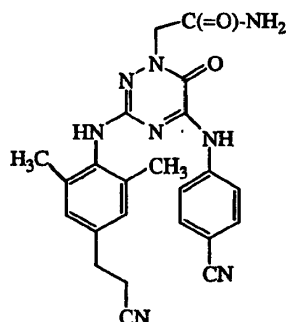
a-2) Preparación del compuesto 75



5 Se disolvió el compuesto 63 (0,050 g, 0,118 mmol) en THF seco (3 ml). Se enfrió la solución en un baño de hielo. Se añadió hidruro de sodio (60% dispersado en un aceite mineral, 0,006 g, 0,131 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 minutos antes de la adición de un exceso de Br-CH₂-CN (0,5 ml). Se retiró el baño de hielo y después de 5 horas de agitación, se evaporó la mezcla. Se purificó el residuo por cromatografía en capa fina preparativa en sílice (10% EtOAc en CH₂Cl₂). Rendimiento: 0,030 g de compuesto 75 (IC-EM : 461 [M+H]⁺). El compuesto 60 se preparó en consecuencia.

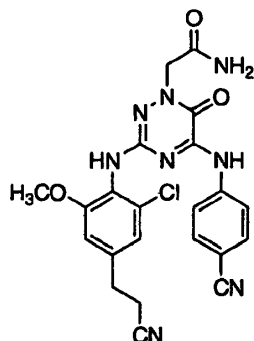
10 Se preparó el compuesto 57 en consecuencia comenzando a partir del compuesto 45. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en capa fina preparativa en sílice (50% EtOAc en heptano). Rendimiento: 0,026 g de compuesto 57 (p.f. 276-277 °C). Este procedimiento también se usó para preparar el compuesto 55 (Rendimiento: 0,027 g; IC-EM : 426 [M+H]⁺)

15 b-1) Preparación del compuesto 13



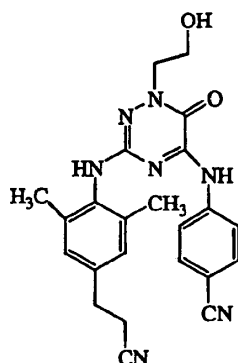
20 Se disolvió el compuesto 5 en THF seco. Se enfrió la solución en un baño de hielo. Se añadió hidruro de sodio (1,1 equiv.). Se agitó la mezcla durante 5 minutos antes de la adición de I-CH₂-C(=O)NH₂ (3 equiv.). Se retiró el baño de hielo y después de 5 horas de agitación, se evaporó la mezcla. Se purificó el residuo en una columna de gel de sílice usando una solución de 80% EtOAc en CH₂Cl₂ como eluyente. Residuo: compuesto 13 (p.f. 289-291 °C).

25 b-2) Preparación del compuesto 76



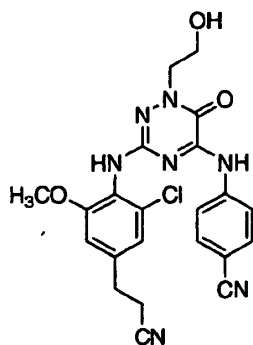
30 Se disolvió el compuesto 63 (0,050 g, 0,118 mmol) en THF seco (3 ml). Se enfrió la solución en un baño de hielo. Se añadió hidruro de sodio (60% dispersado en un aceite mineral, 0,006 g, 0,131 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 minutos antes de la adición de I-CH₂-C(=O)-NH₂ (0,044g, 0,237 mmol). Se retiró el baño de hielo y después de 5 horas de agitación, se evaporó la mezcla. Se trató el residuo con 7% MeOH en CH₂Cl₂. Se recogió el precipitado por filtración y se lavó sucesivamente con H₂O, y 7% MeOH en CH₂Cl₂. Rendimiento: 0,013 g de compuesto 76 (IC-EM : 479 [M+H]⁺).

c-1) Preparación del compuesto 14



- 5 Se disolvió el compuesto 5 en THF seco. Se enfrió la solución en un baño de hielo. Se añadió hidruro de sodio (6 equiv.). Se agitó la mezcla durante 5 minutos antes de la adición de un exceso de yodoetanol. Se retiró el baño de hielo y después de 5 horas de agitación, se evaporó la mezcla. Se purificó el residuo en una columna de gel de sílice usando una solución de 60% EtOAc en CH_2Cl_2 como eluyente. Rendimiento: compuesto 14 (IC-EM : 430 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)).

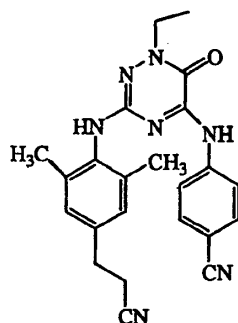
10 c-2) Preparación del compuesto 74



- 15 Se disolvió el compuesto 63 (0,050 g, 0,118 mmol) en THF seco (3 ml). Se enfrió la solución en un baño de hielo. Se añadió hidruro de sodio (60% dispersado en un aceite mineral, 0,006 g, 0,131 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 minutos antes de la adición de un exceso de 2-yodoetanol (0,5 ml) y otra cantidad de hidruro de sodio (0,030 g, 0,655 mmol). Se retiró el baño de hielo y después de 5 horas de agitación, se evaporó la mezcla. Se purificó el residuo por cromatografía en capa fina preparativa en sílice (60% EtOAc en CH_2Cl_2). Rendimiento: 0,029 g de compuesto 74 (IC-EM : 466 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)).

- 20 Se preparó el compuesto 70 en consecuencia comenzando a partir del compuesto 3. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en capa fina preparativa en sílice (45% EtOAc en CH_2Cl_2). Rendimiento: 0,012 g de compuesto 70 (IC-EM : 431 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)). Este procedimiento también se usó para preparar el compuesto 61 (Rendimiento: 0,012 g; IC-EM : 429 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)).

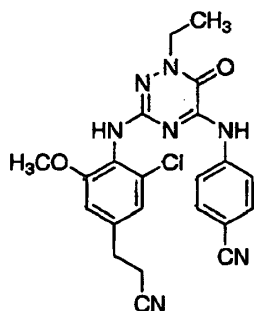
25 d-1) Preparación del compuesto 15



- 30 Se disolvió el compuesto 5 en THF seco. Se enfrió la solución en un baño de hielo. Se añadió hidruro de sodio (1,1 equiv.). Se agitó la mezcla durante 5 minutos antes de la adición de $\text{I-CH}_2\text{-CH}_3$ (3 equiv.). Se retiró el baño de hielo y después de 5 horas de agitación, se evaporó la mezcla. Se purificó el residuo en una columna de gel de sílice usando

una solución de 10% EtOAc en CH₂Cl₂ como eluyente. Rendimiento: compuesto 15 (p.f. 243-245 °C).

d-2) Preparación del compuesto 73



5

Se disolvió el compuesto 63 (0,050 g, 0,118 mmol) en THF seco (3 ml). Se enfrió la solución en un baño de hielo. Se añadió hidruro de sodio (60% dispersado en un aceite mineral, 0,006 g, 0,131 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 minutos antes de la adición de un exceso de yoduro de etilo (0,5 ml). Se retiró el baño de hielo y después de 5 horas de agitación, se evaporó la mezcla. Se purificó el residuo por cromatografía en capa fina preparativa en sílice (10% EtOAc en CH₂Cl₂). Rendimiento: 0,013 g de compuesto 73 (IC-EM : 450 [M+H]⁺) como un sólido.

10

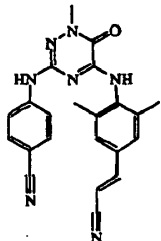
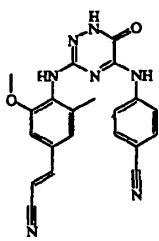
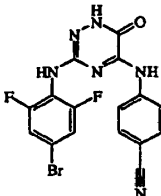
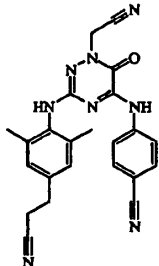
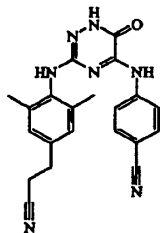
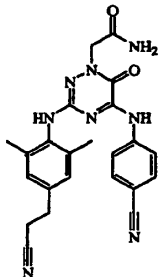
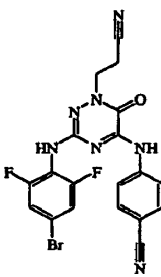
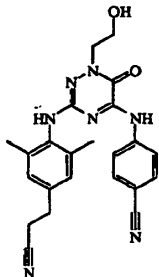
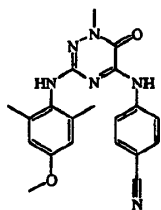
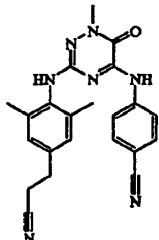
La tabla 1 enumera los compuestos (Co.N.^o) que se prepararon de acuerdo con uno de los ejemplos anteriores (Ej.). Los compuestos se caracterizaron por su punto de fusión (p.f.) o masa protonada ([M+H]⁺).

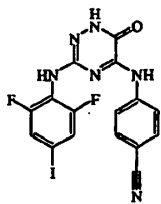
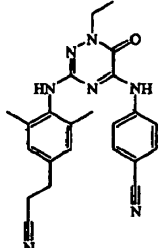
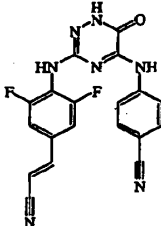
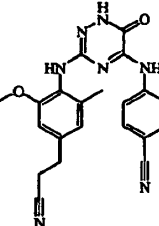
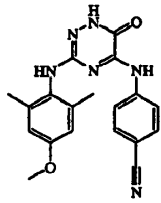
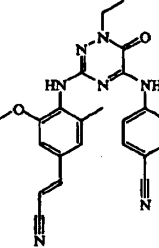
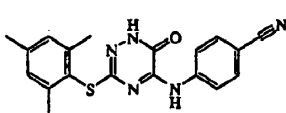
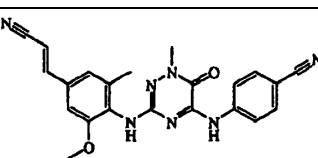
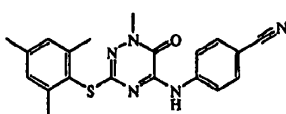
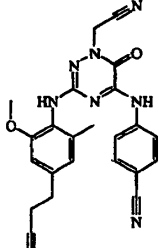
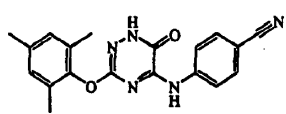
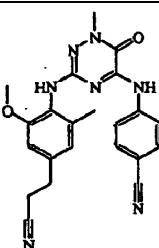
15

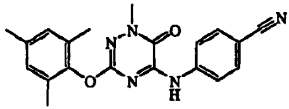
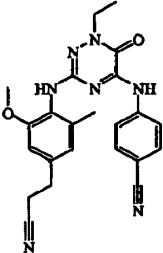
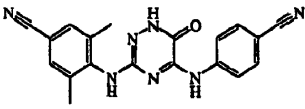
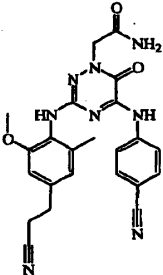
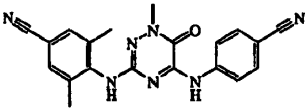
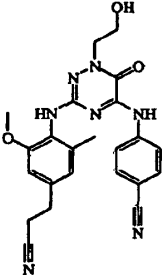
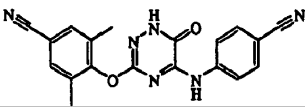
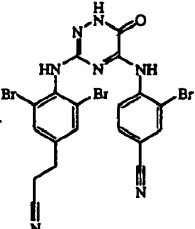
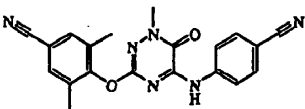
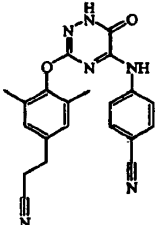
Tabla 1

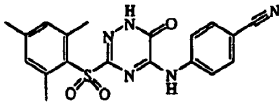
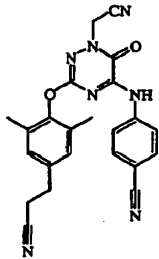
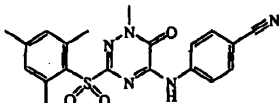
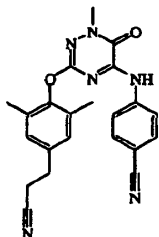
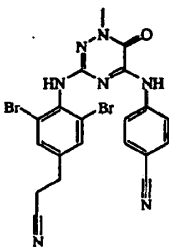
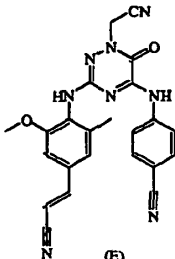
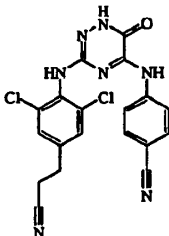
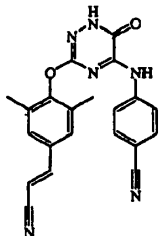
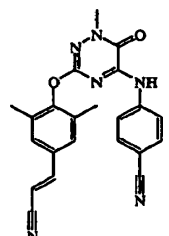
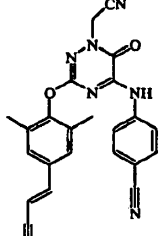
Co. N. ^o 16; Ej. B1a); 347[M+H] ⁺	Co. N. ^o 37; Ej. B4a); 440[M+H] ⁺
Co. N. ^o 17; Ej. B4a); 301[M+H] ⁺	Co. N. ^o 38; Ej. B1b-1); p.f. 327-328 °C
Co. N. ^o 18; Ej. B1a); p.f. 262-263 °C	Co. N. ^o 39; Ej. B4a); 484[M+H] ⁺

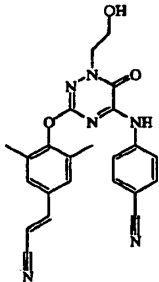
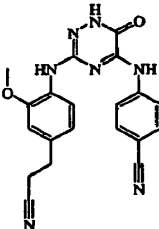
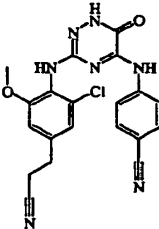
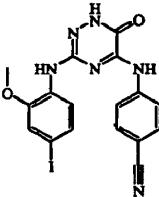
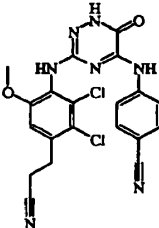
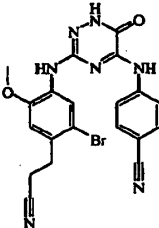
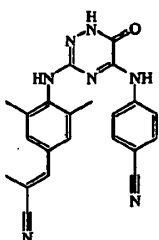
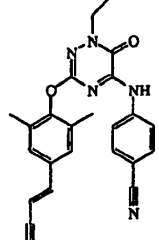
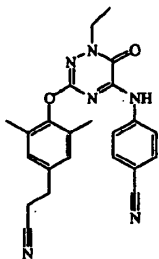
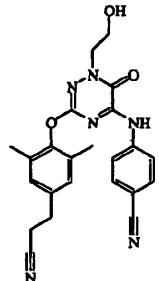
Co. N.º 19; Ej. B4a); 378[M+H ⁺]	Co. N.º 2; Ej. B1b-1); p.f. 339-340 °C
Co. N.º 20; Ej. B1a); p.f. 338-339 °C	Co. N.º 40; Ej. B1b-1); (E+Z); 424[M+H ⁺]
Co. N.º 21; Ej. B4a); 361[M+H ⁺]	Co. N.º 41; Ej. B4a); (E+Z); 438[M+H ⁺]
Co. N.º 22; Ej. B1a); 348[M+H ⁺]	Co. N.º 42; Ej. B1b-1); (E+Z); 468[M+H ⁺]
Co. N.º 4; Ej. B1b-1); (E); p.f. 374-375 °C	Co. N.º 43; Ej. B1b-1); (E+Z); 512[M+H ⁺]
Co. N.º 23; Ej. B1b-1); 384[M+H ⁺]	Co. N.º 44; Ej. B4b)

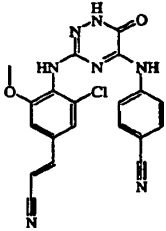
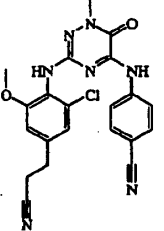
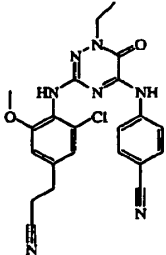
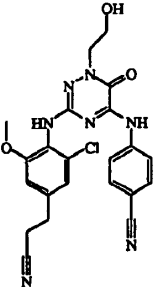
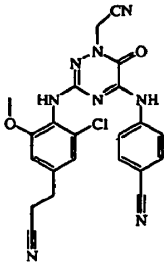
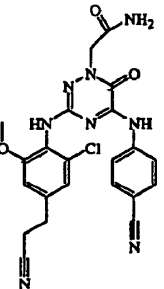
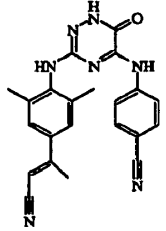
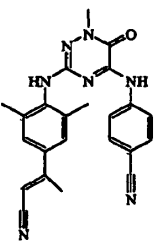
	
Co. N.º 24; Ej. B4a); (E); 398[M+H ⁺]	Co. N.º 45; Ej. B1b-1)/B1b-2); (E); p.f. 333-336 °C
	
Co. N.º 10; Ej. B1a); p.f. 308-310 °C	Co. N.º 12; Ej. B6a-1); p.f. 243-246 °C
	
Co. N.º 5; Ej. B2/B1b); p.f. 336-337 °C	Co. N.º 13; Ej. B6b-1); p.f. 289-291 °C
	
Co. N.º 11; Ej. B5; p.f. 246-247 °C	Co. N.º 14; Ej. B6c-1); 430[M+H ⁺]
	
Co. N.º 25; Ej. B4a); 377[M+H ⁺]	Co. N.º 9; Ej. B4b); p.f. 317-320 °C

	
Co. N.º 1; Ej. B1a); p.f. 287-290 °C	Co. N.º 15; Ej. B6d-1); p.f. 243-245 °C
	
Co. N.º 26; Ej. B1b-1); (E); p.f. 300-303 °C	Co. N.º 46; Ej. B1b-2); p.f. 303-304 °C
	
Co. N.º 27; Ej. B1b-1); p.f. 312-314 °C	Co. N.º 47; Ej. B6d-1); (E); p.f. 273-274 °C
	
Co. N.º 6; Ej. B1b-1); p.f. 332-333 °C	Co. N.º 48; Ej. B4b); (E); p.f. 325-326 °C
	
Co. N.º 28; Ej. B4a); p.f. 299-301 °C	Co. N.º 49; Ej. B6a-1); 441[M+H ⁺]
	
Co. N.º 29; Ej. B1b-1); p.f. 375-377 °C	Co. N.º 50; Ej. B4b); p.f. 284-286 °C

	
Co. N.º 30; Ej. B4a); p.f. 273-275 °C	Co. No.51; Ej. B6d-1); p.f. 263-264 °C
	
Co. N.º 31; Ej. B1b-1); p.f. 377-378 °C	Co. N.º 52; Ej. B6b-1); p.f. 292-293 °C
	
Co. N.º 32; Ej. B4a); p.f. 370-373 °C	Co. N.º 53; Ej. B6c-1); 426[M+H ⁺]
	
Co. N.º 33; Ej. B1b-1); p.f. 392-393 °C	Co. N.º 54; Ej. B1b-2); p.f. 335-336 °C
	
Co. N.º 34; Ej. B4a); p.f. 306-308 °C	Co. N.º 3; Ej. B1b-2); p.f. 351-352 °C

	
Co. N.º 7; Ej. B3; p.f. 303-304 °C	Co. N.º 55; Ej. B6a-2; 426[M+H ⁺]
	
Co. N.º 35; Ej. B4a); p.f. 308-310 °C	Co. N.º 56; Ej. B4b; 401 [M+H ⁺]
	 (E)
Co. No.8; Ej. B4a); 528[M+H ⁺]	Co. N.º 57; Ej. B6a-2; (E); p.f. 276-277 °C
	
Co. N.º 36; Ej. B1b-1); p.f. 306-308 °C	Co. N.º 58; Ej. B1b-2); 385[M+H ⁺]
	
Co. N.º 59; Ej. B4c); 399[M+H ⁺]	Co. N.º 60; Ej. B6a-2); 424[M+H ⁺]

	
Co. N.º 61; Ej. B6c-2); 429[M+H ⁺]	Co. N.º 62; Ej. B1b-3); 385[M+H ⁺]
	
Co. N.º 63; Ej. B1b-2); 422[M+H ⁺]	Co. N.º 64; Ej. B1b-3); 461[M+H ⁺]
	
Co. N.º 65; Ej. B1b-3); 456[M+H ⁺]	Co. N.º 66; Ej. B1b-3); 466[M+H ⁺]
	
Co. N.º 67; Ej. B1b-2); 398[M+H ⁺]	Co. N.º 68; Ej. B6d-2); 413[M+H ⁺]
	
Co. N.º 69; Ej. B6d-2); 415[M+H ⁺]	Co. N.º 70; Ej. B6c-2); 466[M+H ⁺]

	
Co. N.º 71; Ej. B1b-3); 420[M+H ⁺]	Co. N.º 72; Ej. B4c; 436[M+H ⁺]
	
Co. N.º 73; Ej. B6d-2; 560[M+H ⁺]	Co. N.º 74; Ej. B6c-2); 466[M+H ⁺]
	
Co. N.º 75; Ej. B6a-2); 461 [M+H ⁺]	Co. N.º 76; Ej. B6b-2); 479[M+H ⁺]
	
Co. N.º 77; Ej. B1b-2); 398[M+H ⁺]	Co. N.º 78; Ej. B4c); 412[M+H ⁺]

[M+H⁺] es la masa del compuesto protonado (ionización química espectro de masas)

C. EJEMPLO FARMACOLÓGICO

- 5 Se examinó la actividad farmacológica de los presentes compuestos usando la siguiente prueba.

Se usó un procedimiento de ensayo rápido, sensible y automatizado para la evaluación *in vitro* de agentes anti-VIH. Una línea de linfocitos T-4 transformados de VIH-1, MT-4, que era previamente conocida (Koyanagi et al., Int. J. Cancer, 36, 445-451, 1985) por ser altamente susceptible a y permisiva para la infección por VIH, sirvió como línea celular objetivo.

- 10 En estas células, diseñadas con GFP (y un promotor específico de VIH), se midió la infección por VIH en curso de forma fluorométrica. Se midió la citotoxicidad en las mismas células, pero diseñadas con GFP en un promotor constitucional. La infección (o inhibición de la misma) de células infectadas por VIH y la fluorescencia de las células infectadas de prueba se evalúa por la señal fluorescente GFP generada por las dos líneas celulares mencionadas anteriormente.
- 15 El 50 % de la concentración eficaz (CE₅₀ en µM) se definió como la concentración de compuesto que redujo la fluorescencia en las células infectadas con VIH en un 50 %. El 50 % de la concentración citotóxica (CC₅₀ en µM) se definió como la concentración de compuesto que redujo la fluorescencia de las células infectadas de prueba en un 50 %.

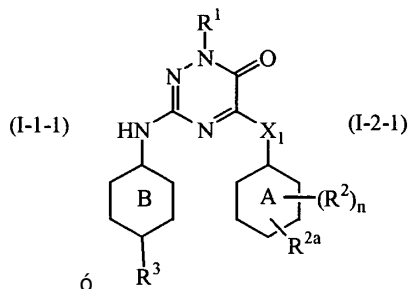
Los compuestos de fórmula (I) mostraron que inhibían el VIH-1 eficazmente. Los valores particulares de pCE_{50} ($-\log CE_{50}$) se enumeran en la tabla 2 a continuación en el presente documento. Por ejemplo, un compuesto con un valor de CE_{50} de $10^{-9}M$ tiene un $pCE_{50} = 9$.

5 Tabla 2

Co. N.º	pCE_{50}
16	9,0
17	9,0
18	7,9
19	8,2
20	9,2
21	9,0
22	7,8
4	9,2
23	9,1
24	9,2
10	9,5
5	9,6
11	9,1
25	9,2
1	9,5
26	9,2
27	9,7
6	7,8
28	8,4
29	6,5
30	9,2
31	9,5
32	8,9
33	9,2
34	8,5
7	7,7
35	8,0
8	10,0
36	9,9
37	9,9
38	9,9
39	10,0
2	10,0
40	9,5
41	9,7
42	9,4

ES 2 442 857 T3

43	9,5
13	8,6
14	9,5
9	9,3
15	9,7
46	9,6
47	9,1
48	9,4
49	9,5
50	9,8
51	9,6
52	8,8
53	9,4
3	9,2
56	9,2
55	9
58	8,5
59	8,9
60	8,6
61	8,9
62	9,5
67	8,82
68	8,92
54	7,12
69	9,05
70	9,1
71	9,1
72	9,2
73	9,2
74	9,1
75	9,1
77	9,1
78	9,1
67	9,0



X_{4b} representa -NH-NH-; -N=N-; -O-; -C(=O)-; -S-; o -S(=O)_p-;

[illegible]

20 cada R⁴ independientemente representa hidrógeno; hidroxi; halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxi o -C(=O)R⁶; alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxi o -C(=O)R⁶; alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxi o -C(=O)R⁶; cicloalquilo C₃₋₇; alquiloxi C₁₋₆; alquiloxicarbonilo C₁₋₆; alquilcarbonilo C₁₋₆; carboxilo; ciano; nitro; amino; mono-o di(alquil C₁₋₆)amino; polihaloalquilo C₁₋₄; polihaloalquiloxi C₁₋₄; polihaloalquiltio C₁₋₄; -S(=O)_pR⁶; -NH-S(=O)_pR⁶; -C(=O)R⁶; -NHC(=O)H; -C(=O)NHNH₂; NHC(=O)R⁶; C(=NH)R⁶; o R⁷;

R⁵ representa formilo, ciano, aminocarbonilo, mono-o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo, hidroxilo, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆ o alquilcarbonilo C₁₋₆;

R⁶ representa alquilo C₁₋₄, amino, mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino o polihaloalquilo C₁₋₄;

R⁷ representa carbociclo saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico; un carbociclo parcialmente saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico; un carbociclo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico; un heterociclo saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico; un heterociclo parcialmente saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico; o un heterociclo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico; en el que cada uno de dichos sistemas de anillo carbocíclico o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido, siempre que sea posible, con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, mono o di(alquil C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, aminocarbonilo, -CH(=N-O-R⁸), R^{7a}, -X₃-R^{7a} o R^{7a}-alcanodiilo C₁₋₄;

40 R^{7a} representa un carbociclo saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico; un carbociclo parcialmente saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico; un carbociclo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico; un heterociclo saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico; un heterociclo parcialmente saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico; o un heterociclo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico; en la que cada uno de dichos sistemas de anillos carbocíclicos o
45 heterocíclicos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxil, mercapto, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, mono o

di(alquil C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₆, alquiloalcolcarbonilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, aminocarbonilo, -CH(=N-O-R⁸);

R⁸ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con arilo, o arilo;

55 R⁹ y R¹⁰ cada uno independientemente representan hidrógeno; hidroxilo; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆; amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo; -CH(=NR¹¹) o R⁷, en la que cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆ mencionados anteriormente puede estar opcionalmente y cada uno individualmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, carboxilo, alquilo C₁₋₆, ciano, amino, imino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, polihalometilo, polihalometililo, polihalometilitio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶ o R⁷; o

80 R^9 y R^{10} pueden tomarse conjuntamente para formar un radical bivalente de fórmula

$$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \text{ (d-1)}$$

65 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- (d-2)

$$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \text{ (d-3)}$$
$$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \text{ (d-4)}$$

5 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^{12}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (d-5)

$$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2- \text{ (d-6)}$$

10 R¹¹ representa ciano; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄, ciano, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino o aminocarbonilo; alquilcarbonilo C₁₋₄; alquiloxicarbonilo C₁₋₄; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo;

R¹² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

15 R¹³ y R¹⁴ cada uno independientemente representan alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo o mono-o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo, alqueniil C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo o mono-o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo, alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo o mono-o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo;

R¹⁵ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo o mono-o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo;

R¹⁶ rappresenta alchilo C₁₋₆ opionalmente sostituito con ciano o aminocarbonilo o mono-o di(alchil C₁₋₄)aminocarbonilo, o R⁷:

p es 1 o 2;

arilo representa fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, mono o di(alquil C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquiloxi C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquiloxi C₁₋₆, aminocarbonilo, R⁷ o -X₃-R⁷.

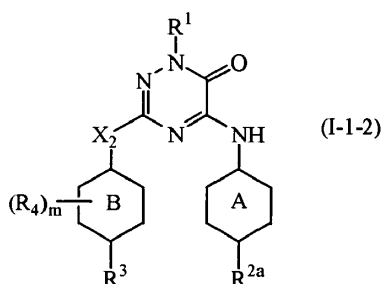
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

35 R¹³ y R¹⁴ cada uno independientemente representan alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo, alquilenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo, alquilenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo;

R¹⁵ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo;

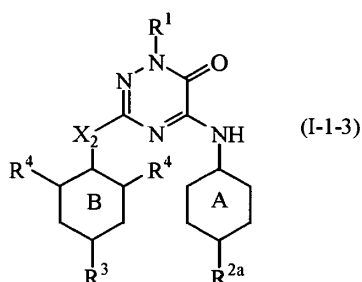
R¹⁶ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo, o R⁷.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto tiene la fórmula



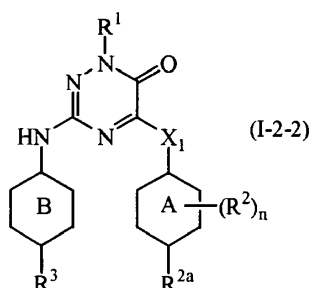
45 en la que R^1 , R^{2a} , R^3 , R^4 , m , X_2 , anillo A y anillo B son como se define en la reivindicación 1 o 2.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el compuesto tiene la fórmula



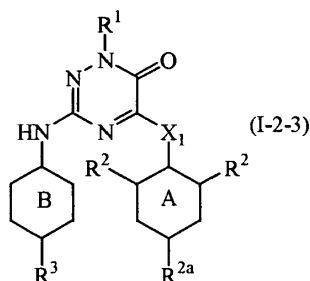
en la que R^1 , R^{2a} , R^3 , R^4 , X_2 , anillo A y anillo B son como se define en la reivindicación 1 o 2 con la condición de que R^4 sea distinto de hidrógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto tiene la fórmula



10 en la que R^1 , R^{2a} , R^2 , R^3 , X_1 , n , anillo A y anillo B son como se define en la reivindicación 1 o 2.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el compuesto tiene la fórmula



15 en la que R^1 , R^{2a} , R^2 , R^3 , X_1 , anillo A y anillo B son como se define en la reivindicación 1 o 2 con la condición de que R^2 sea distinto de hidrógeno.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que: 20
m es 1 o 2;

R⁴ representa halo; alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆; y

25 R³ representa ciano; aminocarbonilo; amino; halo; NHR¹³; NR¹³R¹⁴, -C(=O)-NHR¹³; -C(=O)-NR¹³R¹⁴; -C(=O)-R¹⁵; -CH=N-NH-C(=O)-R¹⁶; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆ o R⁷; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆ o R⁷; alquiloxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆ o R⁷; alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆ o R⁷; alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-alquilo C₁₋₆, -C(=O)-polihaloalquilo C₁₋₆, -C(=O)-O-polihaloalquilo C₁₋₆ o R⁷.

30
35

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R^3 representa ciano; aminocarbonilo; alquilo C_{1-6} sustituido con ciano o aminocarbonilo; alqueno C_{2-6} sustituido con ciano o aminocarbonilo; o alquino C_{2-6} sustituido con ciano o aminocarbonilo.
- 5 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5 y 6, en el que:
- n es 1 o 2;
- 10 R^2 representa halo; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} ; y
- R^{2a} representa ciano; aminocarbonilo; amino; halo; NHR^{13} ; $NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-NHR^{13}$; $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-R^{15}$; $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-alquilo C_{1-6}$, $-C(=O)-O-alquilo C_{1-6}$, $-C(=O)-polihaloalquilo C_{1-6}$, $-C(=O)-O-polihaloalquilo C_{1-6}$ o R^7 ; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-alquilo C_{1-6}$, $-C(=O)-O-alquilo C_{1-6}$, $-C(=O)-polihaloalquilo C_{1-6}$, $-C(=O)-O-polihaloalquilo C_{1-6}$ o R^7 ; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-alquilo C_{1-6}$, $-C(=O)-O-alquilo C_{1-6}$, $-C(=O)-polihaloalquilo C_{1-6}$, $-C(=O)-O-polihaloalquilo C_{1-6}$ o R^7 ; alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-alquilo C_{1-6}$, $-C(=O)-O-alquilo C_{1-6}$, $-C(=O)-polihaloalquilo C_{1-6}$, $-C(=O)-O-polihaloalquilo C_{1-6}$ o R^7 ; alquino C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, hidroxilo, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-alquilo C_{1-6}$, $-C(=O)-O-alquilo C_{1-6}$, $-C(=O)-polihaloalquilo C_{1-6}$, $-C(=O)-O-polihaloalquilo C_{1-6}$ o R^7 .
- 15 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R^{2a} representa ciano; aminocarbonilo; alquilo C_{1-6} sustituido con ciano o aminocarbonilo; alqueno C_{2-6} sustituido con ciano o aminocarbonilo; o alquino C_{2-6} sustituido con ciano o aminocarbonilo.
- 20 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 7 u 8, en el que R^{2a} es ciano, aminocarbonilo, alquilo C_{1-6} sustituido con ciano o aminocarbonilo, o alqueno C_{2-6} sustituido con ciano o aminocarbonilo.
- 25 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5, 6, 9 o 10, en el que R^3 es ciano, aminocarbonilo, alquilo C_{1-6} sustituido con ciano o aminocarbonilo, o alqueno C_{2-6} sustituido con ciano o aminocarbonilo.
- 30 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:
- n es 1, 2 o 3;
- m es 1, 2 o 3;
- 35 R^1 representa hidrógeno; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano, aminocarbonilo o hidroxilo;
- 40 cada R^2 independientemente representa hidrógeno; halo; alquilo C_{1-6} ; o alquilo C_{1-6} ;
- R^{2a} representa ciano; aminocarbonilo; halo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo; o alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo;
- 45 X_1 representa $-NR^1-$; $-O-$; $-S-$; o $-S(=O)_p-$;
- X_2 representa $-NR^1-$; $-O-$; $-S-$; o $-S(=O)_p-$;
- 50 R^3 representa ciano; aminocarbonilo; halo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo; o alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo;
- 55 cada R^4 independientemente representa hidrógeno; halo; alquilo C_{1-6} ; o alquilo C_{1-6} ;
- p es 2.
- 60 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que R^1 representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con R^5 .
- 65

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X_1 representa - NR^1 -; -O-; -S-; o - $S(=O)_p$ - y X_2 representa - NR^1 -; -O-; -S-; o - $S(=O)_p$ -.
- 5 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^5 representa ciano, aminocarbonilo o hidroxilo.
17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso como medicamento.
- 10 18. Uso de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de infección por VIH.
19. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.