

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 720**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/18** (2006.01)

**C07D 498/18** (2006.01)

**C07D 513/18** (2006.01)

**C07D 515/18** (2006.01)

**A61K 31/547** (2006.01)

**A61P 31/18** (2006.01)

**C07D 498/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2010 E 10772998 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013 EP 2488521**

54 Título: **Inhibidores de la integrasa macrocíclica**

30 Prioridad:

**13.10.2009 EP 09172853**

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

**10.03.2014**

73 Titular/es:

**ELANCO ANIMAL HEALTH IRELAND LIMITED  
(100.0%)  
70 Sir John Rogerson's Quay  
Dublin, IE**

72 Inventor/es:

**THURING, JOHANNES WILHELMUS J.;  
BONFANTI, JEAN-FRANÇOIS y  
FORTIN, JÉRÔME MICHEL CLAUDE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 446 720 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la integrasa macrocíclica

La presente invención se refiere a derivados de naftiridina que tienen propiedades inhibitorias de la replicación del VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), a la preparación de los mismos, y a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos

Inicialmente, el tratamiento de la infección por VIH consistía en monoterapia con derivados de nucleósidos y aunque se tenía éxito en la supresión de la replicación vírica, estos fármacos perdían rápidamente su eficacia debido al surgimiento de cepas resistentes al fármaco. Fue evidente que una elevada tasa de mutación unida a una rápida replicación hacía del VIH una diana particularmente desafiante para la terapia antivírica. La introducción de la terapia de combinación de varios agentes dirigidos contra el VIH mejoró el resultado terapéutico. El tratamiento habitual actual es el denominado HAART (terapia antirretrovírica muy activa) que ofrece una supresión vírica poderosa y mantenida. HAART implica normalmente una combinación de inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos o nucleótidos (NRTI o NtRTI, respectivamente) con un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (NNRTI), un inhibidor de la proteasa (PI), y un inhibidor de la integrasa o un inhibidor de la entrada. Las directrices actuales para la terapia antirretrovírica recomiendan al menos una pauta de terapia triple combinada incluso para el tratamiento inicial. Aunque HAART es capaz de suprimir el VIH hasta niveles indetectables, puede surgir resistencia debido a problemas de cumplimiento. Se ha mostrado también que el virus resistente se transmite a individuos recién infectados, dando como resultado opciones de terapia muy limitadas para estos pacientes no tratados anteriormente con fármacos.

Existe por tanto una necesidad continua de nuevos y eficaces compuestos que se pueden usar como fármacos contra VIH. En particular, existe necesidad de inhibidores de la integrasa de VIH adicionales que sean más eficaces en términos de actividad contra el virus natural, pero también contra las cepas mutadas, en particular hacia las cepas mutadas seleccionadas por los inhibidores de la integrasa actualmente homologados o casi homologados tales como raltegravir y elvitegravir. Las mutaciones primarias más frecuentemente desarrolladas durante la terapia con raltegravir incluyen N155H y Q148K/R/H, y de manera infrecuente Y143R/C. Se ha encontrado que la adquisición de las mutaciones N155 o Q148 dan como resultado una resistencia cruzada a inhibidores de la integrasa estructuralmente diversos.

Existe una necesidad de inhibidores de la integrasa que ofrezcan ventajas en términos de su perfil farmacocinético y/o farmacodinámico, en particular, que estén desprovistos de una extensa unión a proteína. Otros aspectos que deben considerarse en el desarrollo de los inhibidores de la integrasa adicionales incluyen perfiles de seguridad favorables, dosificación y/o la ausencia de necesidad de un refuerzo.

Se conocen en la técnica otros inhibidores de la integrasa de VIH. Por ejemplo, los documentos WO0255079, WO0230931, WO0230930 y WO0230426 (todos de Merck & Co., Inc.) divulgan aza- y poliaza-naftalenil carboxamidas útiles como inhibidores de la integrasa de VIH. El documento WO0236734 (de Merck & Co., Inc.) divulga adicionalmente aza- y poliazanaftalenil cetonas útiles como inhibidores de la integrasa de VIH. En Roggo y col., Journal of antibiotics (1996), se divulgan espirodihidrobenzofuranlactamas como antagonistas de la endotelina y como inhibidores de la proteasa del VIH de tipo 1.

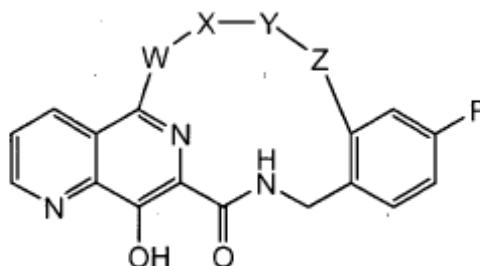
El documento EP0459449 de Shionogi & Co., divulga furano [2,3-F] isoindoles como inhibidores de la aldosa reductasa. El documento de CS225002 (de Krepelka Jiri and Vlckova Drahuse) divulga derivados de 9-fenil-1H-benzo[f]isoindol-1,3-diona capaces de inhibir tumores en ratones y ratas. De forma similar, el documento CS210880 (de Krepelka Jiri, Vancurova Iva y Roubik Jiri) divulga determinadas imidas de ácido 4-arilnaftaleno-2,3-dicarboxílico como compuestos activos antineoplásicos. El artículo de Krepelka y col., Collect. Czech. Chem. Commun. (1982), 47(1), pp 304-14 divulga la síntesis y los efectos neoplásicos de algunas imidas N sustituidas de ácidos 4-arilnaftaleno-2,3-dicarboxílicos 1 sustituidos. Se han descrito también carbamoilpiridonas policíclicas como inhibidores de la integrasa de VIH en el documento EP1874117 de Smithkline Beecham Corp. y Shionogi. El documento WO2005118593 de Bristol Myers Squibb divulga una serie de heterociclos bicíclicos como inhibidores de la integrasa, y el documento WO2004103278 divulga una serie de acil sulfonamidas como inhibidores de la integrasa de VIH. Gilead Sciences Inc. divulga una serie de compuestos de aza-quiniolinol fosfonato como inhibidores de la integrasa en el documento WO2005028478 y una serie de inhibidores de la integrasa tricíclicos preorganizados en el documento WO2004035577. Además, el Instituto di Ricerche di Biologia Moleculare p Angeletti Spa divulga una serie de compuestos de piridopirazina y pirimidopirazina-diona en el documento WO2005087766. Adicionalmente, el Instituto di Ricerche di Biologia Moleculare p Angeletti Spa describió tetrahydro-4H-pirido (1,2-a) pirimidinas y compuestos relacionados en el documento WO2004058757. Japan Tobacco Inc ha descrito compuestos de 4-oxiquinolona como inhibidores de la integrasa de VIH en el documento WO2004046115, y un compuesto de 6-(bencilo sustituido con heterociclo -4-oxoquinolina como un inhibidor de VIH en el documento US20080207618.

La presente invención tiene como objeto proporcionar series novedosas concretas de derivados de naftiridina que tienen propiedades de inhibición de la integrasa de VIH y de la replicación de VIH.

Los compuestos de la invención difieren de los compuestos de la técnica anterior en la estructura, la actividad

antivírica y/o la potencia farmacológica. Se ha encontrado que no solo son muy activos contra el virus natural, sino también contra las cepas mutantes, en particular, contra las cepas que presentan resistencia a uno o más inhibidores de la integrasa conocidos, cuyas cepas se denominan cepas de VIH resistentes a fármacos o resistentes a multifármacos.

- 5 De esta manera, en un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula 1, incluyendo sus formas estereoquímicamente isoméricas, que pueden representarse mediante la fórmula 1:



y,

en la que

- 10 - W es -NH-, -N(CH<sub>3</sub>)- o piperazina,  
 - X es un enlace, -C(=O)- o -S(=O)<sub>2</sub>-,  
 - Y es alquileo C<sub>3-7</sub>,  
 - Z es -NH-C(=O)- u -O-, y,

sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 15 Siempre que se use en un fragmento o grupo molecular, una línea punteada representa el enlace de unión del fragmento o grupo con el resto de la molécula.

Como se usa en la presente memoria, alquileo C<sub>3-7</sub> como grupo o como parte de un grupo define radicales de hidrocarburos saturados de una cadena bivalente lineal o ramificada que tienen entre 3 y 7 átomos de carbono tales como propileno, 2-propilo, 1-butileno, propileno, hexileno o heptileno. De interés entre alquileo C<sub>3-7</sub> está alquileo C<sub>4-5</sub> o alquileo C<sub>3-4</sub>; alquileo C<sub>3-4</sub> define radicales de hidrocarburos saturados de cadena bivalente lineales o ramificados que tienen 4 o 5 átomos de carbono; alquileo C<sub>3-4</sub> define radicales de hidrocarburos saturados de cadena bivalente lineales o ramificados que tienen 3 o 4 átomos de carbono. De interés son aquellos radicales de alquileo que son lineales.

- 25 Siempre que aparece un radical en la definición de los compuestos de fórmula (I) o en cualquiera de los subgrupos especificados en la presente memoria, dicho radical es, de forma independiente, tal como se ha especificado anteriormente en la definición de las compuestos de fórmulas (I) o en las definiciones más restringidas tal como se especifica a partir de ahora en la presente memoria.

Debe señalarse que las posiciones radicales en cualquier resto molecular usado en las definiciones pueden estar en cualquier parte de dicho resto siempre que sea químicamente estable. Por ejemplo, butilo incluye 1-butilo y 2-butilo

- 30 Alguno de los compuestos de fórmula (I) pueden existir también en su forma tautomérica. Se pretende que dichas formas, aunque no se indican de manera explícitamente en la formula anterior, estén incluidas en el ámbito de la presente invención.

- 35 Se pretende también que la presente invención incluya cualquier isótopo de los átomos presentes en los compuestos de la invención. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio y los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

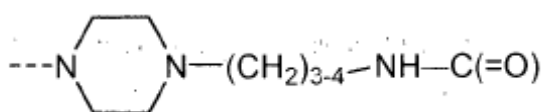
- 40 Tanto si se ha utilizado anteriormente en la presente memoria o a partir de ahora en la presente memoria, se entiende que los términos "compuestos de fórmula (I)", "los presentes compuestos", "los compuestos de la presente invención" o cualquier término equivalente, y de manera similar, los términos "subgrupos de compuestos de fórmula (I)", "subgrupos de los presentes compuestos", "subgrupos de los compuestos de la presente invención" o cualquier término equivalente, incluyen los compuestos de la fórmula general (I), o los subgrupos de las compuestos de la fórmula general (I), así como sus sales, solvatos, y estereoisómeros.

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier resto, cada definición es independiente. Cualquier definición limitada de los radicales especificados en la presente memoria se entiende como aplicable al grupo de compuestos de fórmula (I) así como a cualquier subgrupo definido o mencionado en la presente memoria.

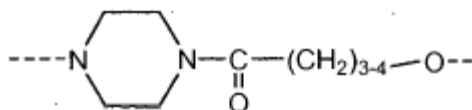
Los subgrupos de compuestos de fórmula I son aquellos compuestos de fórmula I, o subgrupos de compuestos de fórmula I, como se define en la presente memoria,

- en el que W es -NH- o -N(CH<sub>3</sub>)-, o,
- en el que X es un enlace o -S(=O)<sub>2</sub>-, o,
- 5 - en el que Y es alquileo C<sub>4-5</sub>, o,
- en el que X es -C(=O)- e Y es alquilo C<sub>3-4</sub> cuando W es piperazina, o,
- en el que Z es -O-, o,
- en el que Z es -NH-C(=O)-, en particular en el que el nitrógeno de -NH-C(=O)- está conectado a Y, o
- en el que el enlazador -W-X-Y-Z- tiene 8 o 9 átomos de longitud o,
- 10 - en el que -W-X-Y-Z- es seleccionado entre:

---NH-alquileo C<sub>5-7</sub> -NH-C(=O)---,  
 ---N(CH<sub>3</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-alquileo C<sub>4-5</sub> -NH-C(=O)---,  
 ---N(CH<sub>3</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-alquileo C<sub>4-5</sub> -O---



y,



20 Las formas de adición de sales farmacéuticamente aceptables, cuyos compuestos de la presente invención son capaces de formar, pueden prepararse de manera conveniente utilizando ácidos adecuados, tales como, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrohálicos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, hemisulfúrico, nítrico, fosfórico, y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluensulfónico, y ácidos similares. De forma inversa, dichas formas de sales de adición de ácido se pueden convertir en la forma de base libre mediante el tratamiento con una base adecuada.

25 Los compuestos de fórmula (I) que contienen protones ácidos se pueden convertir en sus formas de sales metálicas o de sales de adición farmacéuticamente aceptables mediante el tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas adecuadas. Las formas de sales básicas adecuadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales metálicas alcalinas y alcalinotérreas, por ejemplo, sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo, aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias, y terciarias, tales como  
 30 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, la benzatina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, sales de hidrabramina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina, y similares. De forma inversa, la forma salina puede convertirse mediante tratamiento con ácido en la  
 35 forma de ácido libre.

### Preparación de los compuestos

Un compuesto de acuerdo con la invención puede prepararse generalmente mediante una sucesión de etapas, cada una de las cuales conoce la persona experta. En particular, los compuestos de esta solicitud de patente se pueden preparar de acuerdo con uno o más de los siguientes procedimientos de preparación. En los siguientes esquemas, y  
 40 a no ser que se indique otra cosa, todas las variables usadas son como se han definido para los compuestos de Fórmula (I).

Los macrociclos con la fórmula general (I) de la presente invención se pueden preparar a través de una reacción de ciclación que implica un precursor "abierto" de la fórmula general (II), en el que la función 8-hidroxilo de la 1,6-naftiridina está protegida con un grupo protector (PG), o, de forma alternativa, se mantiene sin proteger y se usa  
 45 como la función hidroxilo libre. Los ejemplos de grupos protectores adecuados de dicha función hidroxilo son, alquilo C<sub>1-4</sub>, bencilo, aril sulfonilo, y benzoílo. Se puede efectuar dicha ciclación a través de la formación de un enlace amida, que implica la función ácido carboxílico en la posición 7 del armazón de naftiridina, tal como se muestra en el Esquema 1, y requiere la presencia de un reactivo de deshidratación. Los ejemplos comúnmente usados son HBTU (hexafluorofosfato de O-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametil uronio), EDCI (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida)(1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), EDAC (clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)  
 50

carbodiimida), o FDPP (difenilfosfinato de pentafluorofenilo). En una realización concreta dicho reactivo de deshidratación es HBTU o FDPP. La reacción se lleva a cabo normalmente mediante la adición lenta del precursor abierto de la fórmula general (II) a una mezcla que contiene dicho agente de deshidratación y una cantidad en exceso de una amina terciaria, tal como diisopropil etil amina, o similar. Un disolvente útil es un disolvente aprótico del tipo  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , o de forma más preferible un disolvente aprótico polar del tipo DMF. En determinadas circunstancias, el uso de HOBT (hidroxibenzotriazol) como aditivo es una ventaja. En una realización preferida, la reacción de ciclación se lleva a cabo a una concentración baja del precursor (II) abierto, tal como en el intervalo entre 1 y 10 mM, en particular a 4 mM.

En otra realización, la reacción de macrociclación se puede efectuar en la región del enlazador  $-\text{W-X-Y-Z}-$ , por ejemplo, en la preparación de compuestos de fórmula I en los que Z representa un enlace amida de fórmula  $-\text{NH-C(=O)-}$  en el que el intermedio de fórmula IIa se cicla utilizando una metodología tal como se describe anteriormente en la presente memoria para formar un enlace de amida macrocíclica.

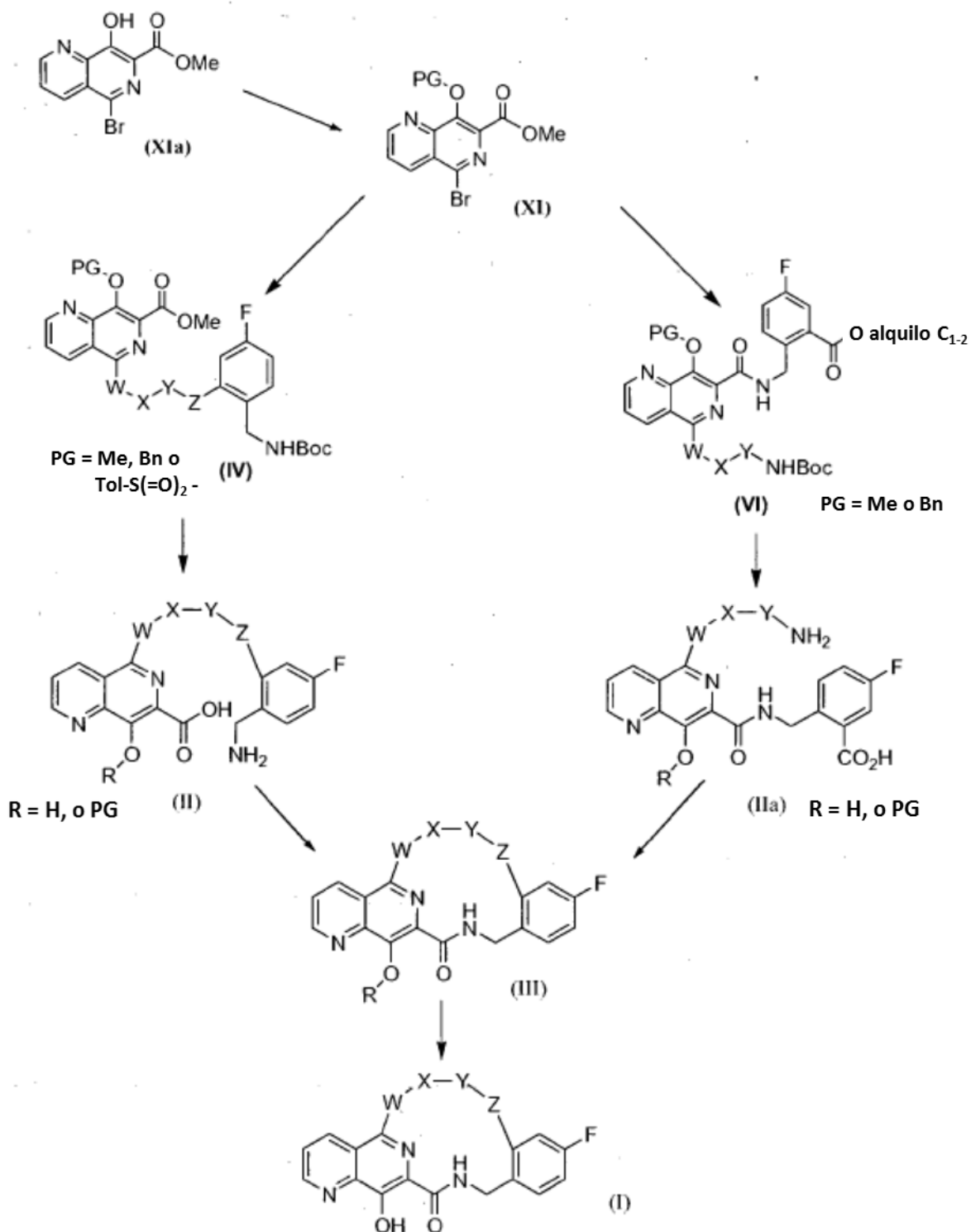
La desprotección del grupo 8-hidroxilo en los compuestos de fórmula III que se ilustran en el esquema 1 se puede efectuar utilizando diversas condiciones, y depende del grupo protector PG concreto. En una realización, cuando PG es bencilo, un macrociclo de la fórmula general (III) se puede tratar con ácido trifluoroacético a una temperatura entre  $0^\circ\text{C}$  y  $80^\circ\text{C}$ . De forma opcional, se puede usar ventajosamente un cosolvente aprótico tal como diclorometano. Puede ser también ventajoso aplicar un agente que atrapa el carbocatión bencílico resultante, por ejemplo, triisopropil silano, o similar. En una segunda realización, cuando PG es Me, el macrociclo de la fórmula general (III) se puede tratar con yoduro de sodio y tetracloro silano en una mezcla de disolventes que consiste en un disolvente aprótico polar, tal como acetonitrilo o similar, y un disolvente apolar aromático, tal como tolueno o similar. Dicha transformación se lleva a cabo de forma ventajosa en un intervalo de temperatura entre  $0^\circ\text{C}$  y temperatura ambiente. De forma alternativa, dicha desprotección se lleva a cabo utilizando un reactivo de boro, tal como tribromuro de boro ( $\text{BBr}_3$ ), en un disolvente aprótico tal como diclorometano, o similar, a baja temperatura, tal como  $-78^\circ\text{C}$ . En una tercera realización, cuando PG es *para* toliil sulfonilo, un macrociclo de la fórmula general (III) se puede tratar con un alcóxido de sodio en el correspondiente disolvente alcohólico, por ejemplo, metóxido de sodio en metanol, a temperatura ambiente. Se puede aplicar de forma opcional un cosolvente aprótico, tal como DMF, o similar.

Los compuestos de fórmula II se obtienen a partir de compuestos de fórmula IV, y los compuestos de fórmula IIa a partir de compuestos de fórmula VI, utilizando procedimientos de desprotección adecuados tal como se describe y se ilustra en el Esquema 2 y el Esquema 2a respectivamente.

Varios procedimientos para obtener (subgrupos) de los compuestos intermedios de fórmulas IV o VI partiendo de un compuesto de fórmula XI se describen y se ilustran mediante los esquemas 3, 4, 4a, 4b, 4c, 5a, 5b y 5c.

Se puede preparar la naftiridina de la fórmula general (XI) con diferentes grupos protectores (PG). La elección del PG depende de los grupos funcionales concretos A, B, C y D, tal como se define a partir de ahora en la presente memoria. El PG se instala en la hidroxil naftiridina de la fórmula general (XIa), tal como se muestra en el Esquema 1. Cuando PG es bencilo o alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , dicha naftiridina (XIa) se trata con una base inorgánica, tal como carbonato de cesio o similar, en un disolvente aprótico total, tal como DMF, o similar, seguido por la adición de un haluro de alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , tal como yoduro de metilo, o bromuro de bencilo para dar como resultado el intermedio de la fórmula general (XI). La reacción se lleva a cabo de la forma más ventajosa a temperatura ambiente. De forma alternativa, cuando PG = *para*-tolilsulfonilo, dicha naftiridina (XIa) se trata con cloruro de *para*-toluenosulfonilo, en presencia de una base de amina terciaria, tal como trietilamina, o similar. Un disolvente adecuado es un hidrocarburo clorado, tal como cloroformo, o similar, y la temperatura de reacción debe estar entre  $20^\circ\text{C}$  y  $50^\circ\text{C}$ .

## Esquema 1

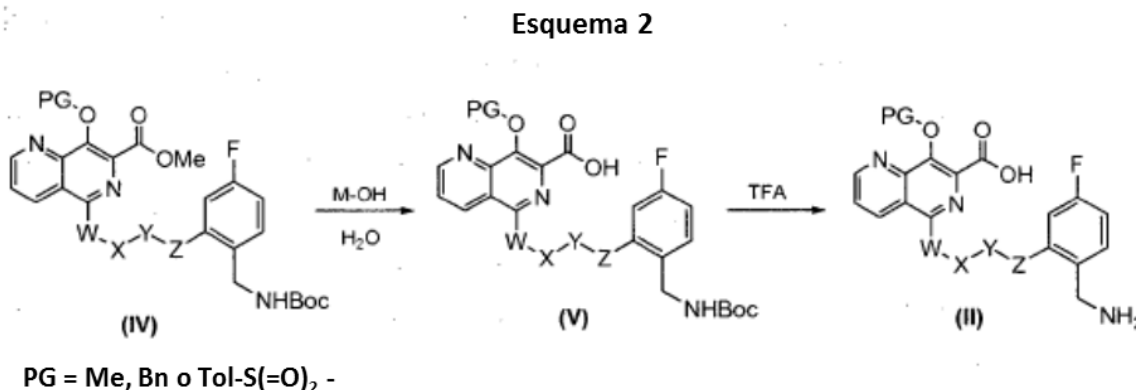


Los precursores abiertos de la fórmula general (II) se pueden preparar en dos etapas partiendo del precursor protegido de la fórmula general (IV), tal como se muestra en el Esquema 2: En primer lugar, el éster carboxílico de la fórmula general (IV) se saponifica para dar como resultado el ácido carboxílico correspondiente de la fórmula general (V). Esta transformación se puede llevar a cabo utilizando un hidróxido metálico (M-OH), tal como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, o hidróxido de litio. La reacción se lleva a cabo en un ambiente acuoso, y se lleva a cabo de la forma más ventajosa en presencia de al menos un cosolvente orgánico miscible en agua, tal como metanol, etanol o THF, o similar. En una segunda etapa, el grupo protector Boc de amina se eliminó para dar como resultado el precursor del macrociclo de la fórmula general (II). Esto se puede conseguir tratando el intermedio Boc de fórmula (V) con una disolución que contiene ácido trifluoroacético, de forma opcional en presencia de triisopropil

5

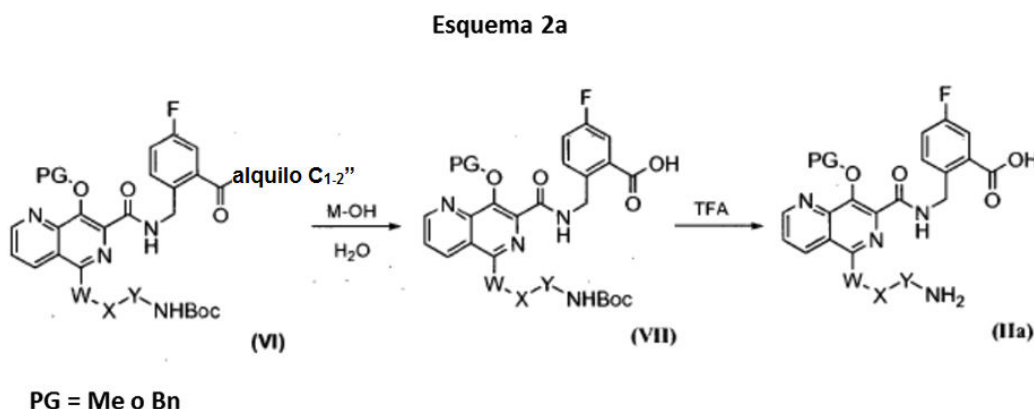
10

silano, en un disolvente aprótico, tal como diclorometano, o similar. En una realización preferida, dicha transformación se lleva a cabo entre 0° C y la temperatura ambiente. De forma alternativa, se puede efectuar dicha desprotección mediante el tratamiento de (V) con una disolución de ácido clorhídrico en un disolvente aprótico polar, tal como dioxano, en particular con una disolución de HCl 4 N en dioxano.



5

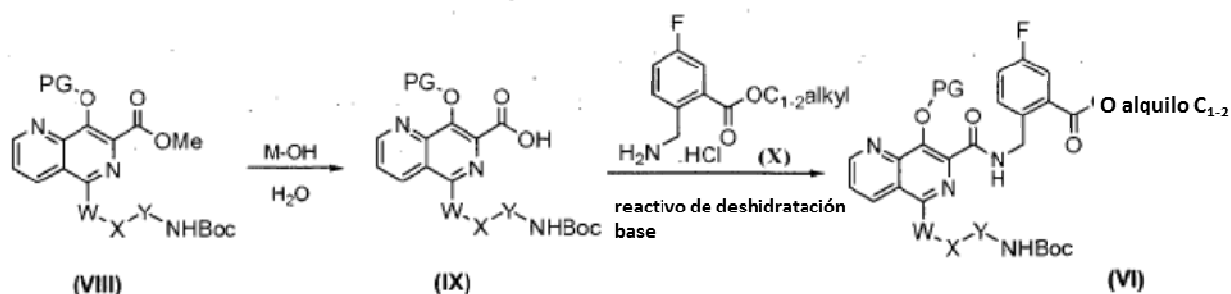
Los precursores abiertos de la fórmula general (IIa) se pueden preparar en dos etapas partiendo del precursor protegido de la fórmula general (VI), tal como se muestra en el esquema 2a:



10 En primer lugar, el éster carboxílico de la fórmula general (VI) se saponifica para dar como resultado el correspondiente ácido carboxílico de la fórmula general (VII). Esta transformación se puede llevar a cabo utilizando un hidróxido metálico (M-OH), tal como un hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, o hidróxido de litio. La reacción se lleva a cabo en un ambiente acuoso, y se lleva a cabo de forma más ventajosa en presencia de al menos un cosolvente orgánico miscible en agua, tal como metanol, etanol o THF, o similar. En una segunda etapa, el grupo protector Boc de amina se elimina para dar como resultado el precursor del macrociclo de fórmula general (IIa). Esto se puede conseguir tratando el intermedio de Boc de fórmula (VII) con una disolución que contiene ácido trifluoroacético, opcionalmente en presencia de triisopropil silano, en un disolvente aprótico, tal como diclorometano, o similar. En una realización preferida, dicha transformación se lleva a cabo entre 0° C y la temperatura ambiente. El precursor de la fórmula general (VI) se puede preparar en dos etapas a partir de la naftiridina de la fórmula general (VII), tal como se representa gráficamente en el Esquema 3. La primera etapa implica la saponificación del intermedio (VIII), que se puede llevar a cabo mediante reacción con un hidróxido metálico (M-OH) tal como hidróxido de potasio, o hidróxido de sodio. La reacción se lleva a cabo en un ambiente acuoso, y se lleva a cabo de forma más ventajosa en presencia de al menos un cosolvente orgánico miscible en agua, tal como metanol, o similar. La conversión adicional del ácido carboxílico (IX) en las amidas de fórmula (VI) se lleva a cabo utilizando procedimientos conocidos en la técnica, tales como el tratamiento con la sal de ácido clorhídrico de la amina primaria de la fórmula (X), tal como clorhidrato de 2-(aminometil)-5-fluorobenzoato de metilo cuando alkilo C<sub>1,2</sub> es metilo, en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida convencional tal como HBTU (hexafluorofosfato de O-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametil uronio), EDCI (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), o EDAC (clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida en un disolvente aprótico análogo a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, en presencia de un aditivo de base amina, tal como diisopropil etil amina. En determinadas circunstancias, el uso de HOBT (hidroxibenzotriazol) como aditivo es una ventaja.

15  
20  
25  
30

## Esquema 3



PG = Me o Bn

Se puede preparar el intermedio de la fórmula general (VIIIf) de diversas maneras, dependiendo de la naturaleza de los grupos funcionales W y X, tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria, cuando W es -NH-, y X es un enlace, se puede usar la reacción que se muestra en el Esquema 4. Los grupos protectores (PG) adecuados en esta reacción son Me y Bn. Dicha transformación implica el uso de un enlazador de bis-amina monoprotectado (XII). De forma más concreta, dicho grupo protector es un grupo Boc. Se puede introducir dicho enlazador tratando una mezcla del bromuro (XI) y una amina terciaria, tal como diisopropil etil amina, o similar, en un disolvente aprótico polar, tal como DMA, con la amina (XII). La reacción se lleva a cabo de forma más ventajosa en un intervalo de temperatura de 80 - 160° C. en particular a 140° C, para dar como resultado el éster carboxílico de la fórmula general (VIIIf)

## Esquema 4

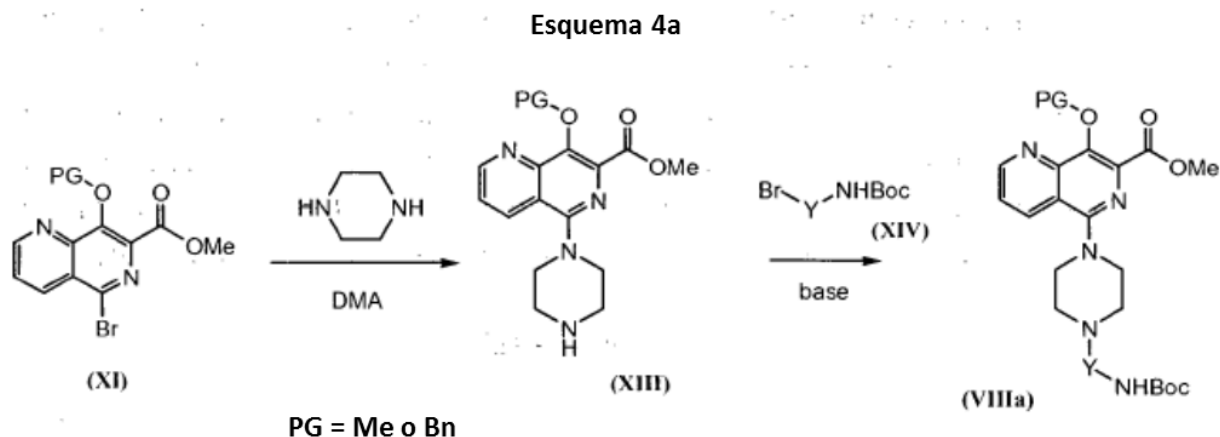


PG = Me o Bn

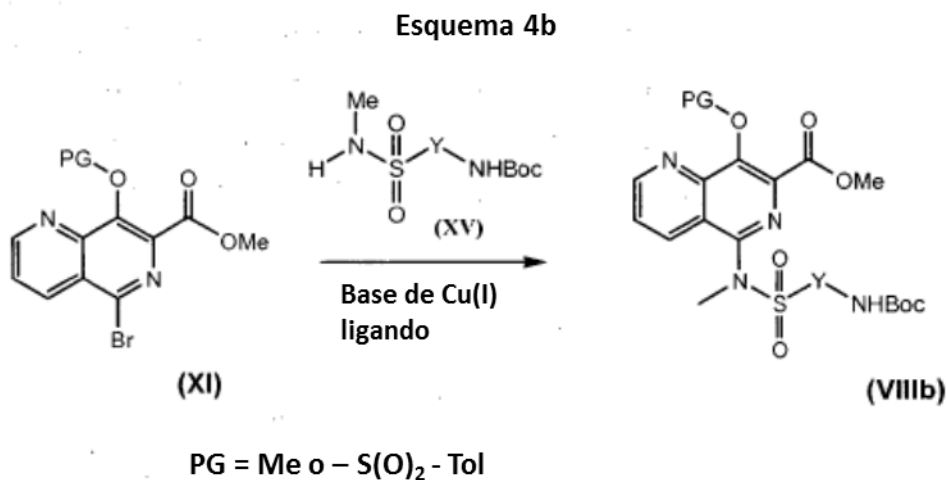
(VIIIf)

En una segunda realización, cuando W es piperazinilo, y X es un enlace, se puede seguir la secuencia que se muestra en el Esquema 4a. En una primera etapa, se incorpora piperazina a la naftiridina de la fórmula general (XI). Esto se puede llevar a cabo tratando una mezcla del bromuro (XI) y una amina terciaria, tal como diisopropil etil amina, o similar, en un disolvente aprótico polar, tal como DMA, con piperazina. La reacción se lleva a cabo de forma más ventajosa en un intervalo de temperatura de 80 - 140° C, en particular a 110° C, para dar como resultado la piperazina de la fórmula general (XIII). En una segunda etapa, dicha piperazina (XIII) se trata con un enlazador que contiene bromo de la fórmula general (XIV). Por ejemplo, cuando Y es alquilo C<sub>4</sub>, dicho enlazador es 4-bromobutilcarbamato de *tert*-butilo. Esta transformación requiere la presencia de una base inorgánica, tal como carbonato de potasio, o similar. La reacción se lleva a cabo de forma ventajosa en un disolvente aprótico polar, tal como DMA, o similar, y da como resultado la naftiridina de la fórmula general (VIIIa).



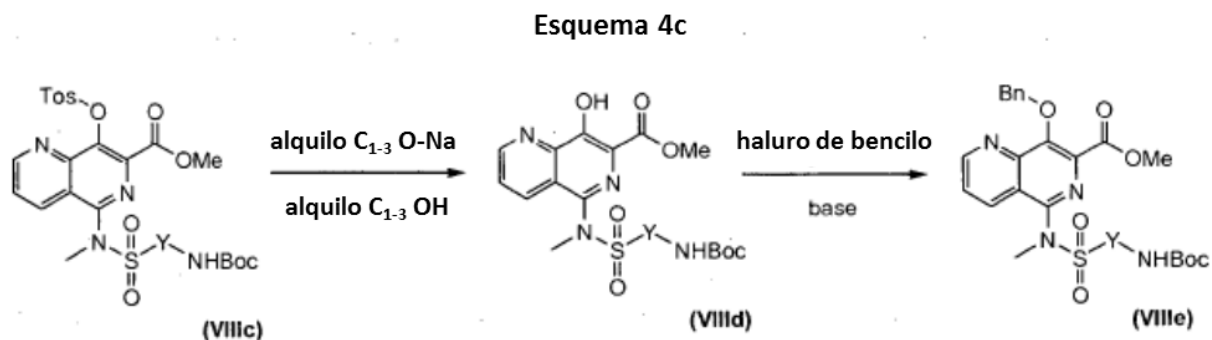


5 En una tercera realización, cuando W es  $-N(CH_3)-$ , X es  $-S(=O)_2-$ , Y es alquileo  $C_{3-7}$ , y Z es  $-NH-C(=O)-$ , se puede seguir la reacción descrita en el Esquema 4b, usando la bromo naftiridina protegida de la fórmula general (XI). Los grupos protectores adecuados son metilo o tosilo. La naftiridina funcionalizada de la fórmula general (VIIIb) se prepara haciendo reaccionar la bromo naftiridina (XI) con el enlazador funcionalizado protegido con amino de la fórmula general (XV). El uso de una base de cobre (I) tal como un óxido de cobre (I), en presencia de un ligando, tal como 2,2'-bipiridina ofrece ventajas en esta reacción. Los disolventes útiles son disolventes apróticos polares, tales como DMA, NMP, o similares. La reacción necesita temperaturas elevadas, normalmente en el intervalo entre 80° C y 140° C, en particular 120° C.



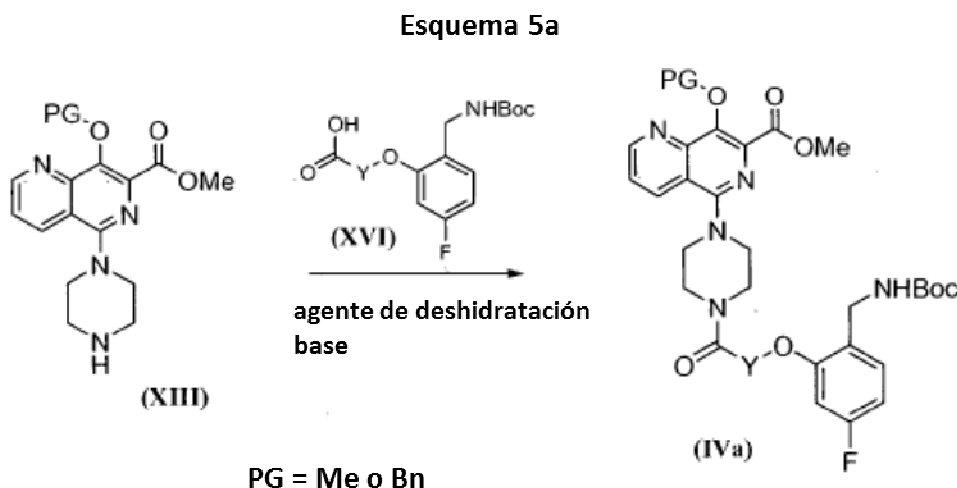
10 En determinados casos, es ventajoso llevar a cabo la transformación de un grupo protector (PG) de la función 8-hidroxi de la naftiridina. Un ejemplo de dicha estrategia es la interconversión del grupo tosilo en (VIIIc) en un grupo bencilo en (VIIIe), tal como se muestra en el esquema 4c. La etapa de desprotección implica el tratamiento del tosilato (VIIIc) con un alcóxido de sodio en el correspondiente disolvente alcohólico, por ejemplo, metóxido de sodio en metanol. La temperatura de reacción está entre 20 y 60° C. De forma opcional, se puede aplicar un cosolvente aprótico polar, tal como DMF, o similar. Se puede llevar a cabo la reprotcción para dar como resultado la benciloxi naftiridina de la fórmula general (VIIIe) tratando (VIIId) con una base inorgánica, tal como carbonato de cesio o similar, en un disolvente aprótico polar, tal como DMF, o similar, seguido por la adición de un haluro de bencilo, tal como bromuro de bencilo. La reacción se lleva a cabo de la forma más ventajosa a temperatura ambiente.

20



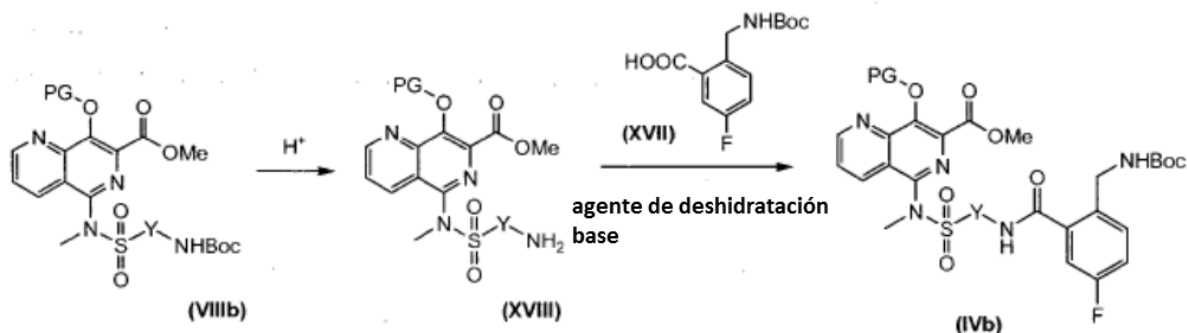
Se pueden preparar de diversas maneras los precursores del macrociclo de la fórmula general (IV), dependiendo de la naturaleza de los grupos funcionales W, X y Z, tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

5 En una primera realización, cuando W es piperazinilo, X es  $-\text{C}(=\text{O})-$ , y Z es un átomo de oxígeno, la reacción que se muestra en el Esquema 5a puede seguirse para dar como resultado el precursor del macrociclo de la fórmula general (IVa): la piperazina de la fórmula general (XIII) se trata con el ácido carboxílico de la fórmula general (XVI), en presencia de un reactivo de acoplamiento de la amida convencional tal como HBTU (hexafluorofosfato de O-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametil uronio), EDCl (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida), o EDAC (clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida) en un disolvente aprótico similar a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , en presencia de un aditivo de base de amina, tal como diisopropil etil amina.



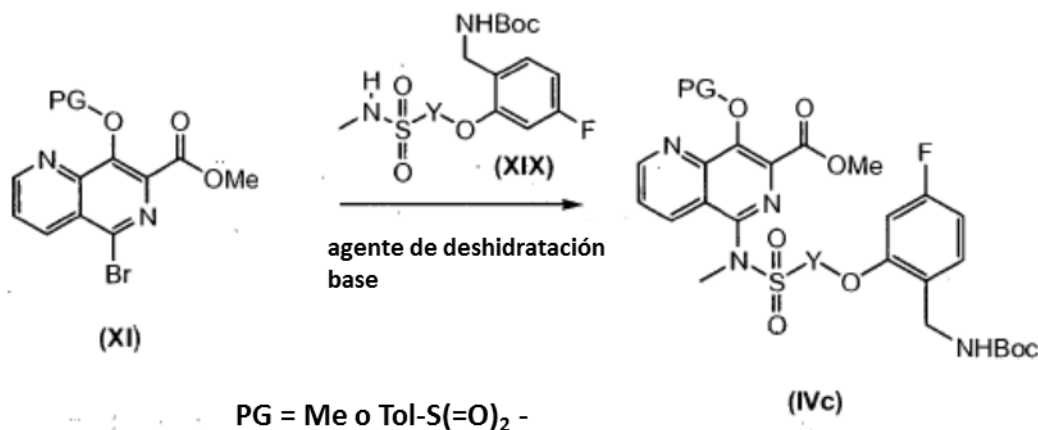
15 En una segunda realización, cuando W es  $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ , X es  $-\text{S}(=\text{O})_2-$ , Y es alquileno  $\text{C}_{1-7}$ , y Z es  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ , se puede seguir la secuencia que se describe en el esquema 5b, partiendo de la nafiridina funcionalizada con Boc-amino de la fórmula general (VIII b), para dar como resultado el precursor del macrociclo de la fórmula general (IVb). En primer lugar, la desprotección del grupo Boc-amino en (VIII b) se puede conseguir mediante el tratamiento con TFA para dar como resultado la amina de la fórmula (XVIII). De forma opcional, se puede usar un hidrocarburo halogenado como cosolvente, y la temperatura de reacción está entre 0 y 20° C. De forma alternativa, dicha desprotección se puede efectuar utilizando HCl en un disolvente aprótico polar, tal como dioxano. En una segunda etapa, la amina de la fórmula general (XVIII) se trata con el ácido carboxílico (XVII) en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida convencional tal como HBTU (hexafluorofosfato de O-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametil uronio), EDCl (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida), o EDAC (clorhidrato de 1-etil-3-(3-dim,etil-aminopropil) carbodiimida) en un disolvente aprótico similar a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , o de forma alternativa, en un disolvente aprótico polar, tal como DMF, o similar, en presencia de un aditivo de base de amina, tal como diisopropil etil amina.

Esquema 5b



En una tercera realización, cuando W es  $-(NCH_3)-$ , X es  $-S(=O)_2-$ , Y es alqueno  $C_{3-7}$ , y Z es un átomo de oxígeno, se puede usar la reacción tal como se representa en el Esquema 5c, partiendo de la bromonafitridina de la fórmula general (XI) para dar como resultado el precursor del macrociclo de la fórmula general (IVc). Los grupos protectores adecuados son metilo o tosilo. El precursor del macrociclo de la fórmula general (IVc) se prepara haciendo reaccionar la bromo nafitridina (XI) con la sulfonamida que contiene el enlazador de la fórmula general (XIX). El uso de una base de cobre (I), tal como óxido de cobre (I), en presencia de un ligando, tal como 2,2'-bipiridina ofrece ventajas en esta reacción. Los disolventes útiles son disolventes apróticos polares, tal como DMA, NMP, o similares. La reacción necesita temperaturas elevadas, normalmente en el intervalo entre 80° C y 140° C, en particular, y se lleva a cabo generalmente en una atmósfera inerte.

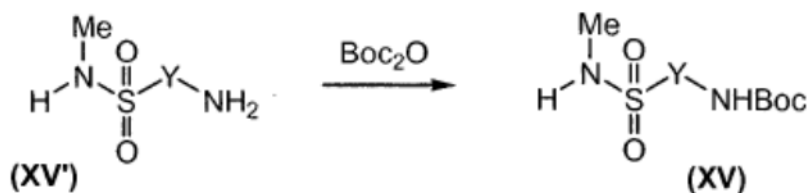
Esquema 5c



Para ensamblar los intermedios y macrociclos avanzados que se describen en los Esquemas 1-5c, se pueden usar de forma ventajosa los bloques de construcción que se representan gráficamente en el esquema 7A – 9. Dichos bloques de construcción se pueden preparar de acuerdo con las descripciones que se proporcionan a partir de ahora en la presente memoria:

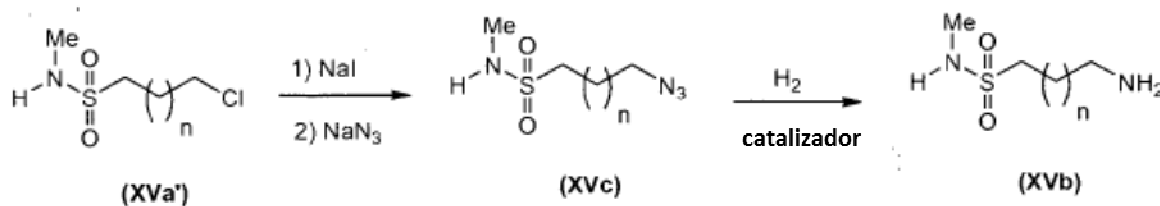
El enlazador del Boc-amino funcionalizado de la fórmula general (XV) se puede preparar a partir de la aminosulfonamida de la fórmula general (XV'), que se representa gráficamente en el esquema 7a. Normalmente, una disolución de la amina (XV') en un disolvente de hidrocarburo clorado, tal como diclorometano, se trata con anhídrido de Boc, a temperatura ambiente.

## Esquema 7a



El enlazador aminofuncionalizado de la fórmula general (XV') se puede preparar a partir de la clorosulfonamida (XVa') de diferentes maneras, y depende de la naturaleza de Y, tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria. Por ejemplo, cuando Y es alquilo C<sub>3-4</sub>, conduciendo al enlazador de la fórmula (XVb), se puede seguir la secuencia tal como se representa gráficamente en el esquema 7b. La clorosulfonamida (XVa') se trata en primer lugar con yoduro de sodio, en un disolvente aprótico polar, tal como DMF, o similar, a temperatura ambiente. A continuación, se añade la azida de sodio y se deja reaccionar la mezcla en un intervalo de temperatura entre 20 y 70° C, en particular a 60° C, para dar como resultado la azida (XVc). En la siguiente etapa, se reduce la azida para dar como resultado la amina (XVd). Esta transformación puede efectuarse colocando la azida (XVc) en atmósfera de hidrógeno, normalmente a 1 atm (101,3 kPa), en un disolvente prótico, tal como metanol, o similar. El uso de un catalizador, tal como paladio sobre carbono, o similar, es esencial para efectuar dicha reacción de hidrogenación.

## Esquema 7b

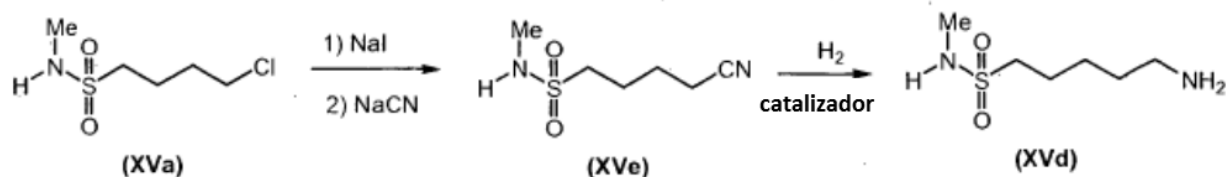


n es 1-2

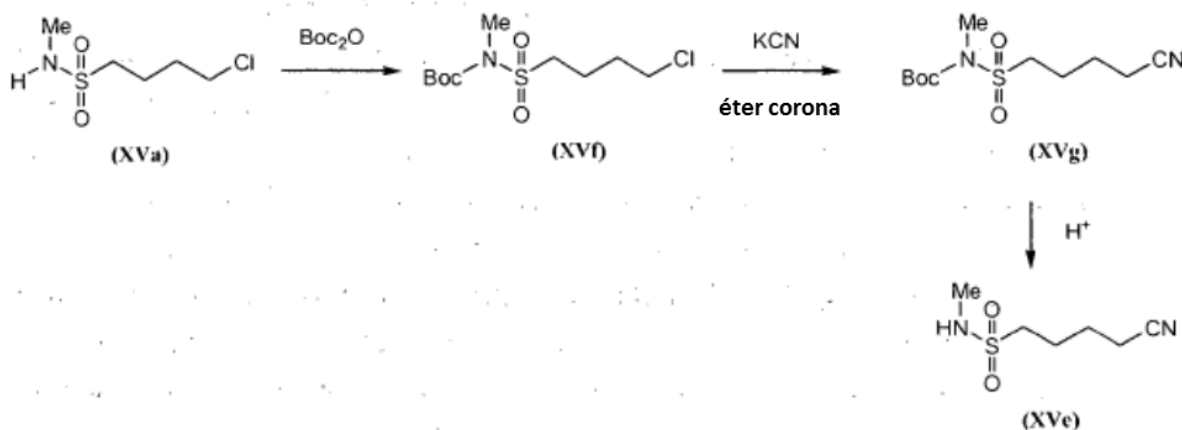
En otro ejemplo, cuando Y es pentileno, que conduce al enlazador de la fórmula (XVd), se puede seguir la secuencia que se representa gráficamente en el esquema 7. La clorosulfonamida (XVa) se trata en primer lugar con yoduro de sodio en un disolvente aprótico polar, tal como DMF, o similar, a temperatura ambiente. A continuación, se añade cianuro de sodio y se deja reaccionar la mezcla en un intervalo de temperatura entre 20 y 70° C, en particular a 60° C, para dar como resultado el nitrilo (XVe). En la siguiente etapa, se reduce el nitrilo para dar como resultado la amina (XVd). Esta transformación se puede llevar a cabo colocando el nitrilo (XVe) en una atmósfera de hidrógeno, normalmente a 1 atm (101,3 kPa), en un disolvente prótico, tal como metanol, o similar, en presencia de amoníaco. El uso de un catalizador, tal como paladio sobre carbono, o similar, es esencial para efectuar dicha reacción de hidrogenación. De forma alternativa, la reducción de la función nitrilo en (XVe) se puede efectuar mediante tratamiento con un complejo de dimetilsulfuro de borano a temperatura ambiente, en un disolvente aprótico polar, tal como THF, o similar, para dar como resultado la amina primaria (XVd).

25

## Esquema 7c



## Esquema 7d



El nitrilo de la fórmula (XVe) puede prepararse también a partir del cloruro (XVa) en tres etapas tal como se representa gráficamente en el esquema 7d. La primera etapa implica la protección de la función sulfonamida con un grupo protector adecuado, tal como Boc. Esto se puede llevar a cabo mediante tratamiento del cloruro (XVa) con  $\text{Boc}_2\text{O}$  a temperatura ambiente en un disolvente aprótico polar, tal como DMF, o similar, para dar como resultado el cloruro protegido con Boc (XVf).

De forma opcional, se puede usar un cosolvente prótico, tal como metanol, o similar. La segunda etapa implica el desplazamiento nucleofílico del cloruro en (XVa) por el cianuro. Esto se puede llevar a cabo mediante el tratamiento del cloruro (XVa) con una sal de cianuro inorgánica, tal como cianuro de potasio, entre la temperatura ambiente y  $150^\circ\text{C}$ , en particular a  $80^\circ\text{C}$ , y en un disolvente aprótico polar, tal como acetonitrilo, o similar. Es ventajoso usar un éter corona en esta transformación, en particular 18-corona-6, para dar como resultado el nitrilo de la fórmula (XVg). En una tercera etapa, la desprotección del grupo Boc-amino en (XVg) puede conseguirse mediante el tratamiento con TFA para dar como resultado el cianuro de la fórmula (XVe).

De forma opcional, se puede usar un hidrocarburo halogenado como cosolvente, y la temperatura de reacción está entre  $0$  y  $20^\circ\text{C}$ . de forma alternativa, se puede efectuar dicha desprotección utilizando HCl en un disolvente aprótico polar, tal como dioxano.

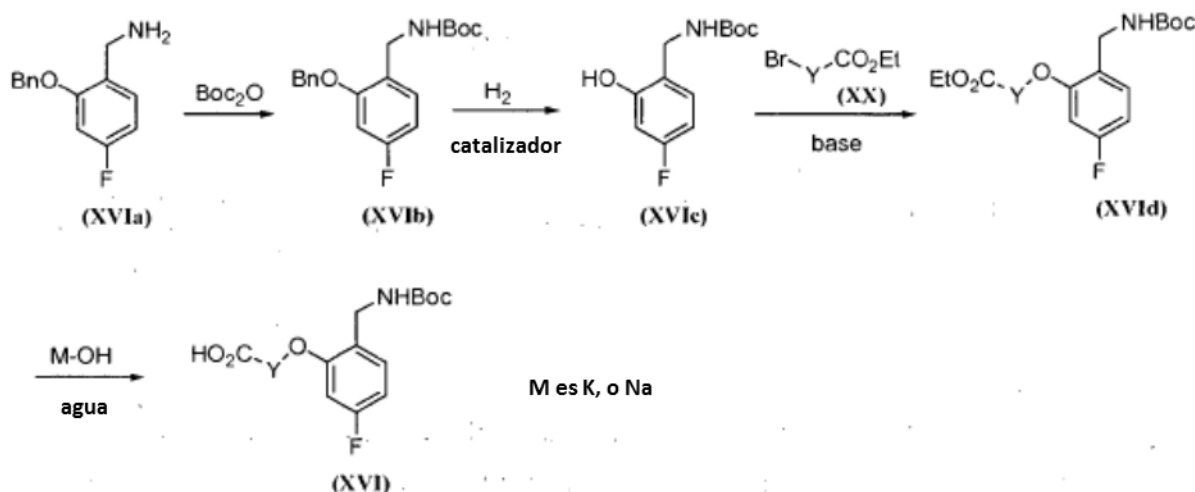
Se puede preparar el ácido carboxílico de la fórmula general (XVI) en cuatro etapas a partir de la (2-(benciloxi)-4-fluorofenil) metanamina (XVIa), como se representa gráficamente en el esquema 8. En una primera etapa, se protege la amina (XVIa) con un grupo Boc. Esto se puede llevar a cabo mediante tratamiento de la amina (XVIa) en una mezcla de disolvente que consta de dioxano y agua, con anhídrido de Boc, en presencia de carbonato de sodio, para obtener el compuesto protegido con Boc (XVIb). Esta reacción se puede llevar a cabo en un intervalo de temperatura entre  $0$  y  $20^\circ\text{C}$ .

En una segunda etapa, el grupo bencilo en (XVIb) se elimina reductivamente mediante una reacción en una atmósfera de hidrógeno, normalmente a 1 atm (101,3 kPa), en un disolvente prótico, tal como etanol, o similar, opcionalmente en presencia de un cosolvente aprótico, tal como acetato de etilo, o similar. El uso de un catalizador, tal como paladio sobre carbono, o similar, es esencial para efectuar dicha reacción de hidrogenación, que da como resultado el fenol (XVIc).

En una tercera etapa, se hace reaccionar el fenol (XVIc) con un éster carboxílico halofuncionalizado de la fórmula general (XX), en presencia de una base inorgánica, tal como carbonato de potasio, o similar. Se puede efectuar esta transformación en un disolvente aprótico polar, tal como DMA, o similar, en un intervalo de temperatura entre  $20$  y  $80^\circ\text{C}$ , en particular a  $60^\circ\text{C}$ , y da como resultado el éster carboxílico de la fórmula general (XVI d).

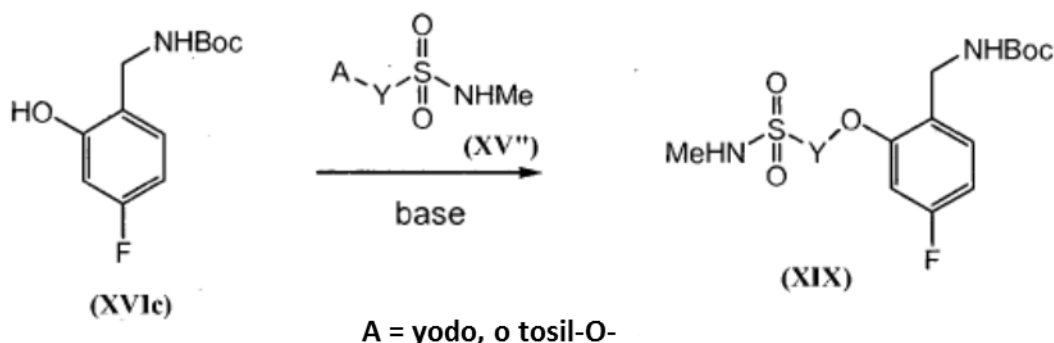
- 5 En una cuarta etapa, el éster carboxílico de la fórmula general (XVI<sub>d</sub>) se saponifica para dar como resultado el ácido carboxílico de la fórmula general (XVI). Esta transformación se puede llevar a cabo mediante reacción con un hidróxido metálico (M-OH), tal como hidróxido de potasio, o hidróxido de sodio. La reacción se lleva a cabo en un ambiente acuoso, y se lleva a cabo de forma más ventajosa en presencia de al menos un cosolvente orgánico miscible en agua, tal como metanol, o similar, y opcionalmente THF.

## Esquema 8



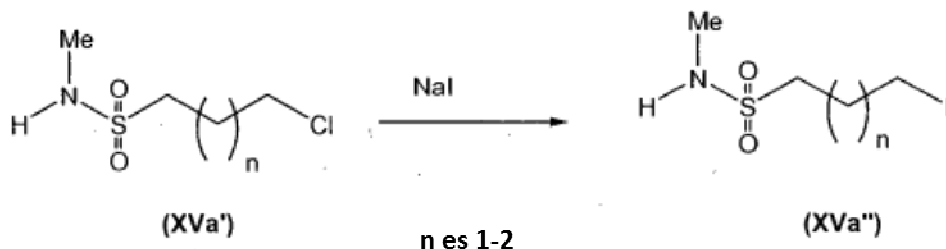
- 10 El bloque de construcción de sulfonamida de la fórmula general (XIX) se puede preparar a partir del fenol (XVIc) y la sulfonamida de la fórmula general (XV'') que se muestra en el Esquema 9a. La sulfonamida de la fórmula general (XV'') contiene un grupo A saliente, que puede ser halo, en particular yodo, o de forma alternativa un tosilato. El fenol (XVIc) se hace reaccionar con (XV'') en presencia de una base inorgánica, tal como carbonato de potasio, o similar. Esta transformación se puede llevar a cabo en un disolvente aprótico polar, tal como DMF, o DMSO, o similar, en un intervalo de temperatura entre 20 y 80° C, en particular a 50 – 60° C, y da como resultado la sulfonamida de la fórmula general (XIX).

## Esquema 9a



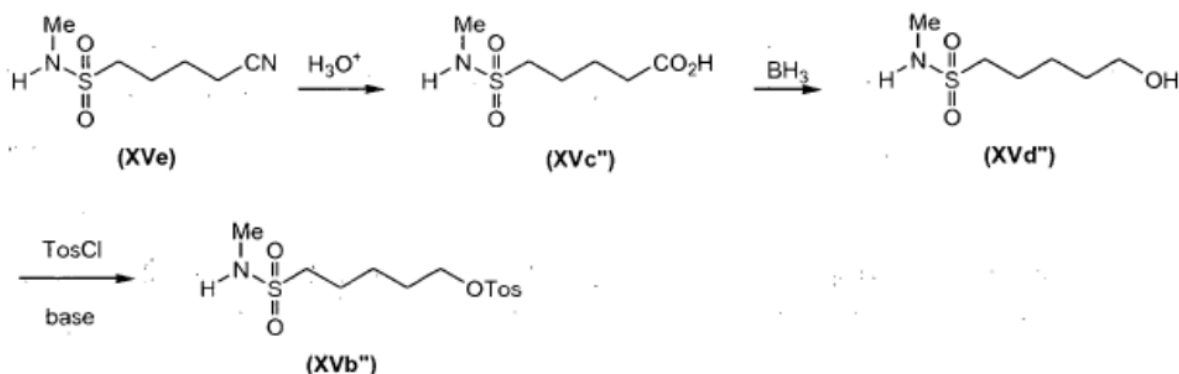
- 15 El enlazador de sulfonamida de la fórmula general (XV'') se puede preparar utilizando diferentes procedimientos, que dependen de la naturaleza de Y. Por ejemplo, cuando Y es alquilo C<sub>3-4</sub>, se puede preparar la yodo sulfonamida de la fórmula (XVa'') mediante reacción de la clorosulfonamida correspondiente (XVa'), con yoduro de sodio, tal como se muestra en el Esquema 9b. Esta transformación se lleva a cabo en acetona a temperatura de reflujo.

## Esquema 9b



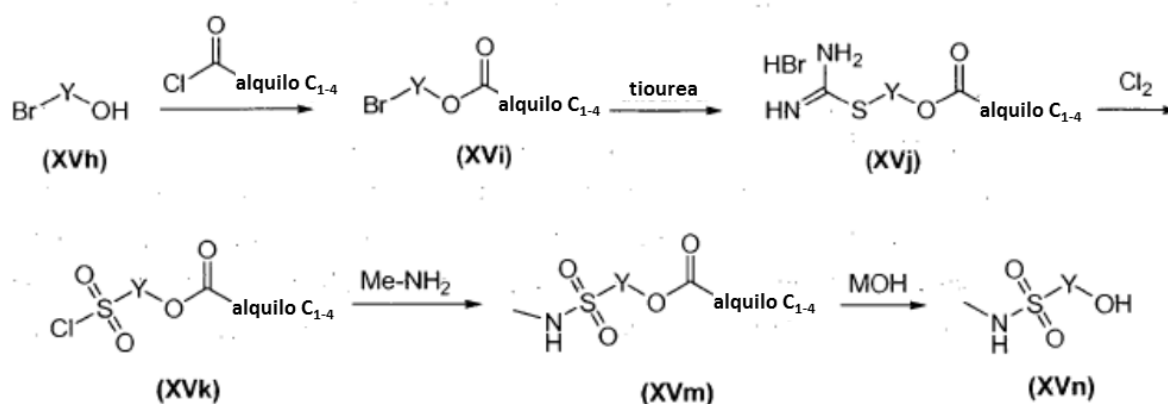
En otro ejemplo, cuando Y es alquilo  $C_5$  (es decir, pentileno), el tosilato (XVb'') se puede preparar en tres etapas a partir del nitrilo (XVe), tal como se muestra en el Esquema 9c. En una primera etapa, se hidroliza el nitrilo (XVe) al ácido carboxílico (XVc''). Esto se puede llevar a cabo calentando en una mezcla de ácido acético y ácido clorhídrico, preferentemente a temperatura de reflujo. En una segunda etapa, se reduce la función ácido carboxílico en (XVc'') al correspondiente alcohol de la fórmula (XVd''). Esto se puede llevar a cabo mediante tratamiento con borano en un disolvente aprótico polar, tal como THF o similar, a una temperatura entre 0 y 20° C. En una tercera etapa, la función hidroxilo en (XVd'') se funcionaliza a un grupo tosilato para dar como resultado (XVb''), haciendo reaccionar el alcohol (XVd'') con cloruro de tosilo en presencia de una amina terciaria, tal como trietil amina, o similar, en un disolvente apolar, tal como diclorometano o similar, a temperatura ambiente.

## Esquema 9c



Los precursores del enlazador de la fórmula general (XVm) y (XVn) se pueden preparar tal como se reseña en el Esquema 9d, partiendo de un bromoalcohol de la fórmula general (XVh). En una primera etapa, se protege el alcohol en (XVh) en forma del éster carboxílico de la fórmula general (XVi). Dicho alcohol (XVh) se trata con un cloruro de acilo, tal como cloruro de acetilo o cloruro de pivaloilo o similar, en presencia de una base de amina terciaria, tal como trietil amina, o similar, en un disolvente halogenado, tal como diclorometano, o similar. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente. En la segunda etapa, el bromoéster de la fórmula general (XVi) se convierte en el (amino iminometil) tioéter de la fórmula (XVj). Esta transformación se efectúa calentando una mezcla de tiourea y del bromoéster (XVi) en un disolvente prótico, tal como etanol o similar, a una temperatura entre 70 y 100° C. En una tercera etapa, el cloruro de sulfonilo de la fórmula general (XVj) se prepara tratando el (amino iminometil) tioéter de la fórmula (XVj) con cloro en agua como disolvente a una temperatura de 0° C. En una cuarta etapa, el cloruro de sulfonilo de la fórmula general (XVj) se convierte en la correspondiente metil sulfonamida de la fórmula general (XVm) tratando una mezcla del cloruro de sulfonilo (XVj) con la sal de clorhidrato de la metil amina en un sistema de disolvente bifásico que consiste en agua y un hidrocarburo halogenado, tal como diclorometano, o similar, a una temperatura entre 10 y 20° C. En una quinta etapa, el grupo protector de éster en la metil sulfonamida de la fórmula (XVm) se elimina mediante tratamiento con un hidróxido metálico, tal como hidróxido de sodio. La reacción se lleva a cabo en un ambiente acuoso, y se lleva a cabo de forma más ventajosa en presencia de al menos un cosolvente orgánico miscible en agua, tal como metanol o THF, o similar, para dar como resultado el alcohol de la metil sulfonamida de la fórmula general (XVn).

Esquema 9d



Los compuestos de fórmula (I) muestran propiedades antirretrovíricas (propiedades de inhibición de la integrasa), en particular frente a VIH, el agente etiológico del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en seres humanos. El virus VIH infecta de forma preferente linfocitos T-4 humanos y los destruye, o cambia su función normal, particularmente la coordinación del sistema inmune. Como resultado, un paciente infectado tiene un número cada vez menor de linfocitos T-4, que además se comportan de manera anómala. Por tanto, el sistema de defensa inmunológico es incapaz de combatir infecciones y neoplasias y el sujeto infectado por VIH usualmente fallece debido a infecciones oportunistas tales como neumonía, o debido a cánceres.

Los compuestos de la invención muestran también actividad contra cepas de VIH resistentes a fármacos y multifármacos, en particular contra cepas de VIH que han adquirido resistencia a uno o más de los inhibidores de la integrasa homologados, en particular a raltegravir y/o elvitegravir. Las principales mutaciones de resistencia asociadas a raltegravir incluyen N155H y Q148K/R/H.

Debido a sus propiedades antirretrovíricas, particularmente sus propiedades anti-VIH, los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, y sus formas estereoisoméricas, son útiles en el tratamiento de individuos infectados por VIH y para la profilaxis de estas infecciones. Los compuestos de la invención pueden también encontrar uso en el tratamiento de animales de sangre caliente infectados con virus cuya existencia está mediada por, o depende de, la enzima proteasa. Las dolencias que se pueden evitar o tratar con los compuestos de la presente invención, especialmente las dolencias asociadas al VIH, incluyen SIDA, complejo relacionado con SIDA (ARC), linfadenopatía generalizada progresiva (PGL), así como enfermedades crónicas del sistema nervioso central producidas por retrovirus, tales como, por ejemplo demencia mediada por VIH y esclerosis múltiple.

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

En un aspecto adicional, esta invención proporciona un procedimiento para tratar seres humanos, que padecen, o un procedimiento para evitar que seres humanos padezcan, infecciones víricas especialmente infecciones por VIH. Dicho procedimiento comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), una sal de adición farmacéuticamente aceptable, uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, o una de sus posibles formas estereoisoméricas, a seres humanos.

La presente invención proporciona también composiciones para tratar infecciones víricas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención o cualquiera de sus subgrupos se pueden formular en diversas formas farmacéutica a fines de administración. Como composiciones adecuadas se pueden citar todas las composiciones usualmente empleadas para administrar fármacos de forma sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, una cantidad eficaz del compuesto concreto, opcionalmente en forma de sal, como ingrediente activo, se combina en premezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, cuyo portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma deseada de la preparación para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están de manera deseable en forma de dosificación unitaria adecuada, particularmente, para la administración oral, rectal, percutánea, o mediante inyección parenteral. Por



ejemplo, en la preparación de las composiciones en la forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares, en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas, y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas de dosificación unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso, se emplean obviamente los portadores farmacéuticos sólidos, el portador comprenderá normalmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar la solubilidad. Se pueden preparar, por ejemplo, disoluciones inyectables, en las que el portador comprende una disolución salina, una disolución de glucosa, o una mezcla de disolución salina y la disolución de glucosa. Se pueden preparar también disoluciones inyectables, en cuyo caso, se pueden emplear portadores líquidos adecuados, agentes suspensores, y similares. Se pueden incluir también preparaciones de formas sólidas que se pueden convertir, poco antes del uso, a preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con los aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, cuyos aditivos no introducen un significativo efecto perjudicial sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como un producto para espolvorear, como una pomada.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también mediante inhalación o insuflación por medio de los procedimientos y formulaciones empleados en la técnica para la administración de esta manera. De esta manera, en general, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a los pulmones en la forma de una disolución, una suspensión o un polvo seco. Cualquier sistema desarrollado para la administración de las disoluciones, suspensiones o polvos secos o la inhalación o insuflación nasal son adecuados para la administración de los presente compuestos.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas en una forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma de dosificación unitaria que se usa en la presente memoria se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de dichas formas de dosificación unitaria son los comprimidos (que incluyen comprimidos recubiertos o revestidos), cápsulas, píldoras, envases de polvos, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y sus segregados múltiples.

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

La dosificación y frecuencia de administración exactas dependen del compuesto concreto de fórmula (I) utilizado, la dolencia concreta que se está tratando, la gravedad de la dolencia que se está tratando, la edad, peso y estado físico general del paciente concreto así como otra medicación que pueda tomar el individuo, tal como conocen bien los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad eficaz diaria se puede disminuir o aumentar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que receta los compuestos de la presente invención. Los intervalos de cantidades eficaces diarias mencionados anteriormente en la presente memoria son por tanto solo directrices y no se pretende que limiten el ámbito o el uso de la invención en cualquier extensión.

También, la combinación de uno o más compuestos antirretrovíricos adicionales y un compuesto de fórmula (I) pueden utilizarse como medicina. De esta manera, la presente invención se refiere también a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (1), y (b) uno o más compuestos antirretrovíricos adicionales, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento dirigido contra VIH. Los diferentes fármacos se pueden combinar en preparaciones separadas o en una preparación única, junto con los portadores farmacéuticamente aceptables. Dichos compuestos antirretrovíricos diferentes pueden ser cualquier compuesto antirretrovírico conocido tal como los nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NRTI), por ejemplo, zidovudina (AZT), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), lamivudina (3TC), estavudina (d4T), emtricitabina (FTC), abacavir (ABC), amdoxovir (DAPD), elvucitabina (ACH-126,443), apricitabina (AVX 754, (-)-dOTC), fozalvudina tidoxil (FZT, HDP-990003), fosfazida, KP-1461, racivir (PSI-5004), MIV-210, y GS-9131; inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI) tales como delavirdina (DLV), efavirenz (EFV), nevirapina (NVP), dapivirina (TMC120), etravirina (ETR, TMC125), rilpivirina (TMC278), IDX899, RDEA-806, UK-453601, RDEA-427, y UC-781; nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NtRTI), por ejemplo, tenofovir y su profármaco fumarato de tenofovir disoproxil (TDF); inhibidores de la proteasa, por ejemplo, ritonavir (RTV), saquinavir (SQV), lopinavir (ABT-378, LPV), indinavir (IDV), amprenavir (VX-478), nelfinavir (AG-1343), atazanavir (BMS 232,632), darunavir

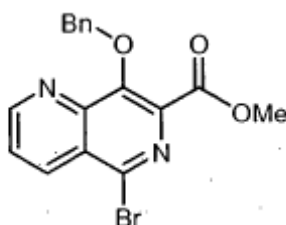
(TMC114), fosamprenavir (GW433908 o VX-175), brecanavir (GW-640385, VX-385), tipranavir (PNU-140690), DG-17, SPI256, PPL-100 (MK 8122), y TMC310911; inhibidores de la entrada, que comprenden los inhibidores de la fusión (por ejemplo, enfuvirtida (T-20) sifuvirtida, HRG-214, albuvirtida, SUC-HAS, y maC46/M87o), inhibidores de la unión, moduladores del colesterol intracelular y de la biosíntesis de corticoesteroides (por ejemplo, SP-01A), e inhibidores de los receptores simultáneos, el último comprende los antagonistas de CCR5 (por ejemplo, CCR5mAb004, maraviroc (UK-427,857), PRO-1.40, TAK-220, TAK-652, PF232798, vicriviroc (SCH-D, SCH-417,690), GSK-706769, nifeviroc, y SCH-532706) y los antagonistas de CXR4 (por ejemplo AMD-070), los ejemplos adicionales de los inhibidores de la entrada son TNX-355, INCB 9471, BMS-488043, nonakina, y VGV-1; inhibidores de la maduración, por ejemplo, bevirimat (PA-457) y vivecon; y los inhibidores de la integrasa vírica, por ejemplo, raltegravir (MK-0518), elvitegravir (JTK-303, GS-9137), BMS-538158, S-349572, JTK-656 S-247303, y GS-265744.

Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren la presente invención y no limitan su ámbito a lo anteriormente citado.

## Ejemplos

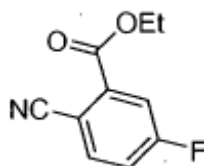
### A. SÍNTESIS QUÍMICA DE COMPUESTOS DE FÓRMULA I

#### 15 Ejemplo 1 - 8-(benciloxi)-5-bromo-1,6-naftiridina-7-carboxilato de metilo



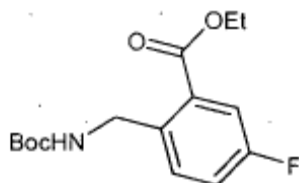
Se añadió bromuro de bencilo (2,53 ml, 21,2 mmol) a una mezcla de 5-bromo-8-hidroxi-1,6-naftiridina-7-carboxilato de metilo (3,0 g; 10,6 mmol) y carbonato de cesio (6,9 g; 21,2 mmol) en DMF (30 ml), con agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y con disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró hasta sequedad. El material bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de hexano-acetato de etilo 1:1 a 2:1). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 3,3 g (83%)

#### 25 Ejemplo 2 - 2-ciano-5-fluorobenzoato de etilo

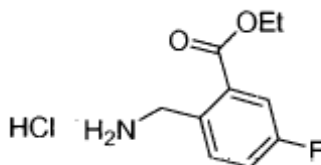


Se añadieron cianuro de cinc (26,5 g; 0,225 mol) y Pd2(dba)3 (1,9 g; 3,4 mmol) a una disolución de 2-bromo-5-fluorobenzoato de etilo (27,9 g; 0,112 mol) en DMF (71 ml). Se añadió trifenil fosfina (2,9 g; 11 mmol) y a continuación, la mezcla de reacción se agitó a 130° C en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La mezcla se vertió en H<sub>2</sub>O (300 ml) y a continuación se extrajo con EtOAc (200 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 100 ml), salmuera (100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexanos / EtOAc (5/1, v/v)). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 20 g (93%, sólido de color naranja).

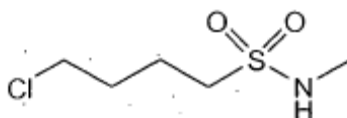
35

**Ejemplo 3 - 2-((terc-butoxicarbonilamino) metil)-5-fluorobenzoato de etilo**

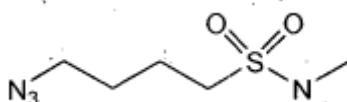
5 Una mezcla de 2-ciano-5-fluorobenzoato de etilo (Ejemplo 2; 20 g; 0,10 mol),  $\text{Boc}_2\text{O}$  (24 ml; 0,11 mol), bicarbonato de sodio (9,4 g; 0,11 mol) y níquel de Raney (2 g) en THF (414 ml) se hidrogenó bajo una presión de 3 bares (300 kPa) de  $\text{H}_2$  a  $50^\circ\text{C}$  durante 24 horas. Tras la captación de  $\text{H}_2$ , el catalizador se eliminó mediante filtración sobre un parche de celite y se lavó el Celite con THF. Se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexanos/EtOAc (5/1, v/v). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 15,9 g (52%).

**10 Ejemplo 4 - clorhidrato de 2-(aminometil)-5-fluorobenzoato de etilo**

15 Se añadió HCl concentrado (37%; 16 ml) gota a gota a una disolución de 2-((terc-butoxicarbonilamino) metil)-5-fluorobenzoato de etilo (Ejemplo 3; 15,9 g; 53,6 mmol) en THF (96 ml). Se calentó la mezcla a  $50^\circ\text{C}$  durante 2 horas. Se concentró la mezcla hasta sequedad. El residuo se capturó en etanol (200 ml) y se concentró de nuevo. El sólido se trituró a partir del éter (100 ml). El precipitado se eliminó mediante filtración y se lavó con dietil éter (2 x 50 ml).  
Rendimiento: 8,5 g (81%, como un sólido incoloro)

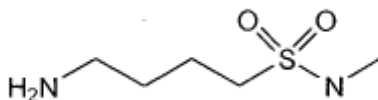
**Ejemplo 5 - 4-cloro-N-metilbutano-1-sulfonamida**

20 A una disolución de cloruro de 4-clorobutano-1-sulfonilo (117 mmol) y trietil amina (117 mmol) en diclorometano (250 ml) a  $0^\circ\text{C}$  se añadió una disolución 2 M de metil amina en THF (117 mmol) gota a gota. Se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente con agitación durante la noche. La disolución orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se filtró. Se concentró la disolución. Se utilizó el producto sin purificación adicional.

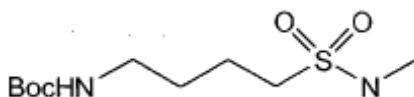
**Ejemplo 6 – 4-azido-N-metilbutano-1-sulfonamida**

25 Una disolución de 4-cloro-N-metilbutano-1-sulfonamida (Ejemplo 5; 180 mmol), y yoduro de sodio (198 mmol) en DMF (180 ml) se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Se añadió azida de sodio (397 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche a  $60^\circ\text{C}$ . Se eliminó la mezcla mediante filtración. Se extrajo la fase orgánica con AcOEt/agua. Se concentró la mezcla bruta y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

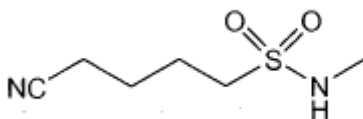
30

**Ejemplo 7 - 4-amino-N-metilbutano-1-sulfonamida**

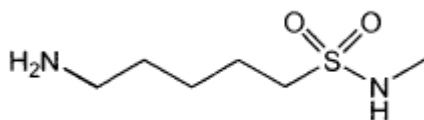
5 A una disolución de la 4-amino-N-metilbutano-1-sulfonamida (Ejemplo 6; 202 mmol), en metanol (200 ml) se añadió Pd/C (20 mmol de Pd). La mezcla se colocó en una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante la noche a t.a. La mezcla se filtró y se concentró. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Ejemplo 8 - 4-(N-metilsulfamoil) butilcarbamato de terc-butilo**

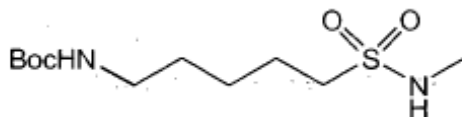
10 A una disolución de 4-amino-N-metilbutano-1-sulfonamida (Ejemplo 7; 183 mmol), en diclorometano (350 ml) se añadió Boc<sub>2</sub>O por partes (183 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a t.a. El producto bruto se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 100:1) para dar el material diana con un rendimiento del 62%.

**Ejemplo 9 - 4-Ciano-N-metilbutano-1-sulfonamida**

15 Una disolución de 4-cloro-N-metilbutano-1-sulfonamida (Ejemplo 5; 86,7 mmol), y yoduro de sodio (95,4 mmol) en DMF (175 ml) se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Se añadió cianuro de sodio (191 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a 60° C. La mezcla se eliminó mediante filtración y el filtrado se extrajo con AcOEt/agua. El producto bruto se concentró y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (Ejemplos 10 y 20).

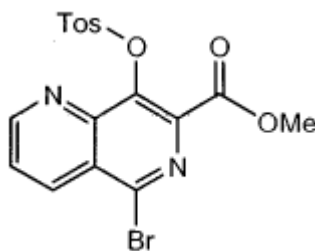
**Ejemplo 10 – 5-Amino-N-metilpentano-1-sulfonamida**

20 Una mezcla de 4-ciano-N-metilbutano-1-sulfonamida (Ejemplo 9; 91,2 mmol) y Pd/C (10% en moles, 1 g) en metanol/NH<sub>3</sub> 7N (180 ml) se colocó en atmósfera de hidrógeno. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se concentró. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

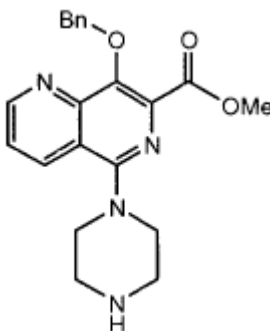
**Ejemplo 11 - 5-(N-metilsulfamoil) penticarbamato de terc-butilo**

25 A una disolución de 5-Amino-N-metilpentano-1-sulfonamida (Ejemplo 10; 42,6 mmol), en diclorometano (92 ml) se añadió Boc<sub>2</sub>O por partes (42,6 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El producto bruto se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 100:1) para dar el material diana con un rendimiento del 50%.

30

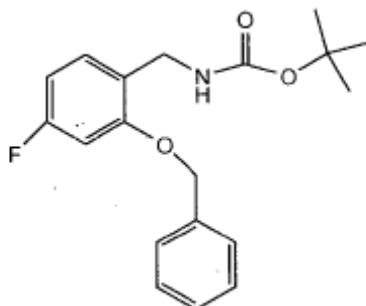
**Ejemplo 12 - 5-bromo-8-(tosiloxi)-1,6-naftiridina-7-carboxilato de metilo**

5 Se añadió trietil amina (15,9 mmol) a una suspensión de 5-bromo-8-hidroxi-1,6-naftiridina-7- carboxilato de metilo (10,6 mmol) en cloroformo (22 ml) durante 5 min. a 20-50°C. Se añadió cloruro de tosilo (12,7 mmol) durante 5 min manteniendo la temperatura a 40° C durante 2 h. la mezcla se enfrió a 20° C durante 15 min. Se añadió MeOH durante 30 min, a continuación se añadió una mezcla de MeOH:agua durante 30 min. El sólido cristalino de color blanquecino resultante se recogió mediante filtración y se secó para dar el compuesto diana con un rendimiento del 50%.

**10 Ejemplo 13 - 8-(benciloxi)-5-(piperazin-1-il)-1,6-naftiridina-7-carboxilato de metilo**

Se añadió diisopropil etil amina (42,9 mmol) a una disolución de 8-(benciloxi)-5-bromo-1,6-naftiridin-7-carboxilato de metilo (Ejemplo 1; 10,7 mmol) en DMA (270 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 5 min a t.a. Se añadió piperazina (16,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110° C durante 12 h.

15 La reacción se enfrió, se añadió agua y acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y se lavó con agua (x2) y con salmuera, Se secó la capa orgánica (MgSO<sub>4</sub>) se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre SiO<sub>2</sub> con (Hex/AcOEt 10:1-1:1), para dar el compuesto del título (1,5 g) como un sólido de color amarillo claro.

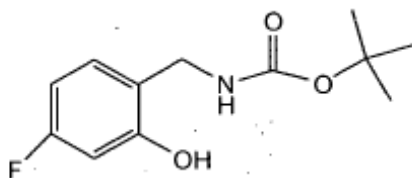
**Ejemplo 14 - 2-(benciloxi)-4-fluorobencilcarbamato de terc-butilo**

20 (2-(Benciloxi)-4-fluorofenil)metanamina se disolvió en 1,4-dioxano (22 ml). Se añadieron agua (6 ml) y una disolución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M (55 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0° C. Se añadió Boc<sub>2</sub>O gota a gota. Se dejó calentar la mezcla resultante a t.a. y se agitó a t.a. durante 24 horas.

25 La mezcla de reacción se filtró y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua (x2). Se separaron las fases y se secó la capa orgánica con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar como resultado el compuesto diana bruto como un sólido de color amarillo (5,75 g). se combinó el material con lotes de experimentos separados, y se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna sobre SiO<sub>2</sub> (Hexanos/AcOEt, 8/1, v/v) para dar como resultado el compuesto

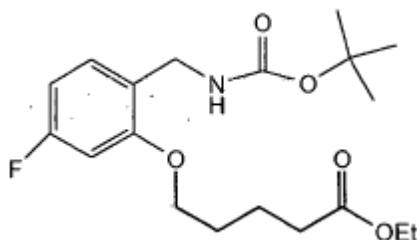
diana (pureza del 97%) como un sólido incoloro.

**Ejemplo 15 - 4-fluoro-2-hidroxibencilcarbamato de terc-butilo**



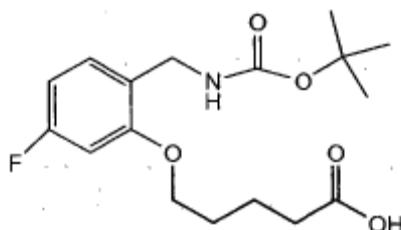
- 5 Una disolución de 2-(benciloxi)-4-fluorobencilcarbamato de terc-butilo (Ejemplo 14; 9 mmol) en EtOH (80 ml) y acetato de etilo (240 ml) se trató con 1 at, (101,3 kPa) de hidrógeno a 25° C sobre Pd/C al 10% (0,4 g) durante 24 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de celite, se lavó con EtOH y el filtrado se concentró para dar como resultado el compuesto del título (2,2 g) como un sólido de color amarillo.

**Ejemplo 16 - 5-(2-((terc-butoxicarbonilamino)metil)-5-fluorofenoxi)-pentanoato de etilo**



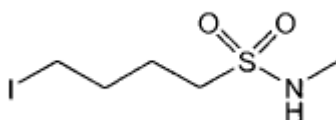
- 10 Se añadió 5-bromopentanoato de etilo (14,9 mmol) gota a gota durante 15 minutos a una mezcla de 4-fluoro-2-hidroxibencilcarbamato de terc-butilo (Ejemplo 15; 12,4 mmol) y carbonato de potasio (16,1 mmol) en DMA (37 ml). La reacción se calentó a 60° C durante 4 horas, seguido por la adición de otra cantidad de 5-bromo-pentanoato (4,5 mmol) y carbonato de potasio (4,8 mmol) y calentamiento a 60° C durante 2 horas. Se evaporó el disolvente. El residuo se capturó en AcOEt y se filtró. El filtrado se lavó con AcOEt (x3) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre SiO<sub>2</sub> (Hexanos/AcOEt, 8/1, v/v) para dar como resultado el compuesto diana (4,1 g, pureza del 96%)

**Ejemplo 17 – Ácido 5-(2-((Terc-butoxicarbonilamino)metil)-5-fluorofenoxi)pentanoico**



- 20 5-(2-((terc-butoxicarbonilamino)metil)-5-fluorofenoxi) pentanoato de etilo (Ejemplo 16; 1,6 mmol) se disolvió en una mezcla de THF (6 ml), metanol (6 ml) y agua (6 ml). Se añadió hidróxido de sodio (5,0 mmol) y se agitó durante 2 h. El disolvente orgánico se eliminó a vacío, y se acidificó el residuo acuoso con HCl 1 N a pH = 3. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, y se eliminó la fase orgánica a vacío para dar como resultado el compuesto del título (0,55 g) que se usó como tal en la siguiente etapa (Ejemplo 5.1).

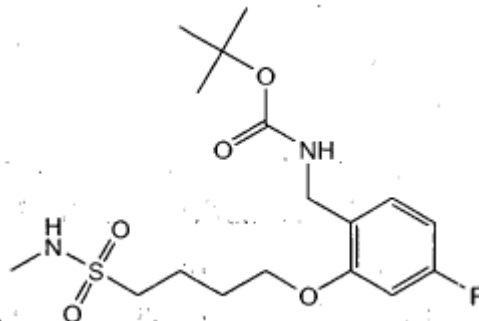
**Ejemplo 18 – 4-yodo-N-metilbutano-1-sulfonamida**



- 25 en acetona (600 ml) se agitó a reflujo durante la noche. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar como resultado el compuesto del título (40 g), que se usó como tal en la

siguiente etapa (Ejemplo 19).

**Ejemplo 19 - 4-fluoro-2-(4-(N-metilsulfamoil)butoxi)bencilcarbamato de terc-butilo**



5 Una mezcla de 4-fluoro-2-hidroxibencilcarbamato de terc-butilo (Ejemplo 15; 12.2 mmol), 4-yodo-N-metilbutano-1-sulfonamida (Ejemplo 18; 18,3 mmol) y carbonato de potasio (61 mmol) en DMF (60 ml) se agitó a 80 °C durante 10 horas.

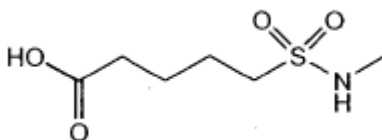
La mezcla de reacción se eliminó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y se añadió agua.

10 La mezcla se extrajo con éter y se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se eliminó mediante filtración y se concentró el producto bruto. El producto bruto se combinó con otro lote procedente de otro experimento y se purificó a continuación mediante cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa en fase inversa (eluyente: MeOH / H<sub>2</sub>O de 50/50 a 80/20, CF<sub>3</sub>COOH al 0,1%)

Se recogieron las fracciones puras y se añadió disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>.

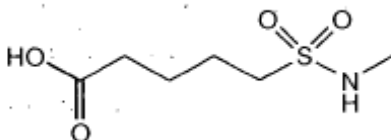
15 Se concentró el disolvente a vacío y se extrajo a continuación con diclorometano. La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se eliminó mediante filtración y se concentró para proporcionar el compuesto diana (1,1 g, resultado del 13%).

**Ejemplo 20 – ácido 5-(N-Metilsulfamoil)pentanoico**



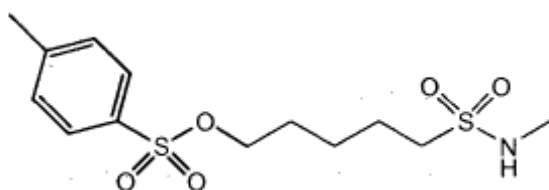
20 Una mezcla de 4-ciano-N-metilbutano-1-sulfonamida (Ejemplo 9; 100 mmol), ácido acético (100 ml) y ácido clorhídrico concentrado (100 ml) se mantuvo a reflujo durante 5 horas y a continuación se concentró a vacío. El residuo se capturó en THF y a continuación se eliminó mediante filtración. Se concentró el filtrado y se lavó el residuo con diclorometano para dar el producto puro (11 g: rendimiento del 58%).

**Ejemplo 21 - 5-Hidroxi-N-metilpentano-1-sulfonamida**

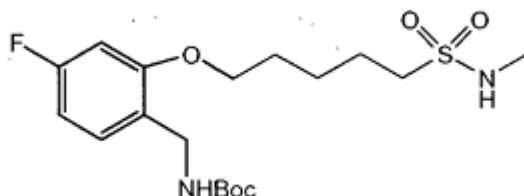


25 A una disolución enfriada de ácido 5-(N-metilsulfamoil)pentanoico (Ejemplo 20; 26 mmol) en THF (50 ml) se añadió una disolución de borano en THF (77 mmol) a 0 °C.

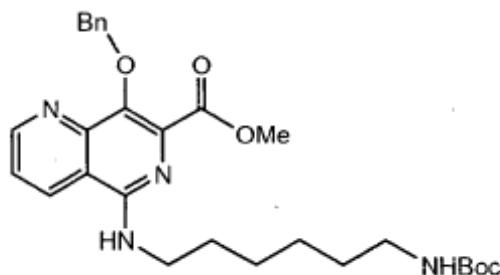
30 Se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se mantuvo a reflujo durante 3 horas. Se añadió metanol y se concentró la mezcla a vacío para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>: eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo desde 100/0 a 20/80) para dar el compuesto del título puro (1,2 g, rendimiento del 26%).

**Ejemplo 22 - 4-metilbencenosulfonato de 5-(N-metilsulfamoil)pentilo**

5 A una disolución de la 5-hidroxi-N-metilpentano-1-sulfonamida (Ejemplo 21; 6,4 mmol) y trietil amina (19,2 mmol) en THF (15 ml) se añadió cloruro de para toluensulfonilo (5,8 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 10 horas. La mezcla de reacción se lavó mediante una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y a continuación salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se eliminó mediante filtración y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (SiO<sub>2</sub>; eluyente: éter de petróleo / acetato de etilo desde 100/0 a 50/50) para dar el compuesto del título puro (0,9 g; rendimiento del 41%).

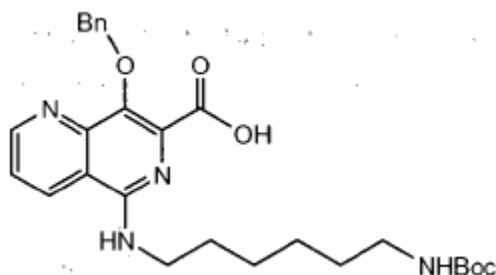
**10 Ejemplo 23 - 4-fluoro-2-(5-(N-metilsulfamoil)pentiloxi)encilcarbamato de terc-butilo**

15 Una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de 5-(N-metilsulfamoil)pentilo (Ejemplo 22; 2,6 mmol), 4-fluoro-2-hidroxibencilcarbamato de terc-butilo (Ejemplo 15; 2,1 mmol) y carbonato de potasio (6,3 mmol) en DMSO (20 ml) se agitó a 50° C con atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se capturó en diclorometano y se eliminó mediante filtración. El filtrado se lavó con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se concentró a vacío y se añadió el metil t-butil éter.  
 La mezcla se lavó con salmuera y la capa orgánica se secó con MSO<sub>4</sub>, se eliminó mediante filtración y se concentró a vacío para dar el producto bruto.  
 20 El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (SiO<sub>2</sub>; eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo desde 100/0 a 50/50) para dar el compuesto del título puro (0,7 g; rendimiento del 82%).

**Ejemplo 1.1 -- 8-(enciloxi)-5-(6-(terc-butoxicarbonilamino)hexilamino)-1,6-naftiridina-7-carboxilato de metilo**

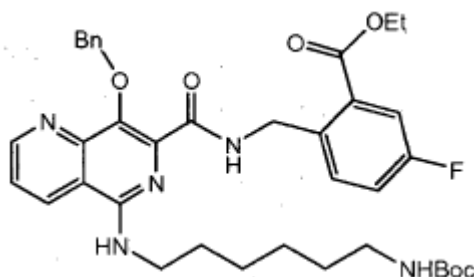
25 8-(enciloxi)-5-bromo-1,6-naftiridina-7-carboxilato de metilo (Ejemplo 1; 5,50 g; 14,7 mmol) se disolvió en DMA (300 ml). Se añadió DIPEA (5,14 ml; 29,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente, se añadió 6-aminohexilcarbamato de terc-butilo (4,95 ml; 22,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100° C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió. Se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con agua (x2) y con salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/EtOAc desde 10.1 a 1:1). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente.  
 30 Rendimiento: 33%; sólido de color amarillo claro.



**Ejemplo 1.2 – Ácido 8-(benciloxi)-5-(6-(terc-butoxicarbonilamino)hexilamino)-1,6-naftiridina-7-carboxílico**

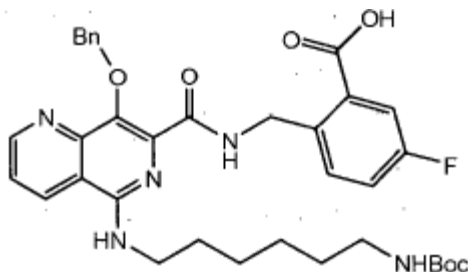
Se disolvió el 8-(benciloxi)-5-(6-(terc-butoxicarbonilamino)hexilamino)-1,6-naftiridina-7-carboxilato de metilo (Ejemplo 1.1; 0,58 g, 1,08 mmol) en una mezcla de agua (2 ml) y metanol (2 ml). Se añadió NaOH (100 mg; 2,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron H<sub>2</sub>O y HCl 2 N hasta que se alcanzó un pH = 4-5. Se extrajo la mezcla con EtOAc (2x). se separó la capa orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolventes.  
Rendimiento: 563 mg (rendimiento del 95%)

10 **Ejemplo 1.3 - 2-((8-(benciloxi)-5-(6-(terc-butoxicarbonilamino)hexilamino)-1,6-naftiridina-7-carboxamido)metil)-5-fluorobenzoato de metilo**

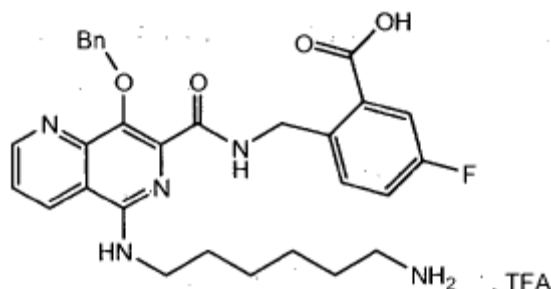


Se disolvió ácido 8-(Benciloxi)-5-(6-(terc-butoxicarbonilamino)hexilamino)-1,6-naftiridina-7-carboxílico (Ejemplo 1.2; 0,42 g; 0,85 mmol) en diclorometano (9 ml). Se añadieron DIPEA (0,58 ml; 3,42 mmol) y HBTU (0,39 g; 1,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió clorhidrato de 2-(aminometil)-5-fluorobenzoato de etilo (Ejemplo 4; 0,24 g, 1,03 mmol) por partes a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con disolución saturada acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 x) y H<sub>2</sub>O. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/EtOAc 10:1 hasta 1:1). Se recogieron las fracciones y se evaporó el disolvente.  
Rendimiento: 0,643 g.

20 **Ejemplo 1.4 - Ácido 2-((8-(benciloxi)-5-(6-(terc-butoxicarbonilamino)hexilamino)-1,6-naftiridina-7-carboxamido)metil)-5-fluorobenzoico**

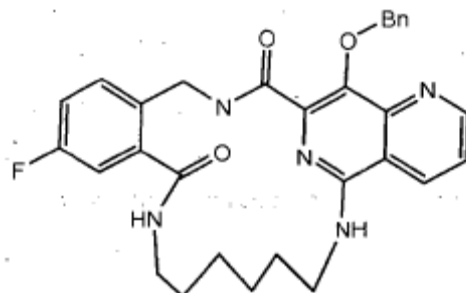


25 Se disolvió el 2-((8-(benciloxi)-5-(6-(terc-butoxicarbonilamino)hexilamino)-1,6-naftiridina-7-carboxamido)metil)-5-fluorobenzoato de etilo (Ejemplo 1.3; 0,64 g; 0,96 mmol) en etanol (4 ml). Se añadió una disolución de NaOH 1 N (1,5 ml) a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, se añadió HCl 1 N hasta que se alcanzó un pH = 2-3. Se evaporó el disolvente a presión. Se capturó el residuo en EtOAc y se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida.  
30 Rendimiento: 0,592 g (96%; utilizado en la siguiente etapa de reacción, sin purificación adicional).

**Ejemplo 1.5 Sal de TFA del ácido 2-((5-(6-aminohexilamino)-8-(benciloxi)-1,6-naftiridina-7-carboxamido)metil)-5-fluorobenzoico**

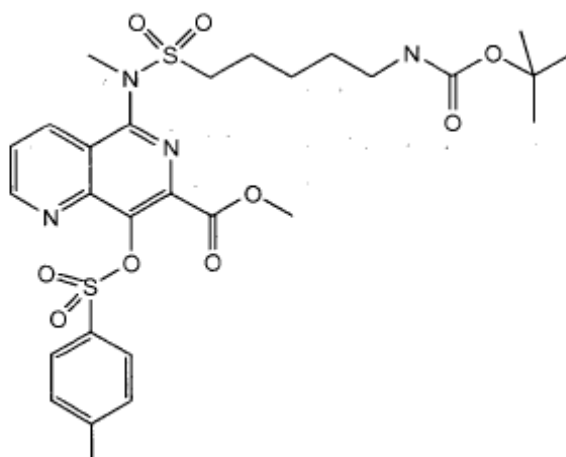
- 5 Se preparó una disolución de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3,6 ml), ácido trifluoroacético (3,6 ml) y triisopropilsilano (0,075 ml). Se disolvió ácido 2-((8-(benciloxi)-5-(6-(terc-butoxicarbonilamino) hexilamino)-1,6-naftiridina-7-carboxamido)metil)-5-fluorobenzoico (Ejemplo 1.4; 0,48 g; 0,74 mmol) en diclorometano (4 ml), y se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ . La disolución preparada anteriormente se añadió a esta disolución fría, y la mezcla de reacción se agitó y se calentó gradualmente desde  $0^\circ\text{C}$  a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x). el residuo resultante se secó a vacío y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 0,420 g (96%).

**Ejemplo 1.6 - Macrociclación**

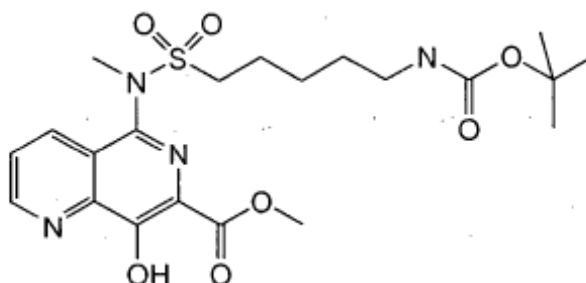
- 15 Una disolución de la sal de TFA del ácido 2-((5-(6-aminohexilamino)-8-(benciloxi)-1,6-naftiridina-7-carboxamido)metil)-5-fluorobenzoico (Ejemplo 1.5; 0,42 g; 0,74 mmol) en DMF (40 ml) se añadió lentamente a una disolución de HBTU (0,84 g; 2,22 mmol) y DIPEA (3,77 ml; 22,2 mmol) en DMF (150 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró. Se añadió  $\text{NH}_4\text{OH}$  (3 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó hasta sequedad.
- 20 El residuo se repartió entre diclorometano y una disolución saturada acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  (x 2). Se separaron las capas. Se secó la capa orgánica ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente. El material bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  desde 80:1 hasta 20:1). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente. El residuo se trituró a partir de acetonitrilo, el producto se recogió mediante filtración y se secó.
- 25 Rendimiento: 0,080 g (cristales incoloros).

**Ejemplo 2.1 - 5-(5-(terc-butoxicarbonilamino)-N-metilpentilsulfonamido)-8-(tosiloxi)-1,6-naftiridina-7-carboxilato de metilo**



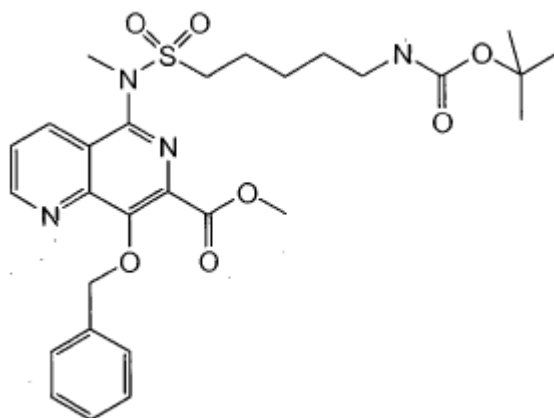
5 Una mezcla de 5-bromo-8-(tosiloxi)-1,6-naftiridina-7-carboxilato de metilo (Ejemplo 12; 10,3 mmol), 5-(N-metilsulfamoil) pentilcarbamato de terc-butilo (Ejemplo 11; 12,4 mmol), 2,2'-bipiridina (12,4 mmol) y óxido de cobre (I) (12,4 mmol) en DMF (22 ml) se desgasificó mediante agitación bajo una corriente de nitrógeno durante 1 min y se calentó a 120° C durante 4 h. la suspensión de color marrón se volvió una disolución de color rojo oscuro con una pequeña cantidad de óxido de cobre (I) sin disolver. La mezcla se diluyó con cloroformo, se añadió celite y la mezcla resultante se filtró a través de un tapón de celite. El tapón se lavó con cloroformo y los filtrados combinados se agitaron vigorosamente con una disolución de EDTA en agua a la vez que se burbujeaba nitrógeno lentamente durante 30 min. La base acuosa superior se volvió de color verde mientras que la fase orgánica inferior se volvió de color amarillo. La fase orgánica se lavó con una disolución de EDTA en agua. Las fases orgánicas se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> (5:1, a 1.1, hexanos:acetato de etilo) para dar el producto diana con un rendimiento del 70%.

**Ejemplo 2.2 - 5-(5-(terc-butoxicarbonilamino)-N-metilpentilsulfonamido)-8-hidroxi-1,6-naftiridina-7-carboxilato de metilo**

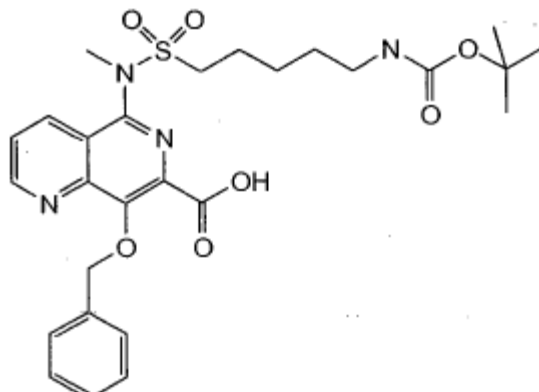


15 5-(5-(terc-butoxicarbonilamino)-N-metilpentilsulfonamido)-8-(tosiloxi)-1,6-naftiridina-7-carboxilato de metilo (Ejemplo 2.1; 8,68 mmol) se disolvió en DMF (17 ml) a 40°C y se transfirió a una disolución de NaOMe al 33% en MeOH (4,1 ml; 21,7 mmol) durante 1-2 min a 25° C. la mezcla homogénea de color amarillo resultante se calentó a 50° C. la mezcla se enfrió a 25° C durante 15 min y se envejeció a 25° C durante 15 min. Se añadió ácido acético (1 ml) durante 1 min, a continuación se añadió agua. La suspensión se envejeció durante 30 min y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua, y se secó para dar el compuesto diana con un rendimiento del 61%.

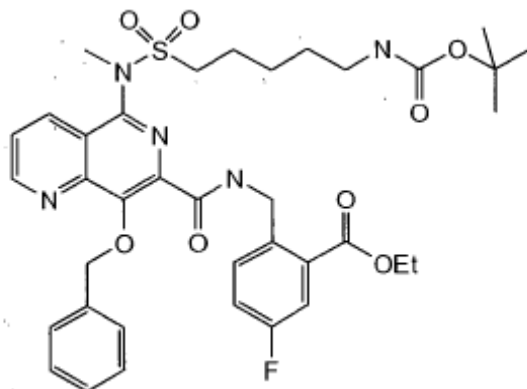
**Ejemplo 2.3 - 8-(benciloxi)-5-(5-(terc-butoxicarbonilamino)-N-metilpentil-sulfonamido)-1,6-naftiridina-7-carboxilato de metilo**



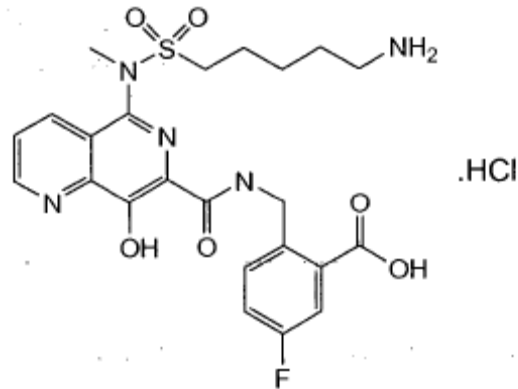
5 A una suspensión de 5-(5-(terc-butoxicarbonilamino)-N-metilpentilsulfonamido)-8-hidroxi-1,6-naftiridina-7-carboxilato de metilo (Ejemplo 2.2; 5,44 mmol), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,9 mmol) en DMF (11 ml) se añadió bromuro de bencilo (10,9 mmol). La mezcla se agitó durante la noche. Se extrajo la mezcla bruta con AcOEt/agua, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> (1:1, AcOEt:Hex, para dar el compuesto diana con un rendimiento del 75%.

**Ejemplo 2.4 – Ácido 8-(benciloxi)-5-(5-(terc-butoxicarbonilamino)-N-metilpentilsulfonamido)-1,6-naftiridina-7-carboxílico**

- 5 A una disolución del 8-(benciloxi)-5-(5-(terc-butoxicarbonilamino)-N-metil-pentilsulfonamido)-1,6-naftiridina-7-carboxilato de metilo (Ejemplo 2.3; 4,05 mmol) en metanol (8 ml) y agua (8 ml) a t.a. se añadió hidróxido de sodio (16,2 mmol). La reacción se calentó a 50° C. se añadió acetato de etilo y se trató la fase acuosa con HCl 1 N hasta que se alcanzó un pH = 6-7. Se añadió acetato de etilo de nuevo, se separaron las capas y se secó la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. Se obtuvo el producto bruto con un rendimiento del 94%, y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10

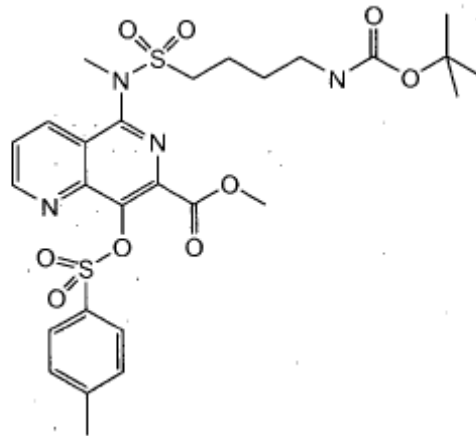
**Ejemplo 2.5 - 2-((8-(benciloxi)-5-(5-(terc-butoxicarbonilamino)-N-metil-pentilsulfonamido)-1,6-naftiridina-7-carboxamido)metil)-5-fluorobenzoato de etilo**

- 15 A una disolución de ácido 8-(benciloxi)-5-(5-(terc-butoxicarbonilamino)-N-metil-pentil-sulfonamido)-1,6-naftiridina-7-carboxílico (Ejemplo 2.4; 3,82 mmol) en diclorometano (38 ml) se añadieron HBTU (4,58 mmol) y DIPEA (15,8 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min a t.a. Se añadió clorhidrato de 2-(aminometil)-5-fluorobenzoato de etilo (Ejemplo 4; 4,58 mmol) por partes a t.a. La mezcla se agitó durante la noche a t.a. se extrajo el producto con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre SiO<sub>2</sub> (AcOEt:Hex, 1:1) para dar como resultado el compuesto diana con un rendimiento del 71%.
- 20 **Ejemplo 2.6 Sal de clorhidrato del ácido 2-((5-(5-amino-N-metilpentilsulfonamido)-8-hidroxi-1,6-naftiridina-7-carboxamido)metil)-5-fluorobenzoico**



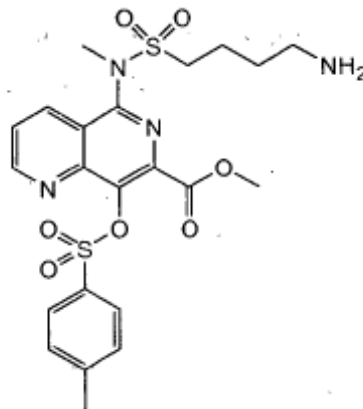
5 A una disolución del 2-((8-(benzoyloxy)-5-(5-(tert-butoxycarbonylamino)-N-metil-pentilsulfonamido)-1,6-naftiridina-7-carboxamido)methyl)-5-fluorobenzoato de etilo (Ejemplo 2.5; 2,71 mmol) en etanol se añadió HCl concentrado (37%, 1,1 ml) a t.a. La mezcla de reacción se calentó a 100° C durante 3 días. El disolvente se evaporó y el producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Ejemplo 3.1 - 5-(4-(tert-butoxycarbonylamino)-N-metilbutilsulfonamido)-8-(tosiloxi)-1,6-naftiridina-7-carboxilato de metilo**



10 Se preparó el compuesto del título de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 2.1, partiendo del 5-bromo-8-(tosiloxi)-1,6-naftiridina-7-carboxilato de metilo (Ejemplo 12; 10,3 mmol) y el 4-(N-metilsulfamoil) butilcarbamato de terc-butilo (Ejemplo 8) para obtener el compuesto diana (3,43 g).

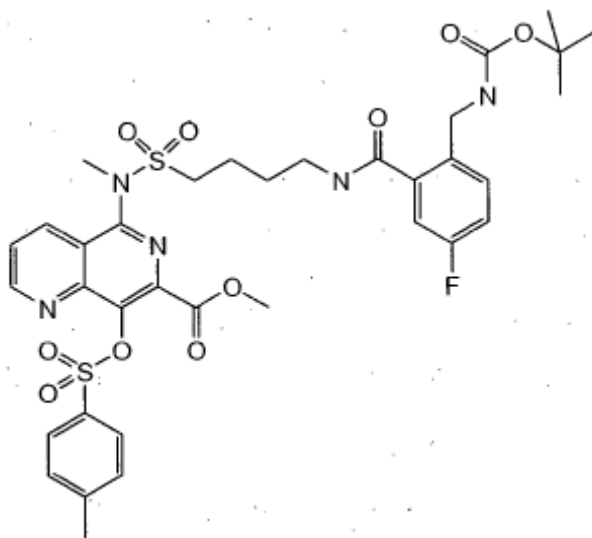
**Ejemplo 3.2 5-(4-amino-N-metilbutilsulfonamido)-8-(tosiloxi)-1,6-naftiridina-7-carboxilato de metilo**



15 A una disolución de 5-(4-(tert-butoxycarbonylamino)-N-metilbutilsulfonamido)-8-(tosiloxi)-1,6-naftiridina-7-carboxilato de metilo (Ejemplo 3.1; 5,52 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a 0° C. Tras la adición, se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y el residuo se evaporó

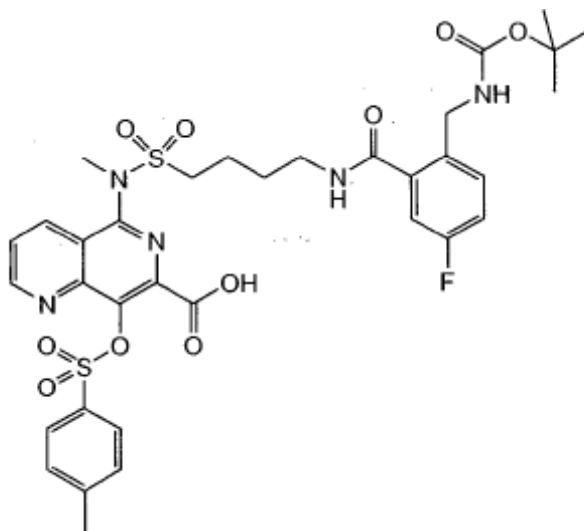
simultáneamente con tolueno (3x). el residuo resultante se secó a vacío y se usó en la siguiente etapa (Ejemplo 3.3) sin purificación adicional.

**Ejemplo 3.3 - 5-(4-(2-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)-5-fluorobenzamido)-N-metilbutilsulfonamido)-8-(tosiloxi)-1,6-naftiridina-7-carboxilato de metilo**



- 5 A una disolución de 5-(4-amino-N-metilbutilsulfonamido)-8-(tosiloxi)-1,6-naftiridina-7-carboxilato de metilo (Ejemplo 3.2; 5,52 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió DIPEA (18,7 mmol) y HBTU (5,63 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min a t.a. Se añadió ácido 2-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)-5-fluorobenzoico (4,69 mmol) por partes a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. Se lavó el residuo con una disolución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano, se secó y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre SiO<sub>2</sub> (5:1 a 1.1 hexanos:acetato de etilo) para dar el compuesto diana con un rendimiento del 49%.

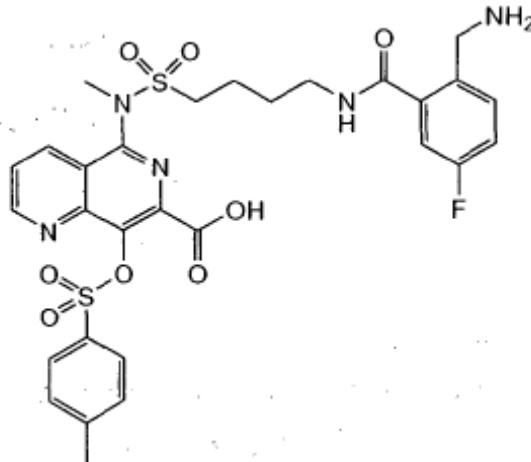
**Ejemplo 3.4 Ácido 5-(4-(2-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)-5-fluorobenzamido)-N-metilbutilsulfonamido)-8-(tosiloxi)-1,6-naftiridina-7-carboxílico**



- 15 A una disolución del 5-(4-(2-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)-5-fluorobenzamido)-N-metilbutilsulfonamido)-8-(tosiloxi)-1,6-naftiridina-7-carboxilato de metilo (Ejemplo 3.3; 2,75 mmol) en una mezcla 1:1 de THF y agua (5.5 ml) se añadió hidróxido de litio (4,13 mmol) a temperatura ambiente. Después que se acabó la reacción, se añadieron acetato de etilo y agua. La capa acuosa se trató con HCl 1 N hasta pH = 5-6. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para obtener el material diana con un rendimiento del 41%.

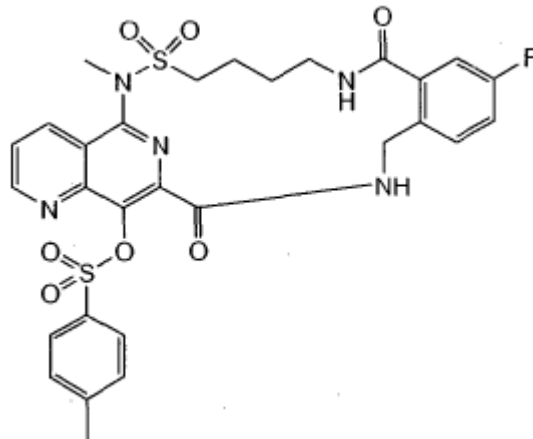


**Ejemplo 3.5 - Sal de TFA del ácido 5-(4-(2-(aminometil)-5-fluorobenzamido)-N-metilbutilsulfonamido)-8-(tosiloxi)-1,6-naftiridina-7-carboxílico**



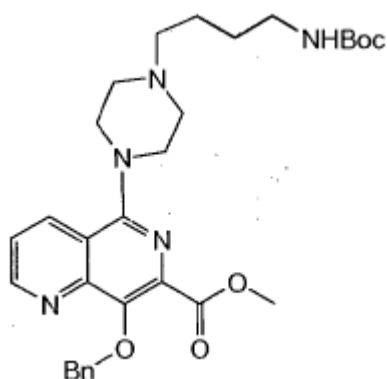
- 5 Se preparó el compuesto del título de una manera similar a como se describe en el Ejemplo 3.2, partiendo del ácido 5-(4-(2-((terc-butoxicarbonilamino)metil)-5-fluorobenzamido)-N-metilbutilsulfonamido)-8-(tosiloxi)-1,6-naftiridina-7-carboxílico (Ejemplo 3.4; 1,1 mmol)

**Ejemplo 3.6 - Macrociclación**



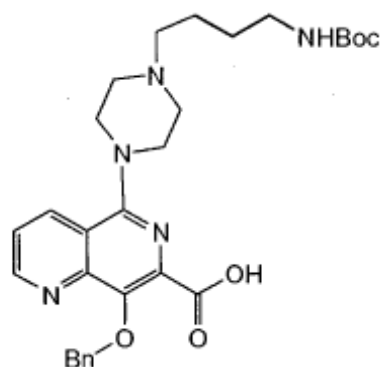
- 10 Se preparó el compuesto diana de una manera similar a como se describe en el Ejemplo 1.6 partiendo de la sal de TFA del ácido 5-(4-(2-(aminometil)-5-fluorobenzamido)-N-metilbutilsulfonamido)-8-(tosiloxi)-1,6-naftiridina-7-carboxílico (Ejemplo 3.5; 1,57 mmol). No se purificó el producto bruto y se usó inmediatamente en la etapa de desprotección (compuesto 7).

- 15 **Ejemplo 4.1 - 8-(benciloxi)-5-(4-(4-(terc-butoxicarbonilamino)butil)-piperazin-1-il)-1,6-naftiridina-7-carboxilato de metilo**

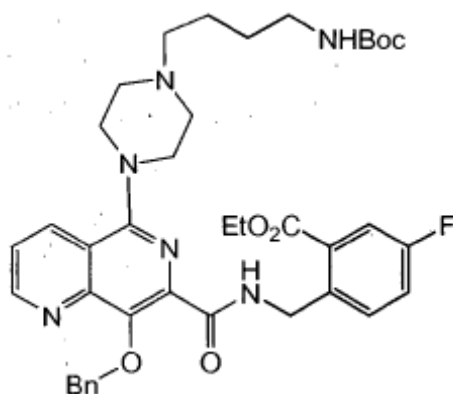


- 5 A una disolución de 8-(benciloxi)-5-(piperazin-1-il)-1,6-naftiridina-7-carboxilato de metilo (Ejemplo 13; 1,3 mmol) en DMA (10 ml) se añadió carbonato de potasio (2,6 mmol) seguido por 4-bromobutilcarbamato (1,3 mmol) de *tert*-butilo y la reacción se agitó a t.a. durante 12 h. Se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, para dar como resultado el compuesto diana bruto (0,89 g).

**Ejemplo 4.2 – Ácido 8-(benciloxi)-5-(4-(4-(*tert*-butoxicarbonilamino)butil)piperazin-1-il)-1,6-naftiridina-7-carboxílico**

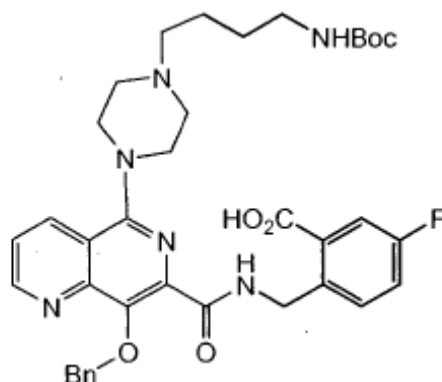


- 10 A una disolución de 8-(benciloxi)-5-(4-(4-(*tert*-butoxicarbonilamino)butil)-piperazin-1-il)-1,6-naftiridina-7-carboxilato (Ejemplo 4.1; 1,2 mmol) en una mezcla de metanol (2,5 ml) y agua (2,5 ml) se añadió hidróxido de sodio (2,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 4 h. La mezcla se inactivó rápidamente con agua y HCl 2 N hasta que se alcanzó un pH = 6. La mezcla se extrajo con AcOEt (2x). se secó la capa orgánica (MgSO<sub>4</sub>), y se filtró para dar como resultado un sólido (400 mg), que se utilizó como tal en la siguiente etapa.
- 15 **Ejemplo 4.3 - 2-((8-(benciloxi)-5-(4-(4-(*tert*-butoxicarbonilamino)butil)-piperazin-1-il)-1,6-naftiridina-7-carboxamido) metil)-5-fluorobenzoato de etilo**

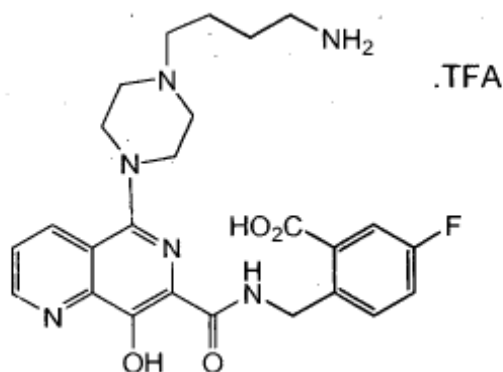


Se disolvió ácido 8-(benciloxi)-5-(4-(4-(*tert*-butoxicarbonilamino)butil)piperazin-1-il)-1,6-naftiridina-7-carboxílico

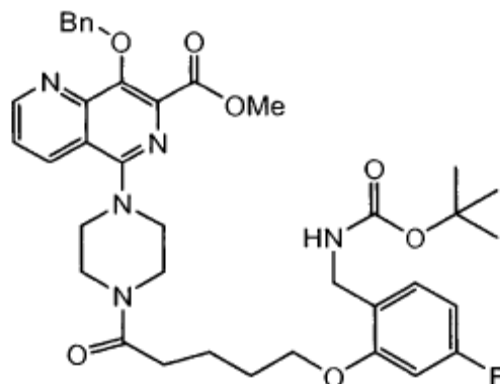
5 (Ejemplo 4.2; 1,4 mmol) en diclorometano (14 ml). Se añadieron DIPEA (5,4 mmol) y HBTU (1,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió clorhidrato de 2-(aminometil)-5-fluorobenzoato de etilo (Ejemplo 4, 1,6 mmol) por partes a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con disolución saturada acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 x) y  $\text{H}_2\text{O}$ . Se separó la capa orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/EtOAc 10:1 hasta 1:1) para dar como resultado 0,97 g del compuesto del título.

**Ejemplo 4.4 Ácido 2-((8-(benciloxi)-5-(4-(4-(terc-butoxicarbonilamino)butil)piperazin-1-il)-1,6-naftiridina-7-carboxamido) metil)-5-fluorobenzoico**

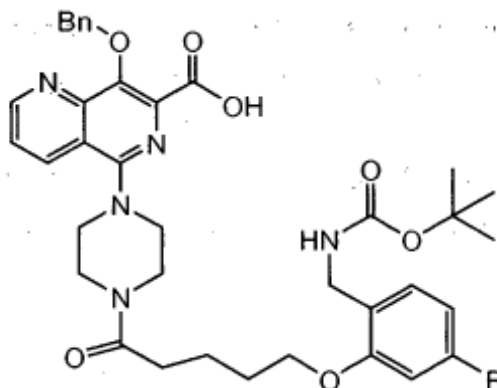
- 5 Se disolvió el 2-((8-(benciloxi)-5-(4-(4-(terc-butoxicarbonilamino)butil)piperazin-1-il)-1,6-naftiridina-7-carboxamido) metil)-5-fluorobenzoato de etilo (Ejemplo 4.3; 1,4 mmol) en THF (4,5 ml) y agua (4,5 ml). Se añadió LiOH hidratado sólido (1,6 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 24 h, después de lo cual se añadió HCl 2 N hasta que se alcanzó un pH = 6-7. Se extrajo la mezcla dos veces con EtOAc y las fracciones orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio. El material bruto que contenía el compuesto del título
- 10 (0,27 g) se utilizó como tal en la siguiente etapa.

**Ejemplo 4.5 – sal de TFA del ácido 2-((5-(4-(4-aminobutil)piperazin-1-il)-8-hidroxi-1,6-naftiridina-7-carboxamido)metil)-5-fluorobenzoico**

- 15 Se disolvió el ácido 2-((8-(benciloxi)-5-(4-(4-(terc-butoxicarbonilamino)butil)piperazin-1-il)-1,6-naftiridina-7-carboxamido) metil)-5-fluorobenzoico (Ejemplo 4.4; 0,39 mmol) se disolvió en diclorometano (1,6 ml), y se enfrió a 0° C. Se añadió una mezcla de TFA (1,6 ml) y diclorometano (1,6 ml) a esta disolución fría, y la mezcla de reacción se agitó y se calentó gradualmente desde 0° C a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x). El residuo resultante (0,42 g) se secó a vacío elevado y se utilizó en la siguiente etapa (Compuesto 8) sin purificación adicional.
- 20

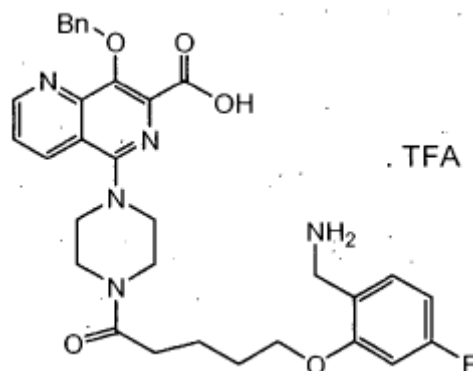
**Ejemplo 5.1 - 8-(benciloxi)-5-(4-(5-(2-((terc-butoxicarbonilamino)metil)-5-fluorofenoxi)pentanoil)piperazin-1-il)-1,6-naftiridina-7-carboxilato de metilo**

- 5 A una disolución de 8-(benciloxi)-5-(piperazin-1-il)-1,6-naftiridina-7-carboxilato de metilo (Ejemplo 13; 1,3 mmol), ácido 5-(2-((terc-butoxicarbonilamino)metil)-5-fluorofenoxi)pentanoico (Ejemplo 17; 1,6 mmol) y diisopropil etilamina (3,9 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió HBTU (2,0 mmol). La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, ácido cítrico al 10% y salmuera y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre SiO<sub>2</sub> (eluyente: metanol / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1:100) para dar como resultado el compuesto del título (800 mg).

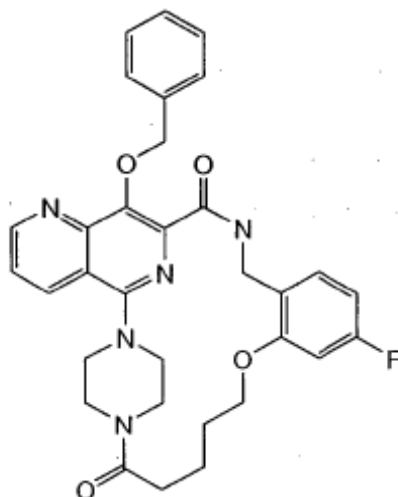
**Ejemplo 5.2 – Ácido 8-(benciloxi)-5-(4-(5-(2-((terc-butoxicarbonilamino)methyl)-5-fluorofenoxi)pentanoil)piperazin-1-il)-1,6-naftiridina-7-carboxílico**

- 15 El 8-(benciloxi)-5-(4-(5-(2-((terc-butoxicarbonilamino)metil)-5-fluorofenoxi)pentanoil)piperazin-1-il)-1,6-naftiridina-7-carboxilato de metilo (Ejemplo 5.1; 1,1 mmol) se disolvió en una mezcla de THF (6 ml), metanol (6 ml) y agua (6 ml). Se añadió hidróxido de sodio (7,5 mmol) y se agitó durante 2 días. Se eliminó el disolvente orgánico a vacío, y se lavó el residuo con dietil éter. El residuo acuoso se acidificó con HCl 1 N a pH = 8-9. La mezcla se lavó con acetato de etilo. Se acidificó la fase acuosa con HCl 1 N hasta pH 3-4. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se eliminó el disolvente a vacío para dar como resultado el compuesto (0,4 g) que se usó como tal en la siguiente etapa.

20

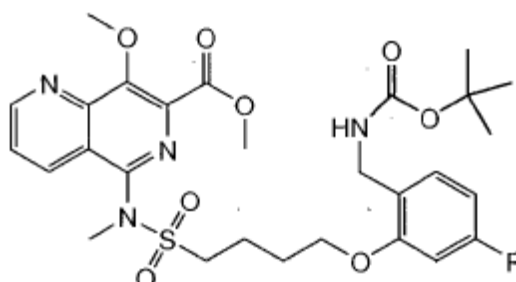
**Ejemplo 5.3 – Sal de TFA del ácido 5-(4-(5-(2-(aminometil)-5-fluorofenoxi)pentanoil)piperazin-1-il)-8-(benciloxi)-1,6-naftiridina-7-carboxílico**

- 5 Se preparó el compuesto del título de una manera similar a como se describe en el Ejemplo 1.5 a partir del ácido 8-(benciloxi)-5-(4-(5-(2-((terc-butoxicarbonilamino)metil)-5-fluorofenoxi)-pentanoil)piperazin-1-il)-1,6-naftiridina-7-carboxílico (Ejemplo 5.2).

**Ejemplo 5.4 – Macrociclación de la sal de TFA del ácido 5-(4-(5-(2-(aminometil)-5-fluorofenoxi)-pentanoil)piperazin-1-il)-8-(benciloxi)-1,6-naftiridina-7-carboxílico**

- 10 Una disolución de la sal de TFA del ácido 5-(4-(5-(2-(aminometil)-5-fluorofenoxi)pentanoil)piperazin-1-il)-8-(benciloxi)-1,6-naftiridina-7-carboxílico (Ejemplo 5.3; 0,59 mmol) y diisopropil etilamina (1,8 mmol) en DMF (20 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de difenilfosfinato de pentafluorofenilo (0,71 mmol) y diisopropil etilamina (0,4 ml) en diisopropil etilamina (1,8 mmol) en DMF (140 ml) durante 30 min. La mezcla se agitó durante 36 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, ácido cítrico al 10%, disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo sólido se lavó con éter para dar como resultado 300 mg como un polvo que se usó como tal en la siguiente etapa (Compuesto 10).

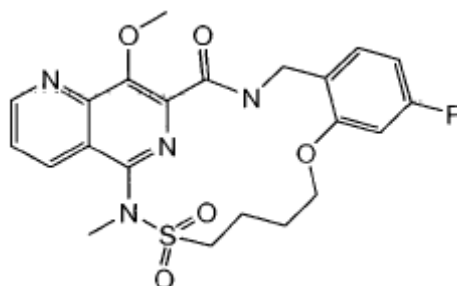
- 20 **Ejemplo 6.1 - 5-(4-(2-((terc-butoxicarbonilamino)metil)-5-fluorofenoxi)-N-metilbutilsulfonamido)-8-metoxi-1,6-naftiridina-7-carboxilato de metilo**



Una mezcla de 5-bromo-8-metoxi-1,6-naftiridina-7-carboxilato de metilo (2,4 mmol), 4-fluoro-2-(4-(N-metilsulfamoil) butoxi)bencilcarbamato de terc-butilo (Ejemplo 19; 2,6 mmol), 2,2'-bipiridina (3,1 mmol) y óxido de cobre (I) (3,1 mmol) en NMP (30 ml) se agitó a 120° C en atmósfera de nitrógeno durante 10 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se eliminó mediante filtración. El filtrado se lavó con una disolución de una sal disódica de 2-[2-(bis(carboxilatometil)amino)etil-(carboxilatometil)amino]acetato (EDTA), disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera.

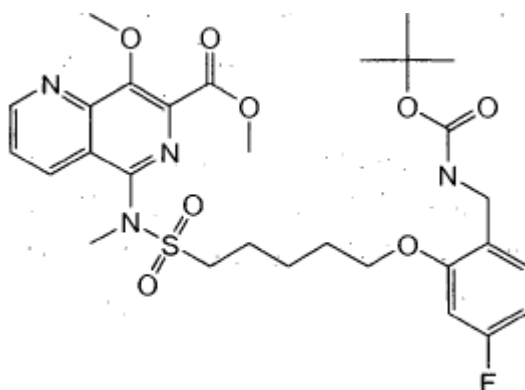
La capa orgánica se concentró a vacío y a continuación se añadió metil t-butil éter. Se lavó la mezcla con salmuera y se secó la capa orgánica con MgSO<sub>4</sub>, se eliminó mediante filtración y se concentró a vacío para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre SiO<sub>2</sub> (eluyente: éter de petróleo / acetato de etilo desde 100/0 a 60/40) para dar el compuesto del título (0,48 g, rendimiento del 30%).

### Ejemplo 6.2



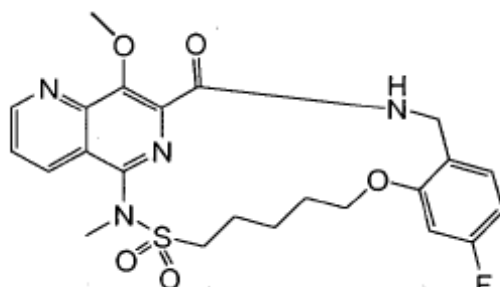
Se preparó el compuesto del título en un procedimiento en 3 etapas a partir del 5-(4-(2-((terc-butoxi-carbonilamino)metil)-5-fluorofenoxi)-N-metilbutilsulfonamido)-8-metoxi-1,6-naftiridina-7-carboxilato de metilo (Ejemplo 6.1) siguiendo procedimientos similares a los que se describen en los ejemplos 5.2; 5.3 y 5.4.

### Ejemplo 7.1 - 5-(5-(2-((terc-butoxicarbonilamino)metil)-5-fluorofenoxi)-N-metillpentilsulfonamido)-8-metoxi-1,6-naftiridina-7-carboxilato de metilo



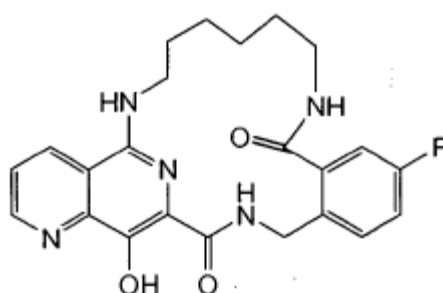
Se preparó el compuesto del título de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 6.1, utilizando 4-fluoro-2-(5-(N-metilsulfamoil)pentiloxi)bencilcarbamato de terc-butilo (Ejemplo 23) y el 5-bromo-8-metoxi-1,6-naftiridina-7-carboxilato.

### Ejemplo 7.2



Se preparó el compuesto del título en un procedimiento en 3 etapas a partir de 5-(5-(2-((terc-butoxi-carbonilamino)metil)-5-fluorofenoxi)-N-metilpentilsulfonamido)-8-metoxi-1,6-naftiridina-7-carboxilato de metilo (Ejemplo 7.1) siguiendo procedimientos similares a los que se describen en los Ejemplo 5.2; 5.3 y 5.4.

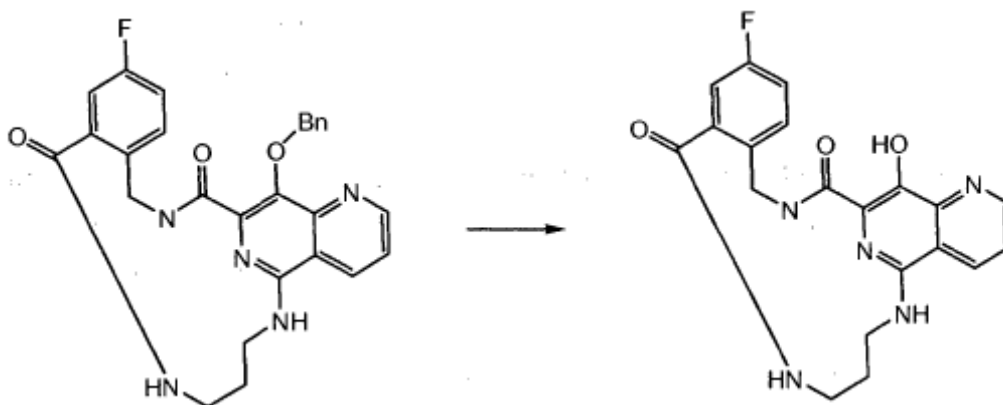
5 Compuesto 1



El macrociclo del Ejemplo 1.6 (80 mg; 0,15 mmol) se disolvió en HCl 4 N en 1,4-dioxano (5 ml) y la mezcla se calentó a 40° C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se trituró a partir de metanol y el producto sólido se eliminó mediante filtración y se secó.

10 Rendimiento: 0,055 g (99%; pureza de la HPLC: 96%, aislado como una sal de HCl  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,25 - 1,65 (m, 8 H) 3,44 (br, s., 4 H) 4,70 (d, *J*=5,3 Hz, 2 H) 7,58 (br, s., 1 H) 7,36 (t, *J*=7,3 Hz, 1 H) 7,59 (t, *J*=6,5 Hz, 1 H) 7,64 (d, *J*=9,0 Hz, 1 H) 7,81 (br, s., 1 H) 8,73 (t, *J*=5,3 Hz, 1 H) 8,90 (d, *J*=7,2 Hz, 1 H) 9,05 (br, s., 1 H) 9,48 (t, *J*=5,3 Hz, 1 H) 12,48 (br. s., 1 H)

Compuesto 2



15

**Compuesto 2**

Se preparó el precursor protegido con O-bencilo del compuesto 2 de manera análoga a la que se describe para los Ejemplos 1.1 – 1.6 partiendo del 8-(benciloxi)-5-bromo-1,6-naftiridina-7-carboxilato de metilo (Ejemplo 1) y N-terc-butoxicarbonil-1,3-diamino-propano. Se llevó a cabo la desbencilación para obtener el compuesto 2 como sigue. El macrociclo del precursor de o-bencilo se disolvió en diclorometano (3,6 ml) y se enfrió a 0° C. a esta mezcla se añadió una disolución preparada de manera reciente, consistente en ácido trifluoroacético (3,6 ml), triisopropil silano (0,075 ml) y diclorometano (3,6 ml). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano, y se lavó con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporó el disolvente. El material bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH desde 50:1 hasta 10:1). Se recogieron las fracciones del

20

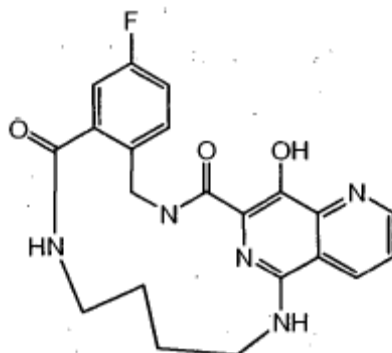
25



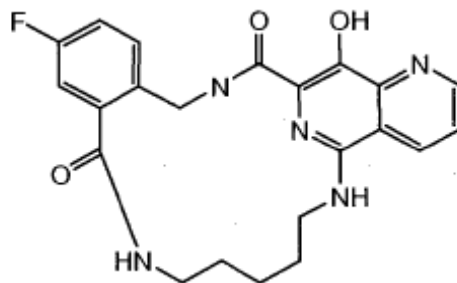
## ES 2 446 720 T3

producto y se evaporó el disolvente. El residuo se trituró a partir de dietil éter, el producto se recogió mediante filtración y se secó.

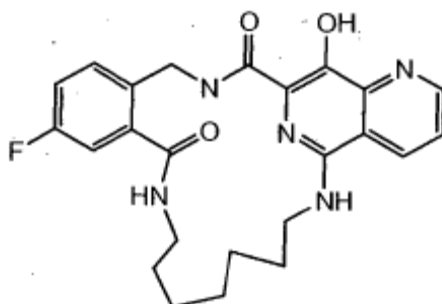
Rendimiento: 0,023 g como un sólido (32%; pureza de la HPLC: 97%) RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,98 (br. s., 2 H) 3,34 (br. s., 2 H) 3,40 (br. s., 2 H) 4,78 (d,  $J=4,5$  Hz, 2 H) 7,31 (t,  $J=7,5$  Hz, 1 H) 7,39 (d,  $J=8,6$  Hz, 1 H) 7,55 (t,  $J=6,3$  Hz, 1 H) 7,69 (dd,  $J=7,2, 3,7$  Hz, 1 H) 7,73 (br. s., 1 H) 8,56 – 8,72 (m, 2 H) 9,03 (d,  $J=3,7$  Hz, 1 H) 9,10 (t,  $J=5,5$  Hz, 1 H) 11,69 (br. s., 1 H)

Compuesto 3

5 Se preparó este compuesto de manera análoga a la que se describe para los ejemplos 1,1-1,6 y el compuesto 2, partiendo del 8-(benciloxi)-5-bromo-1,6-naftiridina-7-carboxilato de metilo (Ejemplo 1) y N-terc-butoxicarbonil-1,3-diaminobutano. El compuesto resultante se caracterizó mediante HPLC en fase inversa utilizando un sistema de cromatografía líquida de la serie 1100 de Agilent que comprende una bomba binaria con desgasificador, un automuestreador, un horno de columna y un detector UV, con una columna C18 YMC-Pack ODS-AQ (4,6 x 50 mm). La temperatura de la columna era de 35° C. la fase móvil se mantuvo a un caudal de 2,6 ml/min con un gradiente que va desde un 95% de agua y un 5% de acetonitrilo a un 95% de acetonitrilo en 4,80 minutos y el último mantenido durante 1,20 minutos. El flujo de la columna se dividió en un espectrómetro MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización por electropulverización. El voltaje capilar fue de 3 kV, la temperatura del cuadrupolo se mantuvo a 100° C, y la temperatura de desolvatación fue de 300° C. se usó nitrógeno como el gas nebulizador. Se adquirieron los espectros de masas escaneando desde 100 a 1400. El volumen de inyección fue de 10 µl. Se llevó a cabo la adquisición de datos con un sistema de datos Chemstation de Agilent. Rt. 2,6 min; MH<sup>+</sup>: 410.

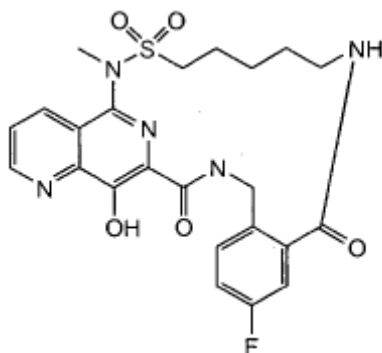
Compuesto 4

20 Se preparó este compuesto de manera análoga a la que se describe para los Ejemplos 1.1-1.6 y el compuesto 1, y se aisló como una sal de clorhidrato, partiendo del 8-(benciloxi)-5-bromo-1,6-naftiridina-7-carboxilato de metilo (Ejemplo 1) y el N-terc-butoxicarbonil-1,3-diaminopentano.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,45 (br. s., 4 H) 1,64 - 1,76 (qt, *J*=5,7 Hz, 2 H) 3,34 (q, *J*=5,5 Hz, 2 H) 3,71 (t, *J*=5,3 Hz, 2 H) 4,80 (d, *J*=6,6 Hz, 2 H) 7,58 (br. s., 1 H) 7,32 (t, *J*=7,4 Hz, 1 H) 7,40 (d, *J*=9,2 Hz, 1 H) 7,56 (t, *J*=6,8 Hz, 1 H) 7,80 (dd, *J*=7,4, 4,3 Hz, 1 H) 8,62 (t, *J*=5,5 Hz, 1 H) 8,87 (t, *J*=6,6 Hz, 1 H) 8,91 (d, *J*=7,4 Hz, 1 H) 9,05 (d, *J*=4,3 Hz, 1 H) 12,13 (br. s., 1 H)

25 Compuesto 5

5 Se preparó este compuesto de manera análoga a la que se describe para los ejemplos 1.1-1.6 y el Compuesto 1, partiendo del 8-(benciloxi)-5-bromo-1,6-naftiridina-7-carboxilato de metilo (Ejemplo 1) y el N-terc-butoxicarbonil-1,3-diaminoheptano. El compuesto resultante se caracterizó por HPLC en fase invertida utilizando el procedimiento descrito para el compuesto 3. Tr: 3,3 min. MH<sup>+</sup>: 452

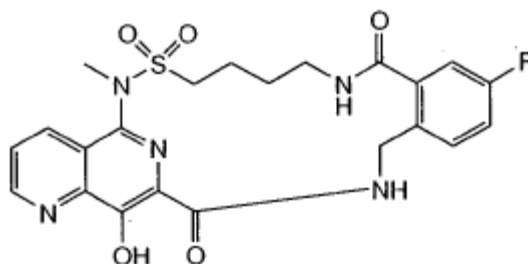
Compuesto 6



10 A una disolución de la sal de clorhidrato del ácido 2-((5-(5-amino-N-metilpentilsulfonamido)-8-hidroxi-1,6-naftiridina-7-carboxamido)metil)-5-fluorobenzoico (Ejemplo 2,6, 1,94 mmol) en DMF (70 ml) se añadió gota a gota lentamente una disolución de HBTU (5,77 mmol) y trietilamina (58 mmol) en DMF (250 ml) a t.a. La HPLC mostró una inversión completa. Se añadió una disolución de NH<sub>3</sub> en metanol. Se agitó la mezcla durante 30 minutos a t.a. Se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa para dar como resultado el compuesto diano con un rendimiento del 5%.

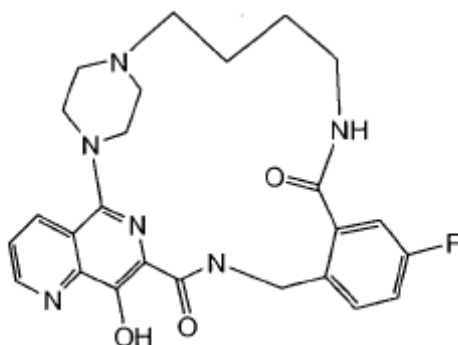
15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,38 (qt, *J*=6,7 Hz, 2 H), 1,61 (qt, *J*=6,5 Hz, 2 H), 1,89 (qt, *J*=7,2 Hz, 2 H), 3,31 -3,39 (m, 4 H), 3,41 (s, 3 H), 4,74 (d, *J*=6,1 Hz, 2 H), 7,36 (td, *J*=8,6, 2,4 Hz, 1 H), 7,48 (dd, *J*=9,7, 2,1 Hz, 1 H), 7,68 (dd, *J*=8,2, 6,1 Hz, 1 H), 7,87 (dd, *J*=8,4, 4,3 Hz, 1 H), 8,58 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H), 8,70 (t, *J*=5,5 Hz, 1 H), 9,17 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H), 9,64 (t, *J*=6,0 Hz, 1 H), 13,65 (br. s., 1 H)

Compuesto 7



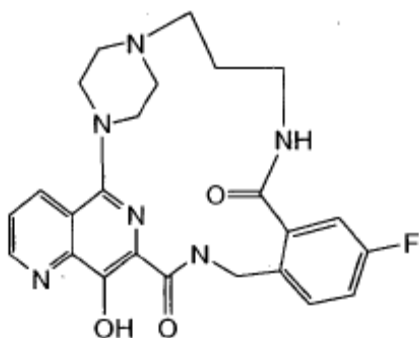
20 El macrociclo bruto obtenido en el Ejemplo 3.6 (1,6 mmol) se disolvió en DMF (8 ml), y se transfirió a una disolución de NaOMe al 30% en metanol durante ca 1-2 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó rápidamente con ácido acético (3 ml), el disolvente se evaporó *a vacío*, y el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar como resultado el compuesto del título con un rendimiento del 14% durante al menos dos etapas.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,70 (quin, *J*=6,5 Hz, 2 H) 1,80 (quin, *J*=7,5 Hz, 2 H) 3,30 - 3,35 (m, 2 H) 3,37 (s, 3 H) 3,52 (br. s., 2 H) 4,74 (d, *J*=5,6 Hz, 2 H) 7,28 - 7,35 (m, 2 H) 7,62 (dd, *J*=8,1, 5,8 Hz, 1 H) 7,89 (dd, *J*=8,4, 4,1 Hz, 1 H) 8,54 (dd, *J*=8,4, 1,1 Hz, 1 H) 8,59 (t, *J*=5,2 Hz, 1 H) 8,94 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H) 9,17 (dd, *J*=4,1, 1,1 Hz, 1 H) 13,60 (br. s., 1 H)

Compuesto 8

5 Una disolución de la sal de TFA del ácido 2-((5-(4-(4-aminobutil)piperazin-1-il)-8-(hidroxi)-1,6-naftiridina-7-carboxamido)metil)-5-fluorobenzoico bruto (Ejemplo 4.5; 0,39 mmol) en DMF (40 ml) se añadió lentamente a una disolución de HBTU (1,2 mmol) y DIPEA (11,8 mmol) en DMF (90 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió una disolución al 30% de amoníaco (3 ml) a la mezcla de reacción y los compuestos volátiles se eliminaron a vacío. El residuo se repartió entre diclorometano y una disolución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (x2). Se separaron las capas. Se secó la capa orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar como resultado el material diana como un polvo (56 mg).

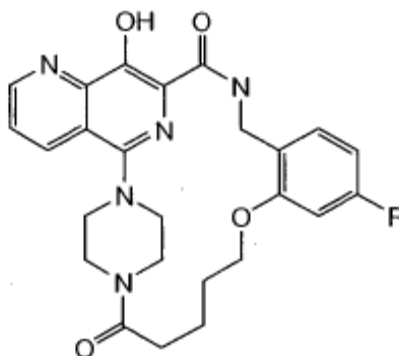
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,42 (quin, *J*=6,6 Hz, 2 H) 1,52 (quin, *J*=5,8 Hz, 2 H) 2,47 (d, *J*=11,4 Hz, 2 H) 2,70 (t, *J*=6,6 Hz, 2 H) 2,89 (t, *J*=10,4 Hz, 2 H) 3,34 - 3,44 (m, 4 H) 3,70 (d, *J*=12,7 Hz, 2 H) 4,79 (d, *J*=6,3 Hz, 2 H) 7,39 (td, *J*=8,3, 2,5 Hz, 1 H) 7,64 - 7,72 (m, 3 H) 8,44 (dd, *J*=8,4, 1,1 Hz, 1 H) 8,59 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H) 9,00 (t, *J*=6,3 Hz, 1 H) 9,05 (dd, *J*=4,1, 1,1 Hz, 1 H) 12,72 (br. s., 1 H)

15 Compuesto 9

Este compuesto se preparó de manera análoga a la que se describe en los Ejemplos 4.1-4.5 y el Compuesto 8.

20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,56 - 1,68 (m, 2 H) 2,43 (d, *J*=11,0 Hz, 2 H) 2,63 (br. s., 2 H) 2,79 (t, *J*=11,0 Hz, 2 H) 3,36 - 3,55 (m, 4 H) 3,71 (d, *J*=12,8 Hz, 2 H) 4,89 (d, *J*=3,0 Hz, 2 H) 7,37 (td, *J*=8,0, 2,5 Hz, 1 H) 7,57 - 7,65 (m, 2 H) 7,70 (dd, *J*=8,5, 4,1 Hz, 1 H) 8,42 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H) 8,67 - 8,78 (m, 2 H) 9,05 (d, *J*=4,1 Hz, 1 H) 11,28 (br. s., 1 H)

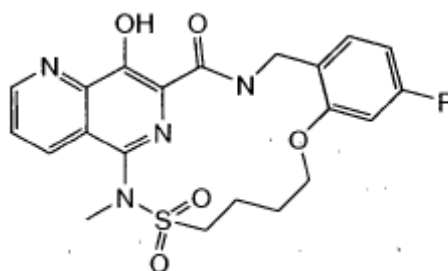
Compuesto 10



El macrociclo protegido del Ejemplo 5.4 (0,2 g) se disolvió en TFA (5 ml) y se mantuvo a reflujo durante 2 h. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se trituró con una disolución saturada de NaOH<sub>3</sub> durante 15 min., y el sólido se recogió mediante filtración. El precipitado se purificó mediante TLC prep. (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol, 10:1. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (C18, eluyente: MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA, 50:50:0,5). Las fracciones recogidas se combinaron, se concentraron a vacío, se basificaron a pH = 7-8 con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se recrystalizó a partir de CH<sub>3</sub>CN para dar como resultado el compuesto del título como un sólido (6 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,75 - 1,86 (m, 1 H) 2,02 - 2,24 (m, 3 H) 2,33 - 2,39 (m, 1 H) 2,77 - 2,89 (m, 2 H) 3,07 (dt, *J*=11,9, 2,8 Hz, 1 H) 3,13 - 3,25 (m, 2 H) 3,61 - 3,69 (m, 1 H) 3,76 - 3,84 (m, 1 H) 3,97 - 4,04 (m, 1 H) 4,10 - 4,16 (m, 1 H) 4,18 - 4,24 (m, 1 H) 4,53 (dd, *J*=14,2, 6,8 Hz, 1 H) 4,59 - 4,65 (m, 1 H) 4,67 (dd, *J*=14,2, 6,8 Hz, 1 H) 6,61 - 6,67 (m, 2 H) 7,32 (t, *J*=7,2 Hz, 1 H) 7,61 (dd, *J*=8,4, 4,2 Hz, 1 H) 8,60 (dd, *J*=8,4, 1,6 Hz, 1 H) 8,67 (t, *J*=6,8 Hz, 1 H) 9,13 (dd, *J*=4,2, 1,6 Hz, 1 H) 12,82 (s, 1 H)

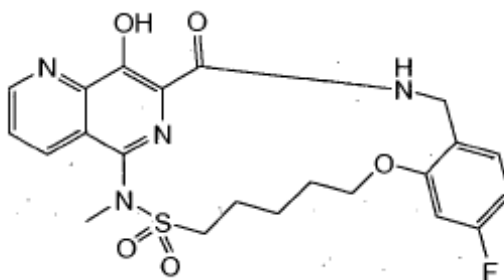
#### Compuesto 11



A una disolución del macrociclo obtenido en el Ejemplo 6.2 (0,42 mmol) y yoduro de sodio (0,92 mmol) en acetonitrilo 82 ml) y tolueno 82 ml) se añadió SiCl<sub>4</sub> (0,92 mmol) a 0° C en atmósfera de nitrógeno. Tras la finalización de la reacción, se añadieron agua (10 ml) y metanol (10 ml), seguido por la extracción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3\* 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml) y se secó Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con etil éter y CH<sub>3</sub>CN. Se obtuvo el compuesto del título mediante filtración (42 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,04 (br. s., 2 H) 2,46 (br. s., 2 H) 3,38 - 3,45 (m, 5 H) 4,08 (br. s., 2 H) 4,61 (d, *J*=5,5 Hz, 2 H) 6,59 - 6,72 (m, 2 H) 7,34 (t, *J*=7,0 Hz, 1 H) 7,70 (dd, *J*=8,0, 4,3 Hz, 1 H) 8,63 (d, *J*=8,0 Hz, 2 H) 9,18 (br. s., 1 H) 13,33 (s, 1 H)

#### Compuesto 12



Se preparó este compuesto de manera análoga a la que se describe en el Compuesto 11, utilizando el ejemplo 7.2 como el material de partida.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.83 (quin, *J*=7,2 Hz, 2 H) 2,05 (quin, *J*=5,7 Hz, 2 H) 2.21 (br. s., 2 H) 3: 31 (t, *J*=8,0 Hz, 2 H) 3,41 (s, 3 H) 4,19 (t, *J*=4,8 Hz, 2 H) 4,66 (d, *J*=6,0 Hz, 2 H) 6,63 – 6,73 (m, 2 H) 7,34 (t, *J*=7,1 Hz, 1 H) 7,69 (dd, *J*=8,3, 4,0 Hz, 1 H) 8,29 (t, *J*=6,0 Hz, 1 H) 8,63 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H) 9,18 (d, *J*=4,0 Hz, 1 H) 13,58 (s, 1 H)

## 5 B. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA I

### Ensayo 1 – Actividad inhibidora sobre la replicación de VIH natural, del mutante N155H, y el mutante Q148R

Células que expresaban la proteína fluorescente verde (EGFP) potenciadas con MT4-LTR se obtuvieron mediante la transfección de células MT4 con una construcción seleccionable que abarca las secuencias de codificación del LTR de VIH como el promotor de la expresión de EGFP y la posterior selección de células permanentemente transfectadas. Células que expresaban EGFP de MT4-citomegalovirus (CMV) se obtuvieron mediante selección de células MT4 permanentemente transformadas con un gen indicador de CMV-EGFP. Las líneas celulares se mantuvieron en medio RPMI 1640 suplementado con suero de feto de ternera inactivado con calor al 10%, L-glutamina 2 mM, NaHCO<sub>3</sub> al 0,1%, y antibióticos (gentamicina al 0,02% y G418 al 0,5%) y se incubaron en una incubadora humidificada con una atmósfera de CO<sub>2</sub> al 56% a 37<sup>o</sup> C. Se ensamblaron secuencias de codificación de la integrasa de los mutantes N155H y Q148R en el vector pUC19-5'HXB2D (fragmento XbaI-Sall de pHXB2D), que contienen la secuencia de codificación del clon HXB2D IN de VIH-1, utilizando un kit de mutagénesis dirigida al emplazamiento QuikChange (Stratagene, La Jolla, CA) y cebadores purificados mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (Genset Oligos, La Jolla, CA). Se confirmaron las secuencias de plásmidos alterados mediante la secuenciación de la didesoxirribosa.

Para la generación de depósitos de virus mutantes dirigidos al emplazamiento (STM), se subcultivaron células MT4 a una densidad de 250.000 células/ml en el día antes de la transfección. Las células se aglomeraron y se volvieron a suspender en solución salina tamponada con fosfato a una concentración de 3,1 x 10<sup>6</sup> células/ml. Se utilizó una porción de 0,8 ml (2,5 x 10<sup>6</sup> células/ml) para cada transfección. Se llevaron a cabo las transfecciones con un pulsador génico Bio-Rad (Bio-Rad, Hercules, CA) con cubetas de electrodos de 0,4 cm (Bio-Rad). Se sometieron las células a electroporación con 10 µg de pUC19-3'HXB2D linealizado con Sall (fragmento Sall-XbaI de pHXB2D) y 5 µg de SDM digerido con Sall a 250 µF y 300 V, seguido por una incubación de 30 min a temperatura ambiente. A continuación se añadieron diez milímetros de medio de cultivo reciente a la suspensión de células transfectadas, y se llevó a cabo la incubación a 37<sup>o</sup> C en una atmósfera humidificada con CO<sub>2</sub> al 5%. Se vigilaron los cultivos celulares para la aparición del efecto citopático (CPE). En el resurgimiento vírico (CPE completo), se cosechó normalmente el sobrenadante del cultivo mediante centrifugación a los 8 a 10 días después de la transfección y se almacenó a -80<sup>o</sup> C para una posterior determinación de la susceptibilidad del fármaco.

Se determinó la actividad antivírica de diferentes inhibidores en un ensayo de replicación del VIH-1 basado en células: se infectaron células MT4-LTR-EGFP (150.000 células/ml) con VIH-1 (IIIB o cepas mutantes N155H o Q148R dirigidas al emplazamiento; multiplicidad de infección [MOI] de 0,0025) en presencia o ausencia de inhibidor. Después de 3 días de incubación, se cuantificó la inhibición de la replicación de VIH midiendo la fluorescencia de EGFP, y se expresó como la concentración de inhibidor requerida para la inhibición del 50% de la replicación de VIH-1 en el cultivo celular (IIIB CE50 – véase la Tabla 1).

### Ensayo 2 – actividad celular citotóxica

Se determinó la citotoxicidad de los inhibidores en paralelo con los experimentos del ensayo 1 en células MT4-CMV-EGFP pseudoinfectadas (150.000 células/ml) cultivadas en presencia o ausencia de diferentes concentraciones de compuestos de fórmula J. después de 3 días de incubación, se cuantificó la inhibición de la proliferación celular midiendo la fluorescencia de EGFP y expresada como la concentración del compuesto que inhibe el crecimiento celular en un 50% (CC<sub>50</sub> – véase la Tabla 1).

### Ensayo 3 – actividad inhibidora de la replicación de VIH natural en presencia de suero humano

Para el ensayo antivírico en presencia de un suero humano al 50%, células MT-4-LTR-EGFP se infectaron con LAI (IIIB) de VIH-1 a una MOI de 0,001 a 0,01 CCDI50 en medio RPMI1640. Después de 1 h de incubación, las células se lavaron y se plaquearon en una placa de 96 pocillo que contenía diluciones en serie del compuesto en presencia de suero de feto de ternera al 10% (FCS), o suero humano al 50%. Después de 4 días de incubación, se determinó la CE<sub>50</sub> en presencia de suero humano al 50% (CE<sub>50</sub>/HS – véase la Tabla 1) mediante un ensayo de viabilidad celular utilizando resazurina (tal como se describe por Fields, R. D., y M. V. Lancaster (1993) Am. Biotechnol. Lab. 11:48-50).

### Ensayo 4 – Ensayo 3dQ

Se determinó la inhibición del procesamiento de 3' mediado por la integrasa de VIH en un ensayo biomecánico. Para esto, se generó una doble hebra corta (~20 pb) de sustrato de U5 LTR mediante hibridación de 5 µM de 5'-TGTGGAAAATCTCTAGCAGT-3'-alx488 (SEC ID 1) con 7 µM de dabcyI-5'-ACTGCTAGAGATTTCCACA-3' (SEC ID 2) en Tris 10 mM pH 8,0, NaCl 100 mM (calentamiento a 95<sup>o</sup> C y enfriamiento gradual durante 30' a TA). Se determinó la inhibición de la integrasa mediante incubación de 150 nM de integrasa de VIH-1 recombinante, 100 nM de LEDGF recombinante y 50 nM de sustrato de U5 LTR en tampón de reacción (MOPS 25 mM pH 7,2 DTT 10 mM,

MgCl<sub>2</sub> 10 mM, glutamato de potasio 15 mM y DMSO al 2,5%) en presencia o ausencia de diferentes concentraciones de compuestos de ensayo. Después de 2 h a 37° C se detuvieron las reacciones añadiendo 1/5 volúmenes de SDS al 0,5% y se midió la fluorescencia (excitación a 488 nm, emisión a 538 nm) y se expresaron como la concentración de inhibidor requerida para una inhibición del 50% de la integrasa de VIH (CI<sub>50</sub> – véase la Tabla 1).

5

Tabla 1 – actividad biológica frente a la replicación de VIH

<b>ejemplo</b>	<b>CI<sub>50</sub> (μM)</b>	<b>IIIB.CE<sub>50</sub> (μM)</b>	<b>CC<sub>50</sub> (μM)</b>	<b>N155H CE<sub>50</sub> (μM)</b>	<b>Q148R CE<sub>50</sub> (μM)</b>	<b>CE<sub>50</sub>/HS (μM)</b>
1	0,95	0,017	20,7	0,42	0,35	0,035
2	68	8,9	61		36,7	
3		1,06	>98		28,0	
4		0,071	>31	1,9	7,2	0,13

(continuación)

ejemplo	CI <sub>50</sub> (μM)	IIIB.CE <sub>50</sub> (μM)	CC <sub>50</sub> (μM)	N155H CE <sub>50</sub> (μM)	Q148R CE <sub>50</sub> (μM)	CE <sub>50</sub> /HS (μM)
5	1,0	0,017	7,7	0,39	0,44	0,051
6	0,25	0,004	27,7	0,083	0,008	0,003
7	0,36	0,004	13,3	0,26	0,020	0,003
8	1,2	0,018	3,1	1,9	0,85	0,018
9	1,6	0,017	43	1,51	0,46	0,025
10		0,003	>24	0,11	0,039	0,027
11		0,005	>24	0,31	0,024	0,016
12	0,20	0,001	>98	0,17	0,012	0,04

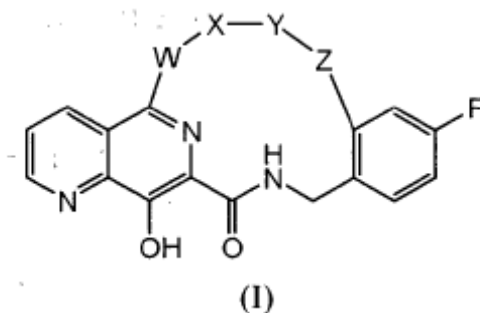
LISTADO DE SECUENCIAS

- 5 <110> Tibotec Pharmaceuticals  
 <120> INHIBIDORES DE LA INTEGRASA MACROCÍCLICA  
 <130> TIP 214 PCT  
 <150> EP09172853.5  
 <151> 13-10-2009
- 10 <160> 2  
 <170> Patentin versión 3.3  
 <210> 1  
 <211> 20  
 <212> ADN
- 15 <213> Virus de la inmunodeficiencia humana  
 <400> 1  
 tgtggaaaat ctctagcagt 20
- <210> 2  
 <211> 20  
 <212> ADN
- 20 <213> Virus de la inmunodeficiencia humana  
 <400> 2  
 actgctagag atttccaca 20



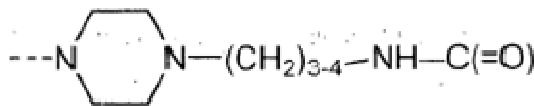
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I)

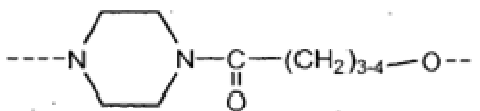


y sus sales farmacéuticamente aceptables,  
en la que

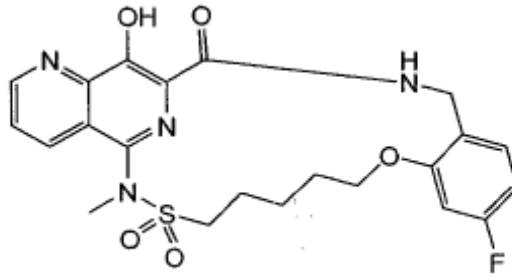
- 5
- W es -NH-, -N(CH<sub>3</sub>)- o piperazina,
  - X es un enlace, -C(=O)- o -S(=O)<sub>2</sub>-,
  - Y es alquileo C<sub>3-7</sub>, y
  - Z es -NH-C(=O)- u -O-.
- 10
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que W es -NH- o -N(CH<sub>3</sub>)-.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que X es un enlace o -S(=O)<sub>2</sub>-.
4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Y es alquileo C<sub>4-5</sub>.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es -C(=O)- e Y es alquilo C<sub>3-4</sub> cuando W es piperazina.
- 15
6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Z es -O-.
7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Z es -NH-C(=O)-, en particular en el que el nitrógeno de -NH-C(=O)- está conectado a Y.
8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el enlazador -W-X-Y-Z- tiene 8 o 9 átomos de longitud.
- 20
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que -W-X-Y-Z- es seleccionado entre
- NH-alquileo C<sub>5-7</sub> -NH-C(=O)---
  - N(CH<sub>3</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-alquileo C<sub>4-5</sub> -NH-C(=O)---
  - N(CH<sub>3</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-alquileo C<sub>4-5</sub> -O---



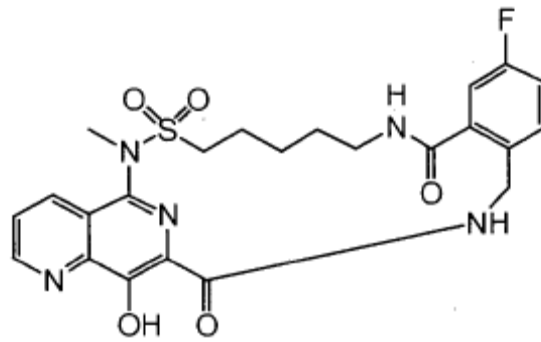
25 y,



10. El compuesto de la reivindicación 1, y sus sales farmacéuticamente aceptables, que tienen la fórmula

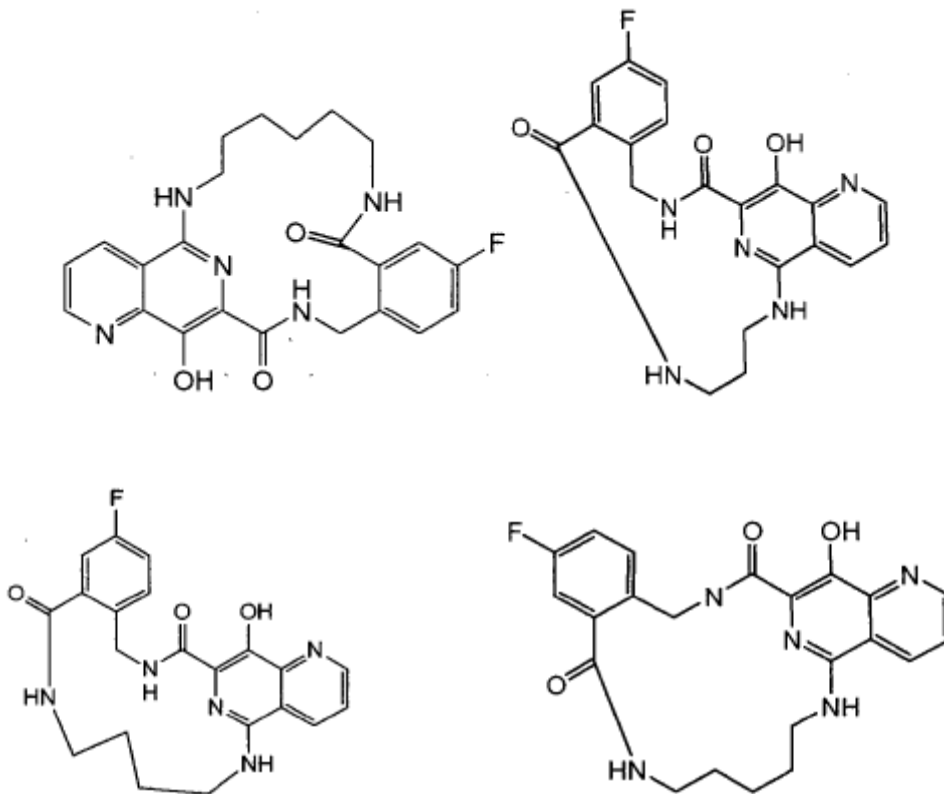


11. El compuesto de la reivindicación 1, y sus sales farmacéuticamente aceptables, que tienen la fórmula

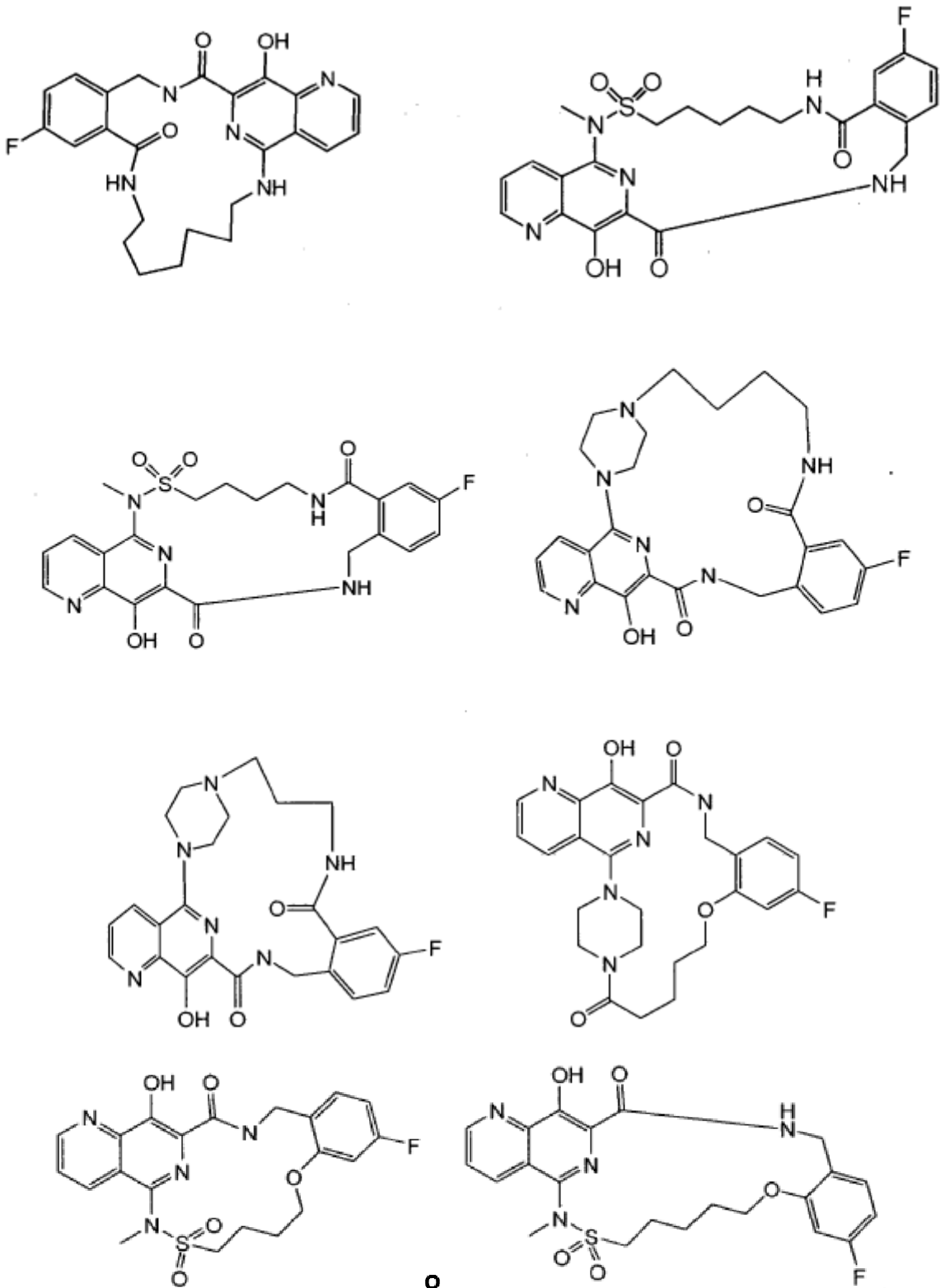


5

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que tienen la fórmula:



10



13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 – 12 y un portador.

5 14. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para uso en terapia.

15. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para uso como un inhibidor de la replicación de VIH.