

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 463 720**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61K 31/444** (2006.01)

**A61K 31/5377** (2006.01)

**A61P 31/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2008 E 08850525 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2014 EP 2220084**

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

30 Prioridad:

**16.11.2007 US 988579 P**

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

**29.05.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**TSANTRIZOS, YOULA S.;**  
**BAILEY, MURRAY D.;**  
**BHARDWAJ, PUNIT K.;**  
**BROCHU, CHRISTIAN;**  
**EDWARDS, PAUL J.;**  
**FADER, LEE;**  
**JAKALIAN, ARAZ;**  
**KAWAI, STEPHEN;**  
**PARISIEN, MATHIEU;**  
**POUPART, MARC-ANDRÉ y**  
**SIMONEAU, BRUNO**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 463 720 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 replicación del virus de inmunodeficiencia humana

5 **Campo de la invención**

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

15 **Antecedentes de la invención**

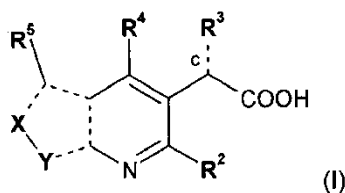
El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) está causado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), particularmente por la cepa VIH-1. Las terapias aprobadas más recientemente para la infección del VIH están dirigidas a las enzimas transcriptasa inversa y proteasa. Adicionalmente, existe un fármaco aprobado dirigido a la gp41 para inhibir la entrada del virus y un fármaco aprobado dirigido a la enzima integrasa. Dentro de las clases de inhibidores de la transcriptasa inversa y de inhibidores de la proteasa, la resistencia del VIH a los fármacos resistentes es un problema. Por tanto, es importante descubrir y desarrollar nuevos compuestos antirretrovirales.

El documento WO 2007/000043 describe derivados del ácido pirazolo[3,4-B]piridin-2-il benzoico como inhibidores de la integrasa del VIH.

**Sumario de la invención**

La presente invención proporciona una nueva serie de compuestos que tienen actividad inhibidora contra la replicación del VIH. Adicionalmente, los compuestos representativos de la invención tienen actividad como inhibidores en un ensayo de replicación del VIH basado en células. Los compuestos de la presente invención presentan una afinidad por la enzima integrasa del VIH. Por tanto, los compuestos de la invención se pueden usar para inhibir la actividad de la integrasa del VIH y se pueden usar para reducir la replicación del VIH. Otros objetos de la presente invención surgen para el experto en la técnica a partir de la siguiente descripción y los ejemplos.

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



40 en la que

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

**X** es N cuando **Y** es N-**R**<sup>7</sup>; o

**X** es N-**R**<sup>6</sup> cuando **Y** es N;

**R**<sup>2</sup> y **R**<sup>5</sup> se seleccionan cada uno de forma independiente de

a) halo;

b) **R**<sup>8</sup>, -C(=O)-**R**<sup>8</sup>, -C(=O)-O-**R**<sup>8</sup>, -O-**R**<sup>8</sup>, -S-**R**<sup>8</sup>, -SO-**R**<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>-**R**<sup>8</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-**R**<sup>8</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-**R**<sup>8</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-O-**R**<sup>8</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-O-**R**<sup>8</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-S-**R**<sup>8</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-SO-**R**<sup>8</sup> o -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-SO<sub>2</sub>-**R**<sup>8</sup>;

cuando **R**<sup>8</sup> se selecciona en cada caso de forma independiente de H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), alqueno (C<sub>2-6</sub>), alquino (C<sub>2-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo y **Het**; y

en la que cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente de:

i) halo, oxo, tioxo, alqueno (C<sub>2-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -OH, -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), O-haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), -SH, -S-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -SOalquilo (C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (C<sub>1-6</sub>) y -N((alquilo (C<sub>1-6</sub>))<sub>2</sub>);

ii) alquilo (C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido con -OH, -O-haloalquilo (C<sub>1-6</sub>) o -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>); y

iii) arilo o **Het**, en el que cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con halo o alquilo (C<sub>1-6</sub>); y

c) -N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, -C(=O)-N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, -O-C(=O)-N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-O-C(=O)-N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup> o -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-SO<sub>2</sub>-N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup> en el que

R<sup>9</sup> se selecciona en cada caso de forma independiente de H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>); y  
R<sup>10</sup> se selecciona en cada caso de forma independiente de R<sup>8</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>, -C(=O)-R<sup>8</sup>, -C(=O)OR<sup>8</sup> y -C(=O)N(R<sup>9</sup>)R<sup>8</sup>, en la que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son como se ha definido con anterioridad;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno de forma independiente de

a) R<sup>8</sup>, -C(=O)-R<sup>8</sup>, -C(=O)-O-R<sup>8</sup>, -O-R<sup>8</sup>, -S-R<sup>8</sup>, -SO-R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-R<sup>8</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-R<sup>8</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-O-R<sup>8</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-O-R<sup>8</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-S-R<sup>8</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-SO-R<sup>8</sup> o -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>;

en la que R<sup>8</sup> se selecciona en cada caso de forma independiente de H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), alqueno (C<sub>2-6</sub>), alquino (C<sub>2-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo y **Het**; y en la que cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente de:

i) halo, oxo, tioxo, alqueno (C<sub>2-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-, -OH, -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), O-haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), -SH, -S-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -SOalquilo (C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>alquilo (C<sub>1-6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (C<sub>1-6</sub>) y -N((alquilo (C<sub>1-6</sub>))<sub>2</sub>);

ii) alquilo (C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido con -OH, -O-haloalquilo (C<sub>1-6</sub>) o -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>); y

iii) arilo o **Het**, en el que cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con halo o alquilo (C<sub>1-6</sub>); y

b) -N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, -C(=O)-N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, -O-C(=O)-N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-O-C(=O)-N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup> o -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-SO<sub>2</sub>-N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup> en el que

R<sup>9</sup> se selecciona en cada caso de forma independiente de H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>); y  
R<sup>10</sup> se selecciona en cada caso de forma independiente de R<sup>8</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>, -C(=O)-R<sup>8</sup>, -C(=O)OR<sup>8</sup> y -C(=O)N(R<sup>9</sup>)R<sup>8</sup>, en la que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son como se ha definido con anterioridad;

R<sup>3</sup> es alquilo (C<sub>1-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), alqueno (C<sub>2-6</sub>), alquino (C<sub>2-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-, aril-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-, **Het**-alquilo (C<sub>1-6</sub>)- o -W-R<sup>31</sup>, y el enlace c es un enlace sencillo; o

R<sup>3</sup> es alquilideno (C<sub>1-6</sub>) y el enlace c es un doble enlace;

en la que W es O o S y R<sup>31</sup> es alquilo (C<sub>1-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), alqueno (C<sub>2-6</sub>), alquino (C<sub>2-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-, aril-alquilo (C<sub>1-6</sub>)- o **Het**-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-;

en el que cada uno del alquilideno (C<sub>1-6</sub>), alquilo (C<sub>1-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), alqueno (C<sub>2-6</sub>), alquino (C<sub>2-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-, aril-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-, **Het**-alquilo (C<sub>1-6</sub>)- y -W-R<sup>31</sup> está sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente de alquilo (C<sub>1-6</sub>), halo, ciano, oxo y -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>);

R<sup>4</sup> es arilo o **Het**, en el que cada uno del arilo y el **Het** está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente de halo, alquilo (C<sub>1-6</sub>), alqueno (C<sub>2-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-, -OH, -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -SH, -S-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (C<sub>1-6</sub>) y -N(alquilo (C<sub>1-6</sub>))<sub>2</sub>; en el que el alquilo (C<sub>1-6</sub>) está sustituido opcionalmente con hidróxido, -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), ciano u oxo; y

en la que "Het" es heterociclo aromático, saturado o insaturado de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionado cada uno de forma independiente de O, N y S, o un heteropolíciclo aromático, saturado o insaturado de 7 a 14 miembros que tiene, siempre que sea posible de 1 a 5 heteroátomos, seleccionado cada uno de forma independiente de O, N y S, en el que cada heteroátomo N puede existir, de forma independiente y cuando sea posible, en estado oxidado de forma que esté además unido a un átomo de oxígeno para formar un grupo N-óxido y en el que cada heteroátomo S puede existir, de forma independiente y cuando sea posible, en un estado oxidado de forma tal que esté además unido a uno o dos átomos de oxígeno para formar los grupos SO o SO<sub>2</sub>; o una sal o éster del mismo.

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

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

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

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

10 Un aspecto adicional de la invención proporciona un procedimiento de tratamiento de una infección por VIH en un mamífero que tiene o está en riesgo de tener la infección, comprendiendo el procedimiento administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición del mismo como se ha descrito en el presente documento en lo que antecede.

15 Otro aspecto adicional de la invención proporciona un procedimiento de tratamiento de una infección por VIH en un mamífero que tiene o está en riesgo de tener la infección, comprendiendo el procedimiento administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un compuesto de Fórmula (I) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos otro agente antiviral; o una composición del mismo.

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

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

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

35 Otro aspecto más de la presente invención se refiere a un procedimiento de inhibir la replicación del VIH que comprende exponer el virus a una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) o una sal o éster del mismo, en condiciones en las que se inhibe la replicación del VIH.

40 También incluido en el alcance de la invención está el uso de un compuesto de fórmula (I) para inhibir la actividad de la enzima integrasa del VIH.

También incluido en el alcance de la invención está el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o éster del mismo, para inhibir la replicación del VIH.

#### 45 **Descripción detallada de la invención**

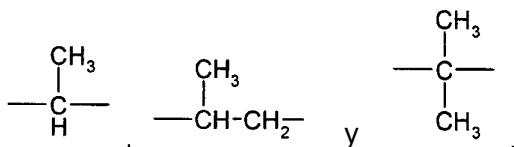
##### Definiciones:

Como se usa en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que indique lo contrario.

50 El término "sustituyente", como se usa en el presente documento y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que signifique un átomo, radical o grupo que puede estar unido a un átomo de carbono, heteroátomo o cualquier otro átomo que puede formar parte de una molécula o fragmento del mismo, que, de otro modo, estaría unido a al menos un átomo de hidrógeno. Los sustituyentes contemplados en el contexto de una molécula específica o fragmento de la misma son aquellos que dan lugar a compuestos químicamente estables, tales como los reconocen los expertos en la técnica.

60 El término "alquilo (C<sub>1-n</sub>)", como se usa en el presente documento, en el que n es un número entero, solo o en combinación con otro radical, se pretende que signifique radicales alquilo acíclicos, de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a n átomos de carbono. "Alquilo (C<sub>1-6</sub>)" incluye, entre otros, metilo, etilo, propilo (*n*-propilo), butilo (*n*-butilo), 1-metiletilo (*iso*-propilo), 1-metilpropilo (*sec*-butilo), 2-metilpropilo (*iso*-isobutilo), 1,1,-dimetiletil (*terc*-butilo), pentilo y hexilo. La abreviatura Me indica un grupo metilo, Et denota un grupo etilo, Pr denota un grupo propilo, iPr denota un grupo 1-metiletilo, Bu denota un grupo butilo y tBu denota un grupo 1,1-dimetiletilo.

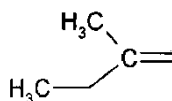
65 El término "alquilenos (C<sub>1-n</sub>)", como se usa en el presente documento, en el que n es un número entero, solo o en combinación con otro radical, se pretende que signifique radicales alquilo divalentes, acíclicos, de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a n átomos de carbono. "Alquilenos (C<sub>1-6</sub>)" incluye, entre otros, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,



5 El término "alquilideno ( $C_{1-n}$ )", como se usa en el presente documento, en el que n es un número entero, solo o en combinación con otro radical, se pretende que signifique radicales alquilo acíclicos, de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a n átomos de carbono, que están unidos a una molécula o fragmento del mismo, como sustituyente del mismo, a través de un doble enlace. "Alquilideno ( $C_{1-6}$ )" incluye, entre otros,  $\text{CH}_2=$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}=\text{}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$ ,



y



15 grupos. A menos que se especifique lo contrario, se entiende que el término "alquilideno ( $C_{2-n}$ )" abarca estereoisómeros individuales cuando es posible, incluidos, entre otros, los isómeros (*E*) y (*Z*), y mezclas de los mismos. Cuando un grupo alquilideno ( $C_{2-n}$ ) está sustituido, se entiende que está sustituido sobre cualquier átomo de carbono del mismo que, de otro modo, portaría un átomo de hidrógeno, a menos que se especifique lo contrario, de forma tal que la sustitución daría lugar a un compuesto químicamente estable, como los reconocidos por los expertos en la técnica.

20 El término "alquenilo ( $C_{2-n}$ )", como se usa en el presente documento, en el que n es un número entero, solo o en combinación con otro radical, se pretende que signifique un radical acíclico, insaturado de cadena lineal o ramificada que contienen de dos a n átomos de carbono, al menos dos de los cuales están unidos entre sí a través de un doble enlace. Ejemplos de dichos radicales incluyen, entre otros, etenilo (vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo y 1-butenilo. A menos que se especifique lo contrario, se entiende que el término "alquenilo ( $C_{2-n}$ )" abarca estereoisómeros individuales cuando es posible, incluidos, entre otros, los isómeros (*E*) y (*Z*), y mezclas de los mismos. Cuando un grupo alquenilo ( $C_{2-n}$ ) está sustituido, se entiende que está sustituido sobre cualquier átomo de carbono del mismo que, de otro modo, portaría un átomo de hidrógeno, a menos que se especifique lo contrario, de forma tal que la sustitución daría lugar a un compuesto químicamente estable, como los reconocidos por los expertos en la técnica.

30 El término "alquinilo ( $C_{2-n}$ )", como se usa en el presente documento, en el que n es un número entero, solo o en combinación con otro radical, se pretende que signifique un radical acíclico, insaturado de cadena lineal o ramificada que contienen de dos a n átomos de carbono, al menos dos de los cuales están unidos entre sí a través de un triple enlace. Ejemplos de dichos radicales incluyen, entre otros, etinilo (vinilo), 1-propinilo, 2-propinilo y 1-butinilo. Cuando un grupo alquinilo ( $C_{2-n}$ ) está sustituido, se entiende que está sustituido sobre cualquier átomo de carbono del mismo que, de otro modo, portaría un átomo de hidrógeno, a menos que se especifique lo contrario, de forma tal que la sustitución daría lugar a un compuesto químicamente estable, como los reconocidos por los expertos en la técnica.

40 El término "cicloalquilo ( $C_{3-m}$ )", como se usa en el presente documento, en el que m es un número entero, solo o en combinación con otro radical, se pretende que signifique un sustituyente cicloalquilo que contiene de 3 a m átomos de carbono e incluye, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

45 El término "cicloalquilo ( $C_{3-m}$ )-alquilo ( $C_{1-n}$ )-" como se usa en el presente documento, en el que n y m son ambos números enteros, solo o en combinación con otro radical, se pretende que signifique un radical alquilo que tiene de 1 a n átomos de carbono como se ha definido anteriormente, que está sustituido con un radical cicloalquilo que contiene de 3 a m átomos de carbono como se ha definido anteriormente. Ejemplos de cicloalquilo ( $C_{3-7}$ )-alquilo ( $C_{1-6}$ )- incluyen, entre otros, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 2-ciclopropiletilo, 1-ciclobutiletilo, 2-ciclobutiletilo, 1-ciclopentiletilo, 2-ciclopentiletilo, 1-ciclohexiletilo y 2-ciclohexiletilo. Cuando un grupo alquilo ( $C_{3-m}$ )-alquilo ( $C_{1-n}$ ) está sustituido, se entiende que los sustituyentes pueden estar unidos a la porción cicloalquilo o alquilo del mismo o a ambos, a menos que se especifique lo contrario, de forma tal que la sustitución daría lugar a un compuesto químicamente estable, como los reconocidos por los expertos en la técnica.

55 El término "arilo", como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, se pretende que signifique un grupo monocíclico aromático carbocíclico que contiene 6 átomos de carbono que pueden estar

adicionalmente condensados a un segundo grupo carbocíclico de 5 o 6 miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado. Arilo incluye, entre otros, fenilo, indanilo, indenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, tetrahidronaftilo y dihidronaftilo.

- 5 El término "aril-alquilo ( $C_{1-n}$ )-", como se usa en el presente documento, en el que n es un número entero, solo o en combinación con otro radical, se pretende que signifique un radical alquilo que tiene de 1 a n átomos de carbono como se ha definido anteriormente, que está sustituido con un radical arilo como se ha definido en lo que antecede. Ejemplos de aril-alquilo ( $C_{1-n}$ )- incluyen, entre otros, fenilmetilo (bencilo), 1-feniletilo, 2-feniletilo y fenilpropilo. Cuando un grupo aril-alquilo ( $C_{1-n}$ )- está sustituido, se entiende que los sustituyentes pueden estar unidos al arilo o a la porción alquilo del mismo o a ambos, a menos que se especifique lo contrario, de forma tal que la sustitución daría lugar a un compuesto químicamente estable, como los reconocidos por los expertos en la técnica.

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

- 25 El término "**Het**" como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, se pretende que signifique un heterociclo aromático, saturado o insaturado de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionado cada uno de forma independiente de O, N y S, o un heteropolíciclo aromático, saturado o insaturado de 7 a 14 miembros que tiene, siempre que sea posible de 1 a 5 heteroátomos, seleccionado cada uno de forma independiente de O, N y S, en el que cada heteroátomo N puede existir, de forma independiente y cuando sea posible, en estado oxidado de forma que esté además unido a un átomo de oxígeno para formar un grupo N-óxido y en el que cada heteroátomo S puede existir, de forma independiente y cuando sea posible, en un estado oxidado de forma tal que esté además unido a uno o dos átomos de oxígeno para formar los grupos SO o SO<sub>2</sub>, a menos que se especifique lo contrario. Cuando un grupo **Het** está sustituido, se entiende que los sustituyentes pueden estar unidos a cualquier átomo de carbono o heteroátomo del mismo que, de otro modo, portaría un átomo de hidrógeno, a menos que se especifique lo contrario, de forma tal que la sustitución daría lugar a un compuesto químicamente estable, como los reconocidos por los expertos en la técnica.

- 35 El término "**Het**-alquilo ( $C_{1-n}$ )-", como se usa en el presente documento y a menos que se especifique lo contrario, en el que n es un número entero, solo o en combinación con otro radical, se pretende que signifique un radical alquilo que tiene de 1 a n átomos de carbono como se ha definido anteriormente, que está sustituido con un sustituyente **Het** como se ha definido en lo que antecede. Ejemplos de **Het**-alquilo ( $C_{1-n}$ )- incluyen, entre otros, tienilmetilo, furilmetilo, piperidiniletilo, 2-piridinilmetilo, 3-piridinilmetilo, 4-piridinilmetilo, quinolinilpropilo y similares. Cuando un grupo **Het**-alquilo ( $C_{1-n}$ )- está sustituido, se entiende que los sustituyentes pueden estar unidos a **Het** o a la porción alquilo del mismo o a ambos, a menos que se especifique lo contrario, de forma tal que la sustitución daría lugar a un compuesto químicamente estable, como los reconocidos por los expertos en la técnica.

- 45 El término "heteroátomo", como se usa en el presente documento, se pretende que signifique O, S o N.

- 50 El término "heterociclo", como se usa en el presente documento y a menos que se especifique lo contrario, solo o en combinación con otro radical, se pretende que signifique un heterociclo aromático, saturado o insaturado de 3 a 7 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de forma independiente de O, N y S; o un radical monovalente derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del mismo. Ejemplos de dichos heterociclos incluyen, entre otros, azetidina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, tiazolidina, oxazolidina, pirrol, tiofeno, furano, pirazol, imidazol, isoxazol, oxazol, isotiazol, tiazol, triazol, tetrazol, piperidina, piperazina, azepina, diazepina, piran, 1,4-dioxano, 4-morfolina, 4-tiomorfolina, piridina, piridin-N-óxido, piridazina, pirazina y pirimidina, y derivados aromáticos, saturados e insaturados de los mismos.

- 55 El término "heteropolíciclo", como se usa en el presente documento y a menos que se especifique lo contrario, solo o en combinación con otro radical, se pretende que signifique un heterociclo como se ha definido anteriormente condensado con un o más de otros ciclos, incluyendo un carbociclo, un heterociclo o cualquier otro ciclo; o un radical monovalente derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del mismo. Ejemplos de dichos heteropolíciclos incluyen, entre otros, indol, isoindol, bencimidazol, benzotiofeno, benzofurano, benzopirano, benzodioxol, benzodioxano, benzotiazol, quinolina, isoquinolina y naftiridina, y derivados aromáticos, saturados e insaturados de los mismos.

- 65 El término "halo", como se usa en el presente documento, se pretende que signifique un sustituyente halógeno seleccionado de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "haloalquilo ( $C_{1-n}$ )", como se usa en el presente documento, en el que n es un número entero, solo o en combinación con otro radical, se pretende que signifique un radical alquilo que tiene de 1 a n átomos de carbono como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno está cada uno sustituido con un sustituyente halo. Ejemplos de haloalquilo ( $C_{1-n}$ ) incluyen, entre otros, clorometilo, cloroetilo, dicloroetilo, bromometilo, bromoetilo, dibromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo y difluoroetilo.

Los términos "-O-alquilo ( $C_{1-n}$ )" o "alcoxi ( $C_{1-n}$ )" como se usa en el presente documento de forma intercambiable, en el que n es un número entero, solo o en combinación con otro radical, se pretende que signifique un átomo de oxígeno unido además a un radical alquilo que tiene de 1 a n átomos de carbono como se ha definido anteriormente. Ejemplos de -O-alquilo ( $C_{1-n}$ ) incluyen, entre otros, metoxi ( $CH_3O-$ ), etoxi ( $CH_3CH_2O-$ ), propoxi ( $CH_3CH_2CH_2O-$ ), 1-metiletoxi (*iso*-propoxi;  $(CH_3)_2CH-O-$ ) y 1,1-dimetiletoxi (*terc*-butoxi;  $(CH_3)_3C-O-$ ). Cuando un radical -O-alquilo ( $C_{1-n}$ ) está sustituido, se entiende que está sustituido en la porción alquilo ( $C_{1-n}$ ) del mismo, de forma que la sustitución daría lugar a un compuesto químicamente estable, como los reconocidos por los expertos en la técnica.

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

Los términos "-S-alquilo ( $C_{1-n}$ )" o "alquiltio ( $C_{1-n}$ )" como se usa en el presente documento de forma intercambiable, en el que n es un número entero, solo o en combinación con otro radical, se pretende que signifique un átomo de azufre unido además a un radical alquilo que tiene de 1 a n átomos de carbono como se ha definido anteriormente. Ejemplos de -S-alquilo ( $C_{1-n}$ ) incluyen, entre otros, metiltio ( $CH_3S-$ ), etiltio ( $CH_3CH_2S-$ ), propiltio ( $CH_3CH_2CH_2S-$ ), 1-metileltio (*isopropiltio*;  $(CH_3)_2CH-S-$ ) y 1,1-dimetileltio (*terc*-butiltio;  $(CH_3)_3C-S-$ ). Cuando un radical -S-alquilo ( $C_{1-n}$ ), o un derivado oxidado del mismo, tal como un radical -SO-alquilo ( $C_{1-n}$ ) o un radical -SO<sub>2</sub>-alquilo ( $C_{1-n}$ ), está sustituido, cada uno se entiende que está sustituido en la porción alquilo ( $C_{1-n}$ ) del mismo, de forma que la sustitución daría lugar a un compuesto químicamente estable, como los reconocidos por los expertos en la técnica.

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

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

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

El término "COOH", como se usa en el presente documento, se pretende que signifique un grupo carboxilo ( $-C(=O)-OH$ ). Un experto en la técnica conoce bien que los grupos carboxilo pueden estar sustituidos por equivalentes de grupos funcionales. Ejemplos de dichos equivalentes de grupos funcionales contemplados en la presente invención incluyen, entre otros, ésteres, amidas, imidas, ácidos borónicos, ácidos fosfónicos, ácidos fosfóricos, tetrazoles, triazoles, N-acilsulfamidas,  $(RCONHSO_2NR_2)$  y N-acilsulfonamidas  $(RCONHSO_2R)$ .

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

La expresión "grupo funcional", como se usa en el presente documento, se pretende que signifique grupos protectores que se pueden usar durante la transformación sintética, incluyendo, entre otros, ejemplos que se enumeran en Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, New York (1981), y ediciones más recientes del mismo.

La designación siguiente

se usa en subfórmulas para indicar el enlace que está conectado con el resto de la molécula como se ha definido.

La expresión "sal del mismo" como se usa en el presente documento se pretende que signifique cualquier sal de adición de ácido y/o base de un compuesto de acuerdo con la invención, incluyendo, entre otros, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se pretende que signifique una sal de un compuesto de acuerdo con la invención que es, dentro del alcance del juicio médico bien fundamentado, adecuada para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad

indebida, irritación, respuesta alérgica, y similares, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable, generalmente hidrosoluble o soluble o dispersable en aceite o y eficaz para su uso indicado. La expresión incluye sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables. Listas de sales adecuadas se encuentran en, por ejemplo, S.M. Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, pág. 1 - 19, incorporado en el presente documento por referencia.

La expresión “sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable” como se usa en el presente documento se pretende que signifique las sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres y que no son biológicamente o de otro forma indeseables, formadas con ácidos inorgánicos incluyendo, entre otros, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos incluyendo, entre otros, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido adipico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido butírico, ácido alcanfórico, ácido alcanforsulfónico, ácido cinnámico, ácido cítrico, ácido diglucónico, ácido etanosulfónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido glicerofosfórico, ácido hemisulfúrico, ácido hexanoico, ácido fórmico, ácido fumático, ácido 2-hidroxietanosulfónico (ácido isetiónico), ácido láctico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido mesitlenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido naftalenosulfónico, ácido nicotónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pectínico, ácido fenilacético, ácido 3-fenilpropiónico, ácido piválico, ácido propiónico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfanílico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido undecanoico y similares.

La expresión “sal de adición de base farmacéuticamente aceptable”, como se usa en el presente documento se pretende que signifique las sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres y que no son biológicamente o de otra forma indeseables, formada con bases inorgánicas incluyendo, entre otros, amoníaco o el hidróxido, carbonato o bicarbonato amónico o un catión metálico tal como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Particularmente preferidas son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Entre las sales derivadas de bases orgánicas inocuas farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, compuestos de amina cuaternaria, aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, y resinas de intercambio de iones básicos tales como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, isopropilamina, tripropilamina, tributilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, Diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, hidrabamina, colina, betaina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, compuestos de tetrametilamonio, compuestos de tetraetilamonio, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, diciclohexilamina, dibencilamina, N,N-dibencilafenetilamina, 2-efenamina, N,N'-dibenciletilendiamina, resinas de poliaminas y similares. Bases orgánicas no tóxicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina, colina y cafeína.

La expresión “éster del mismo” como se usa en el presente documento se pretende que signifique cualquier éster de un compuesto de acuerdo con la invención en el que cualquiera de los sustituyentes -COOH de la molécula está sustituido por un sustituyente -COOR, en el que el resto R del éster es cualquier grupo que contiene carbono que forma un resto éster estable, incluyendo, entre otros, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, estando cara uno de los cuales opcionalmente sustituido adicionalmente. La expresión “éster del mismo” incluye, entre otros, ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La expresión “sal farmacéuticamente aceptable”, como se usa en el presente documento, se pretende que signifique ésteres del compuesto de acuerdo con la invención en los que cualquiera de los sustituyentes COOH de la molécula están sustituidos por un sustituyente -COOR en el que el resto R del éster se selecciona de alquilo (incluyendo, entre otros, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, 1,1-dimetiletilo, butilo), alcoxilalquilo (incluyendo, entre otros, metoximetilo); aciloxilalquilo (incluyendo, entre otros, acetoximetilo); arilalquilo (incluyendo, entre otros, bencilo); ariloxilalquilo (incluyendo, entre otros, fenoximetilo); y arilo (incluyendo, entre otros, fenilo) opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo (C<sub>1</sub> - 4) o alcoxi (C<sub>14</sub>). Otros ésteres adecuados se pueden encontrar en Design of Prodrugs, Bundgaard, H. Ed. Elsevier (1985), incorporado en el presente documento por referencia. Dichos ésteres farmacéuticamente aceptables normalmente se hidrolizan *in vivo* cuando se inyectan en un mamífero y se transforman en la forma ácida del compuesto de acuerdo con la invención. Con respecto a los ésteres descritos anteriormente, a menos que se especifique lo contrario, cualquier resto alquilo presente contiene, preferentemente, de 1 a 16 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono. Cualquier resto arilo presente en dichos ésteres comprende, preferentemente, un grupo fenilo. En particular, los ésteres pueden ser un éster de alquilo (C<sub>1</sub> - 16), un éster bencilico no sustituido o un éster bencilico sustituido con al menos un halógeno, alquilo (C<sub>1</sub> - 6), alcoxi (C<sub>1</sub> - 6), nitro o trifluorometilo.

El término “mamífero” como se usa en el presente documento se pretende que abarque seres humanos, así como mamíferos no humanos que son susceptibles a la infección por VIH. Mamíferos no humanos incluyen, entre otros, animales domésticos, tales como vacas, cerdos, caballos, perros, gatos, conejos, ratas y ratones, y animales no domésticos.



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

El término "agente antiviral" como se usa en el presente documento se pretende que signifique un agente que es eficaz para inhibir la formación y/o la replicación de un virus en un mamífero, incluyendo, entre otros, agentes que interfieren en los mecanismos del huésped o del virus necesarios para la formación y/o replicación de un virus en un mamífero.

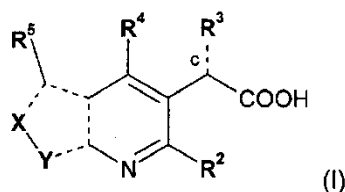
La expresión "inhibidor de la replicación del VIH" como se usa en el presente documento se pretende que abarque un agente capaz de reducir o eliminar la capacidad del VIH para replicarse en una célula huésped, ya sea *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*.

Las expresiones "integrasa del VIH" o "integrasa", usadas en el presente documento de forma intercambiable, quiere decir la enzima integrasa codificada por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención que, cuando se administra a un paciente que lo necesite, es suficiente para efectuar el tratamiento de estados de enfermedad, afecciones o trastornos para los que los compuestos tienen utilidad. Dicha cantidad sería suficiente para producir la respuesta biológica o médica de un sistema de tisular o de un paciente buscada por un investigador o clínico. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz variará en función de factores tales como el compuesto y su actividad biológica, la composición usada para administración, el momento de la administración, la vía de administración, la tasa de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, el tipo de estado de enfermedad o trastorno que se está tratando y su gravedad, los fármacos usados en combinación con los compuestos de la invención o a la vez que los mismos y la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del paciente. Dicha cantidad terapéuticamente eficaz la puede determinar de forma rutinaria un experto en la técnica teniendo en cuenta sus propios conocimientos, el estado de la técnica y la presente divulgación.

### Realizaciones preferidas

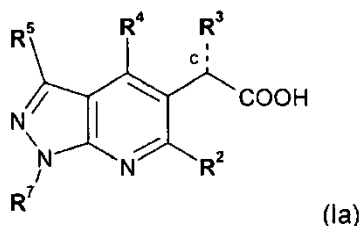
En las siguientes realizaciones preferidas, los grupos y sustituyentes de los compuestos de fórmula (I):



se acuerdo con la presente invención se describen con detalle.

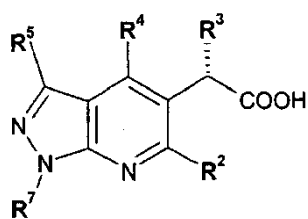
### Núcleo:

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

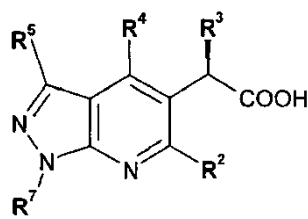


en la que **c**, **R<sup>2</sup>**, **R<sup>3</sup>**, **R<sup>4</sup>**, **R<sup>5</sup>** y **R<sup>7</sup>** son como se ha definido en el presente documento.

Será evidente para un experto en la técnica que cuando el enlace **c** es un enlace sencillo, el átomo de carbono unido al -COOH y los sustituyentes **R<sup>3</sup>** pueden existir en dos configuraciones estereoquímicas posibles, como se muestra en las fórmulas (Ib) y (Ic) a continuación;



(Ib)



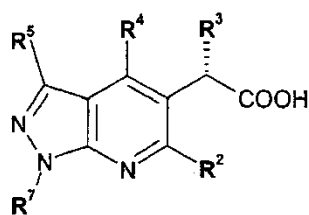
(Ic)

en la que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^7$  son como se ha definido en el presente documento.

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula (Ib) tienen mejor actividad que los compuestos de fórmula (Ic).

5

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

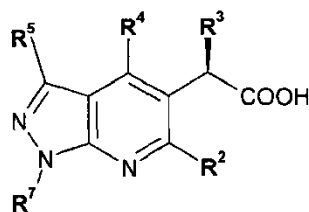


(Ib)

10

en la que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^7$  son como se ha definido en el presente documento.

**Núcleo C:** En otra realización, los compuestos de la presente invención están representados por la fórmula (Ic):



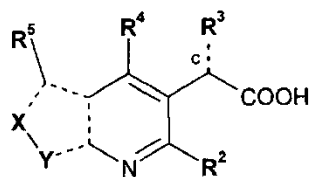
(Ic)

15

en la que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^7$  son como se ha definido en el presente documento.

**Núcleo D:** En otra realización, los compuestos de la presente invención están representados por la fórmula (Id):

20

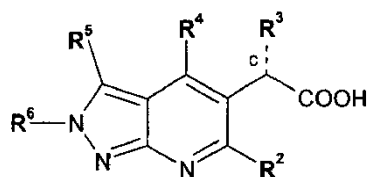


(Id)

en la que  $X$ ,  $Y$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se ha definido en el presente documento.

25

**Núcleo E:** En otra realización, los compuestos de la presente invención están representados por la fórmula (Ie):



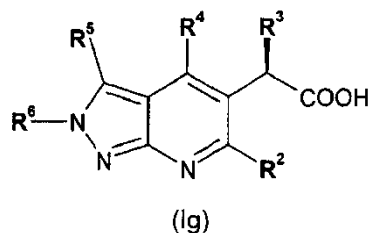
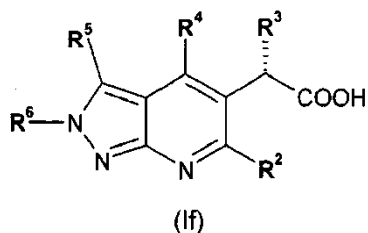
(Ie)

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

30

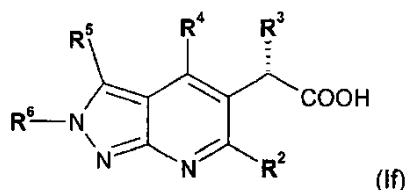
Será evidente para un experto en la técnica que cuando el enlace  $c$  es un enlace sencillo, el átomo de carbono unido al  $-COOH$  y los sustituyentes  $R^3$  pueden existir en dos configuraciones estereoquímicas posibles, como se

muestra en las fórmulas (If) y (Ig) a continuación;



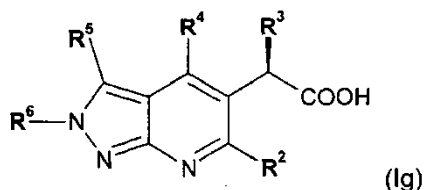
5 en la que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son como se ha definido en el presente documento.

**Núcleo F:** En otra realización, los compuestos de la presente invención están representados por la fórmula (If):



10 en la que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son como se ha definido en el presente documento.

**Núcleo G:** En otra realización, los compuestos de la presente invención están representados por la fórmula (Ig):



15 en la que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son como se ha definido en el presente documento.

20 Todas y cada una de las definiciones individuales del núcleo tal como se exponen en el presente documento se pueden combinar con todas y cada una de las definiciones individuales de  $c$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  como se expone en el presente documento,

### $R^2$ :

25  **$R^2$ -A:** En una realización,  $R^2$  se selecciona de:

a) halo;

30 b)  $R^8$ ,  $-C(=O)-R^8$ ,  $-C(=O)-O-R^8$ ,  $-O-R^8$ ,  $-S-R^8$ ,  $-SO-R^8$ ,  $-SO_2-R^8$ ,  $-alquileo (C_{1-6})-R^8$ ,  $-alquileo (C_{1-6})-C(=O)-R^8$ ,  $-alquileo (C_{1-6})-C(=O)-O-R^8$ ,  $-alquileo (C_{1-6})-O-R^8$ ,  $-alquileo (C_{1-6})-S-R^8$ ,  $-alquileo (C_{1-6})-SO-R^8$  o  $-alquileo (C_{1-6})-SO_2-R^8$ ;

en la que  $R^3$  se selecciona en cada caso de forma independiente de H, alquilo ( $C_{1-6}$ ), alqueno ( $C_{2-6}$ ), alquino ( $C_{2-6}$ ), haloalquilo ( $C_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-7}$ ), arilo y **Het**; y

en la que cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente de:

35 i) halo, oxo, tioxo, alqueno ( $C_{2-6}$ ), haloalquilo ( $C_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-7}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-7}$ )-alquilo ( $C_{1-6}$ ),  $-OH$ ,  $-O$ -alquilo ( $C_{1-6}$ ),  $O$ -haloalquilo ( $C_{1-6}$ ),  $-SH$ ,  $-S$ -alquilo ( $C_{1-6}$ ),  $-SO$ alquilo ( $C_{1-6}$ ),  $-SO_2$ alquilo ( $C_{1-6}$ ),  $-NH_2$ ,  $-NH$ -alquilo ( $C_{1-6}$ ) y  $-N((alquilo (C_{1-6}))_2)$ ;

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

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

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

45  $R^9$  se selecciona en cada caso de forma independiente de H, alquilo ( $C_{1-6}$ ) y cicloalquilo ( $C_{3-7}$ ); y  $R^{10}$  se selecciona en cada caso de forma independiente de  $R^8$ ,  $-alquileo (C_{1-6})-R^8$ ,  $-SO_2-R^8$ ,  $-C(=O)-R^8$ ,  $-C(=O)OR^8$  y  $-C(=O)N(R^9)R^8$ ; en la que  $R^8$  y  $R^9$  son como se ha definido con anterioridad;

**R<sup>2</sup>-B:** En una realización alternativa, **R<sup>2</sup>** es H, halo, alquileo (C<sub>1-6</sub>)-O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquileo (C<sub>16</sub>)-O-arilo, haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), alquileo (C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), -OH o -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>).

**R<sup>2</sup>-C:** En otra realización, **R<sup>2</sup>** es **Het**, arilo, alquileo (C<sub>1-6</sub>)-**Het** y alquileo (C<sub>1-6</sub>)-arilo; en el que dicho arilo y **Het** están opcionalmente sustituidos 1 o 2 veces con alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilo (C<sub>1-6</sub>)-O o haloalquilo (C<sub>1-6</sub>)-O.

**R<sup>2</sup>-D:** En otra realización, **R<sup>2</sup>** es halo, alquileo (C<sub>1-6</sub>)-O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquileo (C<sub>16</sub>)-O-arilo, haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), alquileo (C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), -OH o -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), **Het**, arilo, alquileo (C<sub>1-6</sub>)-**Het** y alquileo ((C<sub>1-6</sub>)-arilo, en el que dicho arilo y **Het** están sustituidos opcionalmente con (alquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>) o -O-haloalquilo (C<sub>1-6</sub>)).

**R<sup>2</sup>-E:** En otra realización, **R<sup>2</sup>** es alquilo (C<sub>1-4</sub>) o haloalquilo (C<sub>1-4</sub>).

**R<sup>2</sup>-F:** En otra realización, **R<sup>2</sup>** es -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

**R<sup>2</sup>-G:** En otra realización, **R<sup>2</sup>** es CH<sub>3</sub>.

Todas y cada una de las definiciones individuales de **R<sup>2</sup>** tal como se exponen en el presente documento se pueden combinar con todas y cada una de las definiciones individuales de núcleo, **c**, **R<sup>3</sup>**, **R<sup>4</sup>**, **R<sup>5</sup>**, **R<sup>6</sup>** y **R<sup>7</sup>** como se expone en el presente documento,

### **R<sup>3</sup>:**

**R<sup>3</sup>-A:** En una realización, **R<sup>3</sup>** es alquilo (C<sub>1-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), alquileo (C<sub>2-6</sub>), alquileo (C<sub>2-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-, aril-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-, **Het**-alquilo (C<sub>1-6</sub>)- o **-W-R<sup>31</sup>** y el enlace **c** es un enlace sencillo; o

**R<sup>3</sup>** es alquilideno (C<sub>1-6</sub>) y el enlace **c** es un doble enlace;

en la que **W** es O o S y **R<sup>31</sup>** es alquilo (C<sub>1-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), alquileo (C<sub>2-6</sub>), alquileo (C<sub>2-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo, cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-, aril-alquilo (C<sub>1-6</sub>)- o **Het**-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-;

en el que cada uno del **alquilideno** (C<sub>1-6</sub>), alquilo (C<sub>1-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), alquileo (C<sub>2-6</sub>), alquileo (C<sub>2-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-, aril-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-, **Het**-alquilo (C<sub>1-6</sub>)- y **-W-R<sup>31</sup>** está sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente de alquilo (C<sub>1-6</sub>), halo, ciano, oxo y -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>);

**R<sup>3</sup>-B:** En una realización, **R<sup>3</sup>** es alquilo (C<sub>1-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), alquileo (C<sub>2-6</sub>), alquileo (C<sub>2-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-, aril-alquilo (C<sub>1-6</sub>)- o **Het**-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-; en el que cada uno de alquilo (C<sub>1-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), alquileo (C<sub>2-6</sub>), alquileo (C<sub>2-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-, aril-alquilo (C<sub>1-6</sub>)- y **Het**-alquilo (C<sub>1-6</sub>)- están sustituidos opcionalmente con de

1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente de alquilo (C<sub>1-6</sub>), halo, ciano, oxo y -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>); y

el enlace **c** es un enlace sencillo.

**R<sup>3</sup>-C:** En otra realización, **R<sup>3</sup>** es alquilo (C<sub>1-6</sub>) o alquileo (C<sub>2-6</sub>); y el enlace **c** es un enlace sencillo.

**R<sup>3</sup>-D:** En una realización alternativa, **R<sup>3</sup>** es **W** es **-W**-alquilo (C<sub>1-6</sub>), **-W**-haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), **-W**-alquileo (C<sub>2-6</sub>), **-W**-alquileo (C<sub>2-6</sub>), **-W**-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), **-W**-arilo, cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-**W**-, aril-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-**W**- o **Het**-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-**W**-; en la que **W** es O o S; y

en la que cada uno de **W**-alquilo (C<sub>1-6</sub>), **-W**-alquileo (C<sub>2-6</sub>), **-W**-alquileo (C<sub>2-6</sub>), **-W**-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), **-W**-arilo, cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-**W**-, aril-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-**W**- y **Het**-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-**W**- está sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente de alquilo (C<sub>1-6</sub>), halo, ciano, oxo y -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>); y el enlace **c** es un enlace sencillo.

**R<sup>3</sup>-E:** En otra realización, **R<sup>3</sup>** es -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-alquileo (C<sub>2-6</sub>), -O-alquileo (C<sub>2-6</sub>), -O-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), -O-arilo, cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-O-, arilo-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-O- o **Het**-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-O-; en la que cada uno de -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-alquileo (C<sub>2-6</sub>), -O-alquileo (C<sub>2-6</sub>), -O-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), -O-arilo, cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-O-, aril-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-O- y **Het**-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-O- está sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente de alquilo (C<sub>1-6</sub>), halo, ciano, oxo y -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>); y el enlace **c** es un enlace sencillo.

**R<sup>3</sup>-F:** En otra realización, **R<sup>3</sup>** es -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-alquileo (C<sub>2-6</sub>), -O-alquileo (C<sub>2-6</sub>), -O-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), -O-arilo, cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-3</sub>)-O-, arilo-alquilo (C<sub>1-3</sub>)-O- o **Het**-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-O-; Cuando **Het** es un heterociclo de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionado cada uno de forma independiente de N, O y S; y

en la que cada uno de -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) y **Het**-alquilo (C<sub>1-3</sub>)-O- está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente de alquilo (C<sub>1-3</sub>), ciano, oxo y -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>);

el enlace **c** es un enlace sencillo.

**R<sup>3</sup>-G:** En otra realización, **R<sup>3</sup>** es -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-alquileo (C<sub>2-6</sub>), -O-alquileo (C<sub>2-6</sub>), -O-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>);

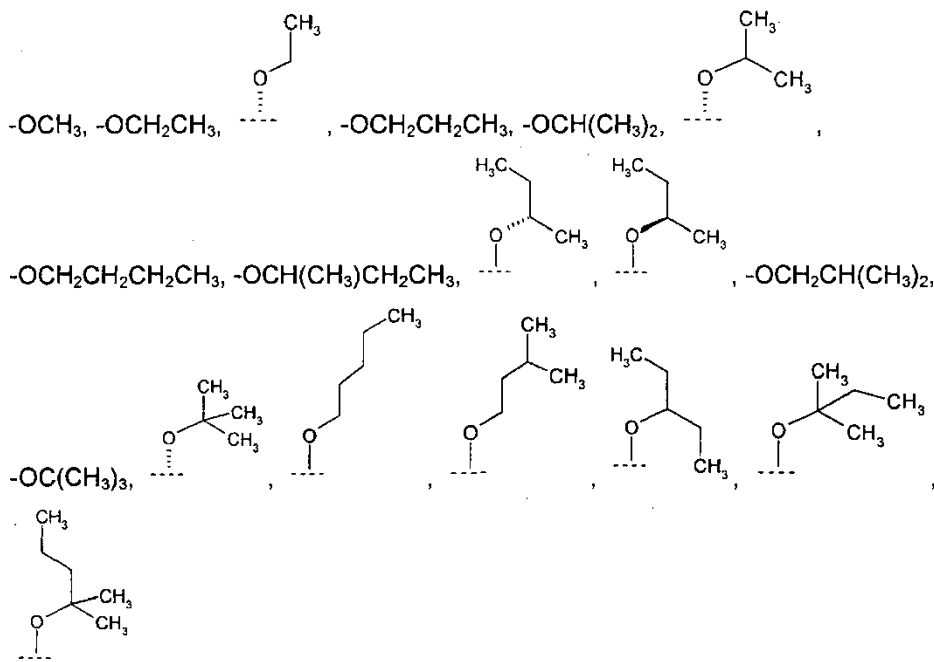
en la que cada uno de -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>) y -O-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente de alquilo (C<sub>1-3</sub>), ciano, oxo y -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>); y el enlace **c** es un enlace sencillo.

**R<sup>3</sup>-H:** En otra realización, **R<sup>3</sup>** es alquilo -O-(C<sub>1-4</sub>); y

el enlace **c** es un enlace sencillo.

**R<sup>3</sup>-I:** En otra realización, **R<sup>3</sup>** es -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; y el enlace **c** es un enlace sencillo.

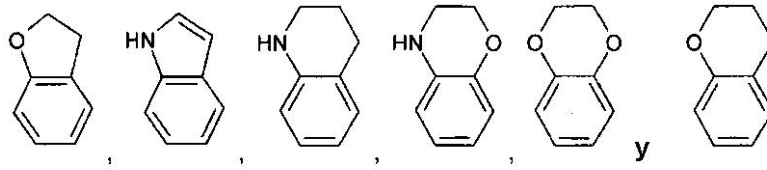
**R<sup>3</sup>-J:** En otra realización, **R<sup>3</sup>** se selecciona de:



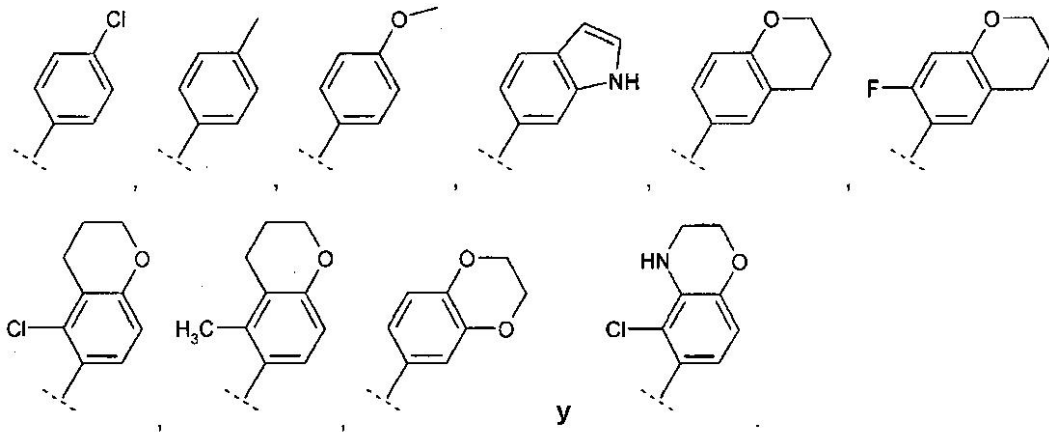
- 5 Todas y cada una de las definiciones individuales de **c** y **R<sup>3</sup>** tal como se exponen en el presente documento se pueden combinar con todas y cada una de las definiciones individuales de **núcleo**, **c**, **R<sup>2</sup>**, **R<sup>4</sup>**, **R<sup>5</sup>**, **R<sup>6</sup>** y **R<sup>7</sup>** como se expone en el presente documento,

**R<sup>4</sup>:**

- 10 **R<sup>4</sup>-A:** En una realización, **R<sup>4</sup>** es arilo o **Het**, en el que cada uno del arilo y el **Het** está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente de halo, alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquenilo (C<sub>2-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -OH, -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -SH, -S-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (C<sub>1-6</sub>) y -N(alquilo (C<sub>1-6</sub>))<sub>2</sub>; en la que el alquilo (C<sub>1-6</sub>) está sustituido opcionalmente con hidroxilo, -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), ciano u oxo.
- 15 **R<sup>4</sup>-B:** En otra realización, **R<sup>4</sup>** es fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente de halo, alquilo (C<sub>1-4</sub>), alquenilo (C<sub>2-4</sub>), haloalquilo (C<sub>1-4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), -OH, -O-alquilo (C<sub>1-4</sub>), -SH, -S-alquilo (C<sub>1-4</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (C<sub>1-4</sub>) y -N(alquilo (C<sub>1-4</sub>))<sub>2</sub>.
- 20 **R<sup>4</sup>-C:** En otra realización, **R<sup>4</sup>** está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente de F, Cl, Br, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, y N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.
- 25 **R<sup>4</sup>-D:** En otra realización, en otra realización alternativa, **R<sup>4</sup>** es fenilo o **Het** opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno seleccionado de forma independiente de halo, alquilo (C<sub>1-6</sub>) y -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>); en la que **Het** es un heterociclo de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionado cada uno de forma independiente de N, O y S; o **Het** es un heteropolíciclo de 9 o 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos cada uno seleccionado de forma independiente de N, O y S.
- 30 **R<sup>4</sup>-E:** En una realización alternativa, **R<sup>4</sup>** es **Het** opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente de halo, alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquenilo (C<sub>2-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), -OH, -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -SH, -S-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (C<sub>1-6</sub>) y -N(alquilo (C<sub>1-6</sub>))<sub>2</sub>; en la que el alquilo (C<sub>1-6</sub>) está sustituido opcionalmente con hidroxilo o -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>).
- 35 **R<sup>4</sup>-F:** En otra realización alternativa, **R<sup>4</sup>** es **Het** sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente de halo, alquilo (C<sub>1-6</sub>) y -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>); en la que **Het** es un heterociclo de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos cada uno seleccionado de forma independiente de N, O y S; o el **Het** es un heteropolíciclo de 9 o 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionado cada uno de forma independiente de N, O y S.
- R<sup>4</sup>-G:** En otra realización alternativa, **R<sup>4</sup>** es fenilo o **Het** opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno seleccionado de forma independiente de halo, alquilo (C<sub>1-6</sub>) y -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>); en la que **Het** se selecciona de:

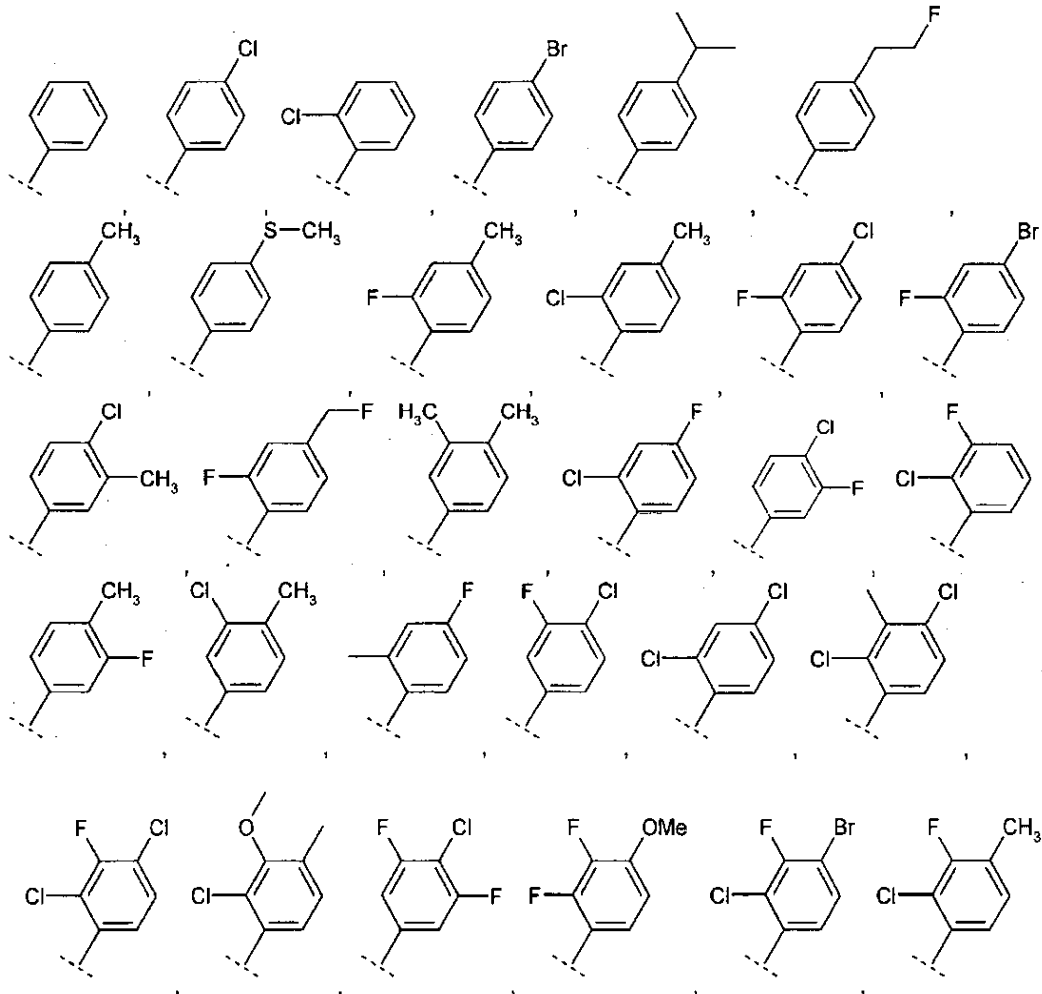


R<sup>4</sup>-H: En otra realización alternativa, R<sup>4</sup> se selecciona de:

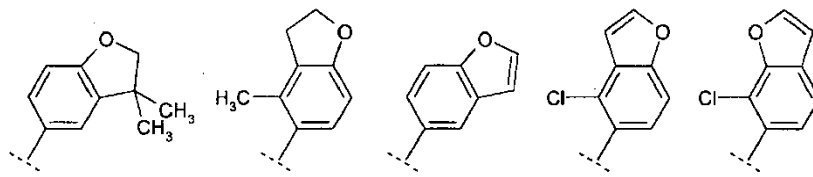
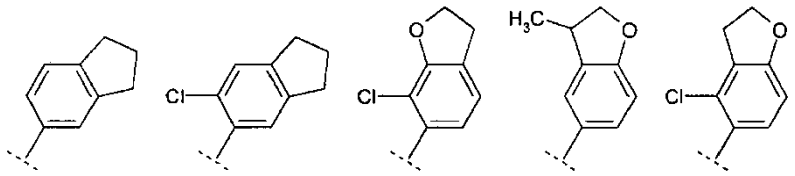
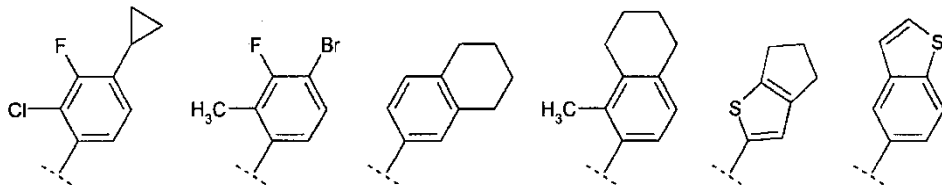


5

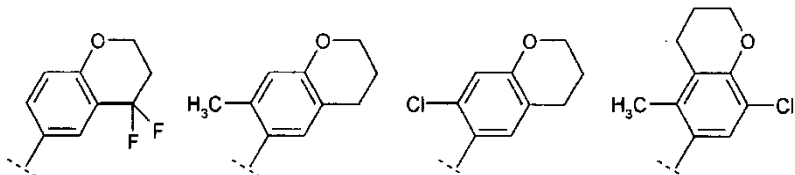
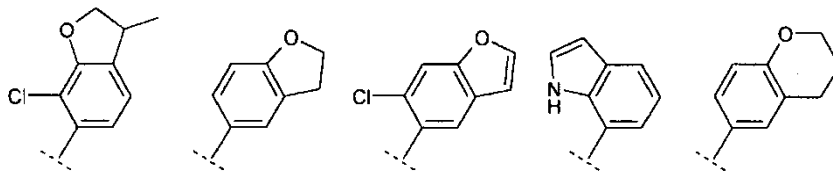
R<sup>4</sup>-I: En otra realización alternativa, R<sup>4</sup> se selecciona de:



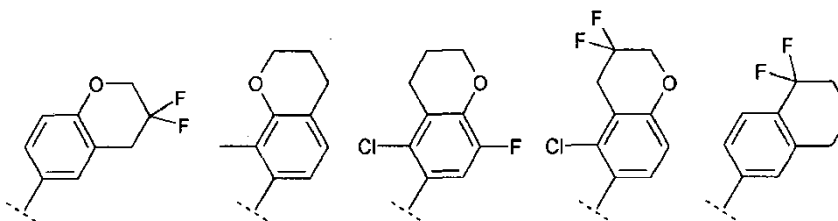
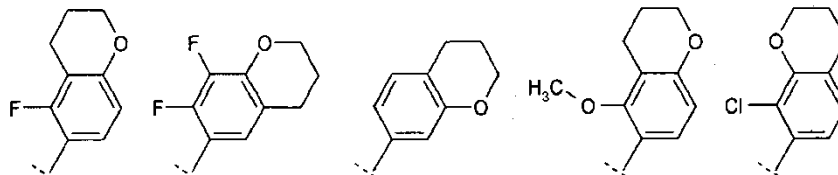
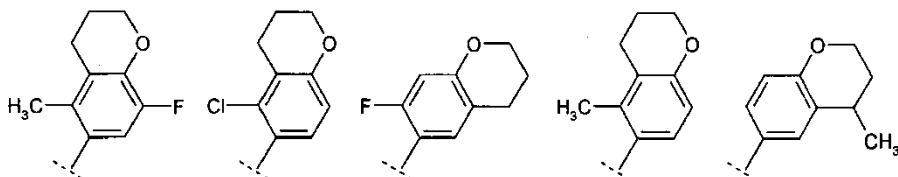
10



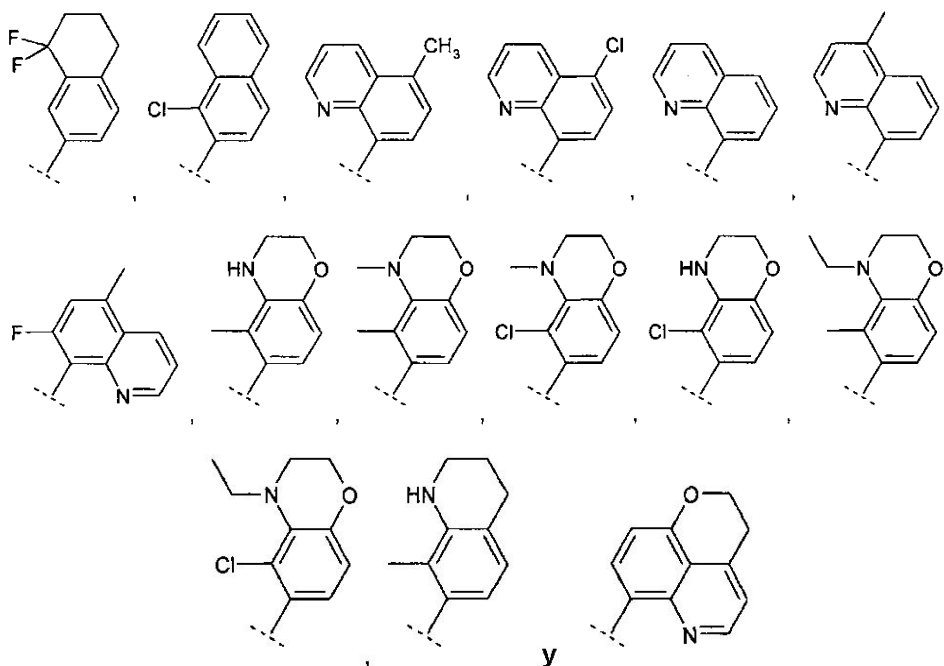
5



10



15



5

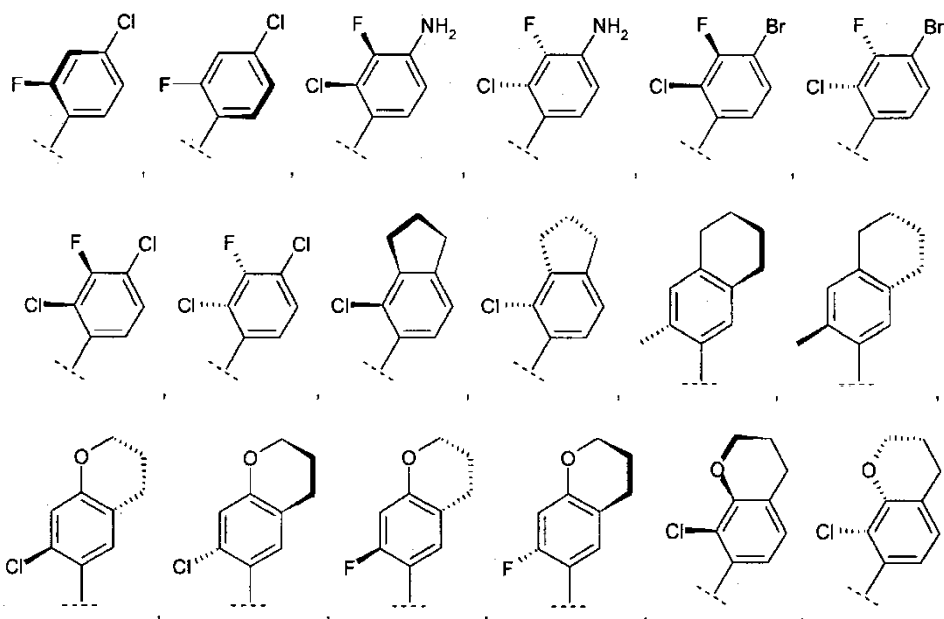
Un experto en la técnica reconocerá que cuando el sustituyente  $R^4$  no está sustituido simétricamente alrededor del eje de rotación del enlace que une  $R^4$  al Núcleo, los isómeros rotacionales o atropisómeros son posibles. Los compuestos de la invención en los que el sustituyente  $R^4$  no está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

10

15

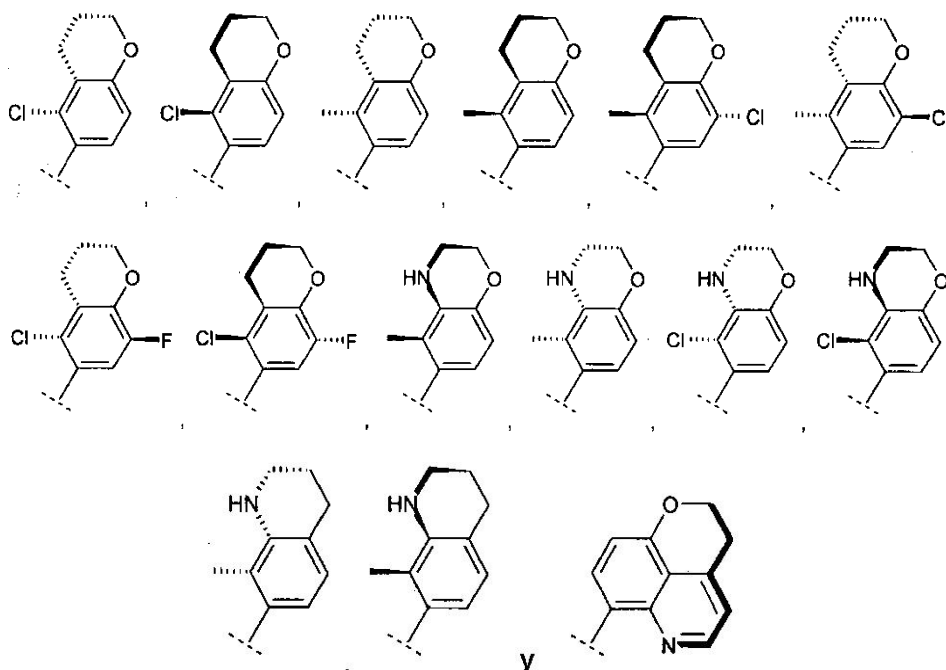
$R^4$ -J: En otra realización alternativa,  $R^4$  se selecciona de:

20



25





5

Todas y cada una de las definiciones individuales de **R4** tal como se exponen en el presente documento se pueden combinar con todas y cada una de las definiciones individuales de **Núcleo**, **R<sup>2</sup>**, **c**, **R<sup>3</sup>**, **R<sup>5</sup>**, **R<sup>6</sup>** y **R<sup>7</sup>** como se expone en el presente documento.

10

**R<sup>5</sup>**:

**R<sup>5</sup>-A:** En una realización, **R<sup>5</sup>** se selecciona de:

15

- a) halo;  
 b) **R<sup>8</sup>**, -C(=O)-**R<sup>8</sup>**, -C(=O)-O-**R<sup>8</sup>**, -O-**R<sup>8</sup>**, -S-**R<sup>8</sup>**, -SO-**R<sup>8</sup>**, -SO<sub>2</sub>-**R<sup>8</sup>**, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-**R<sup>8</sup>**, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-**R<sup>8</sup>**, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-O-**R<sup>8</sup>**, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-O-**R<sup>8</sup>**, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-S-**R<sup>8</sup>**, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-SO-**R<sup>8</sup>** o -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-SO<sub>2</sub>-**R<sup>8</sup>**;

20

en la que **R<sup>8</sup>** se selecciona en cada caso de forma independiente de H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), alqueno (C<sub>2-6</sub>), alquino (C<sub>2-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo y **Het**;

y

en la que cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente de:

25

- i) halo, oxo, tioxo, alqueno (C<sub>2-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-, -OH, -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), O-haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), -SH, -S-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -SO-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (C<sub>1-6</sub>) y -N((alquilo (C<sub>1-6</sub>))<sub>2</sub>);

30

- ii) alquilo (C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido con -OH, -O-haloalquilo (C<sub>1-6</sub>) o -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>); y  
 iii) arilo o **Het**, en el que cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con halo o alquilo (C<sub>1-6</sub>); y

- c) -N(**R<sup>9</sup>**)**R<sup>10</sup>**, -C(=O)-N(**R<sup>9</sup>**)**R<sup>10</sup>**, -O-C(=O)-N(**R<sup>9</sup>**)**R<sup>10</sup>**, -SO<sub>2</sub>-N(**R<sup>9</sup>**)**R<sup>10</sup>**, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-N(**R<sup>9</sup>**)**R<sup>10</sup>**, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-N(**R<sup>9</sup>**)**R<sup>10</sup>**, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-O-C(=O)-N(**R<sup>9</sup>**)**R<sup>10</sup>** o -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-SO<sub>2</sub>-N(**R<sup>9</sup>**)**R<sup>10</sup>** en el que

35

**R<sup>9</sup>** se selecciona en cada caso de forma independiente de H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>); y  
**R<sup>10</sup>** se selecciona en cada caso de forma independiente de **R<sup>8</sup>**, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-**R<sup>8</sup>**, -SO<sub>2</sub>-**R<sup>8</sup>**, -C(=O)-**R<sup>8</sup>**, -C(=O)OR<sup>8</sup> y -C(=O)N(**R<sup>9</sup>**)**R<sup>8</sup>**, en la que **R<sup>8</sup>** y **R<sup>9</sup>** son como se ha definido con anterioridad;

40

**R<sup>5</sup>-B:** En una realización alternativa, **R<sup>5</sup>** es H, halo, alquileo (C<sub>1-6</sub>)-O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquileo (C<sub>1-6</sub>)-O-arilo, haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), alquileo (C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), -OH o -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>).

**R<sup>5</sup>-C:** En otra realización, **R<sup>5</sup>** es **Het**, arilo, alquileo (C<sub>1-6</sub>)-**Het** o alquileo (C<sub>1-6</sub>)-arilo; en el que dicho arilo y **Het** están opcionalmente sustituidos 1 o 2 veces con alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilo (C<sub>1-6</sub>)-O o haloalquilo (C<sub>1-6</sub>)-O.

**R<sup>5</sup>-D:** En otra realización, **R<sup>5</sup>** es halo, alquileo (C<sub>1-6</sub>)-O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquileo (C<sub>1-6</sub>)-O-arilo, haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), alquileo (C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), -OH o -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), **Het**, arilo, alquileo (C<sub>1-6</sub>)-**Het** y alquileo ((C<sub>1-6</sub>)-arilo, en el que dicho arilo y **Het** están sustituidos opcionalmente con (alquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>) o -O-haloalquilo (C<sub>1-6</sub>)).

45

**R<sup>5</sup>-E:** En otra realización, **R<sup>5</sup>** es H o alquilo (C<sub>1-4</sub>).

**R<sup>5</sup>-F:** En otra realización, **R<sup>5</sup>** H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o CH<sub>3</sub>.

**R<sup>5</sup>-G:** En otra realización, **R<sup>5</sup>** H o CH<sub>3</sub>.

5 Todas y cada una de las definiciones individuales de **R<sup>5</sup>** tal como se exponen en el presente documento se pueden combinar con todas y cada una de las definiciones individuales de **Núcleo, c, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>** como se expone en el presente documento.

**R<sup>6</sup>:**

10 **R<sup>6</sup>-A:** En una realización, **R<sup>6</sup>** se selecciona de:

a) **R<sup>8</sup>**, -C(=O)-**R<sup>8</sup>**, -C(=O)-O-**R<sup>8</sup>**, -O-**R<sup>8</sup>**, -S-**R<sup>8</sup>**, -SO-**R<sup>8</sup>**, -SO<sub>2</sub>-**R<sup>8</sup>**, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-**R<sup>8</sup>**, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-**R<sup>8</sup>**, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-O-**R<sup>8</sup>**, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-O-**R<sup>8</sup>**, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-S-**R<sup>8</sup>**, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-SO-**R<sup>8</sup>** o -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-SO<sub>2</sub>-**R<sup>8</sup>**;

15 en la que **R<sup>8</sup>** se selecciona en cada caso de forma independiente de H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), alqueno (C<sub>2-6</sub>), alquino (C<sub>2-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo y **Het**;

y  
en la que cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente de:

20 i) halo, oxo, tioxo, alqueno (C<sub>2-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -OH, -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), O-haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), -SH, -S-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -SOalquilo (C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (C<sub>1-6</sub>) y -N((alquilo (C<sub>1-6</sub>))<sub>2</sub>);

25 ii) alquilo (C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido con -OH, -O-haloalquilo (C<sub>1-6</sub>) o -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>); y

iii) arilo o **Het**, en el que cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con halo o alquilo (C<sub>1-6</sub>); y

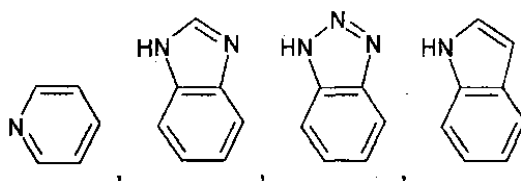
b) -N(**R<sup>9</sup>**)**R<sup>10</sup>**, -C(=O)-N(**R<sup>9</sup>**)**R<sup>10</sup>**, -O-C(=O)-N(**R<sup>9</sup>**)**R<sup>10</sup>**, -SO<sub>2</sub>-N(**R<sup>9</sup>**)**R<sup>10</sup>**, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-N(**R<sup>9</sup>**)**R<sup>10</sup>**, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-N(**R<sup>9</sup>**)**R<sup>10</sup>**, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-O-C(=O)-N(**R<sup>9</sup>**)**R<sup>10</sup>** o -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-SO<sub>2</sub>-N(**R<sup>9</sup>**)**R<sup>10</sup>** en la que

30 **R<sup>9</sup>** se selecciona en cada caso de forma independiente de H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>); y **R<sup>10</sup>** se selecciona en cada caso de forma independiente de **R<sup>8</sup>**, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-**R<sup>8</sup>**, -SO<sub>2</sub>-**R<sup>8</sup>**, -C(=O)-**R<sup>8</sup>**, -C(=O)OR<sup>8</sup> y -C(=O)N(**R<sup>9</sup>**)**R<sup>8</sup>**; en la que **R<sup>8</sup>** y **R<sup>9</sup>** son como se ha definido con anterioridad;

35 **R<sup>6</sup>-B:** En otra realización, **R<sup>6</sup>** es **Het**, arilo, alquileo (C<sub>1-6</sub>)-**Het** o alquileo (C<sub>1-6</sub>)-arilo; en la que dicho arilo y **Het** están todos opcionalmente sustituidos 1 o 2 veces con alquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>) o -O-haloalquilo (C<sub>1-6</sub>).

**R<sup>6</sup>-D:** En otra realización, **R<sup>6</sup>** es alquileo (C<sub>1-6</sub>)-**Het** o alquileo (C<sub>1-6</sub>)-arilo; en la que dicho arilo y **Het** están todos opcionalmente sustituidos 1 o 2 veces con alquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>) o -O-haloalquilo (C<sub>1-6</sub>).

40 **R<sup>6</sup>-E:** En otra realización, **R<sup>6</sup>** es alquileo (C<sub>1-6</sub>)-**Het** o alquileo (C<sub>1-6</sub>)-arilo; en la que dicho arilo y **Het** están todos opcionalmente sustituidos 1 o 2 veces con alquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>) o -O-haloalquilo (C<sub>1-6</sub>); En la que **Het** se define como:



45 Todas y cada una de las definiciones individuales de **R<sup>6</sup>** tal como se exponen en el presente documento se pueden combinar con todas y cada una de las definiciones individuales de **Núcleo, c, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>**, como se expone en el presente documento.

**R<sup>7</sup>:**

50 **R<sup>7</sup>-A:** En una realización, **R<sup>7</sup>** se selecciona de:

a) **R<sup>8</sup>**, -C(=O)-**R<sup>8</sup>**, -C(=O)-O-**R<sup>8</sup>**, -O-**R<sup>8</sup>**, -S-**R<sup>8</sup>**, -SO-**R<sup>8</sup>**, -SO<sub>2</sub>-**R<sup>8</sup>**, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-**R<sup>8</sup>**, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-**R<sup>8</sup>**, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-O-**R<sup>8</sup>**, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-O-**R<sup>8</sup>**, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-S-**R<sup>8</sup>**, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-SO-**R<sup>8</sup>** o -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-SO<sub>2</sub>-**R<sup>8</sup>**;

55 en la que **R<sup>8</sup>** se selecciona en cada caso de forma independiente de H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), alqueno (C<sub>2-6</sub>), alquino (C<sub>2-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo y **Het**;

y  
en la que cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente de:

60

i) halo, oxo, tioxo, alquenido (C<sub>2-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -OH, -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), O-haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), -SH, -S-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -SOalquilo (C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (C<sub>1-6</sub>) y -N((alquilo (C<sub>1-6</sub>))<sub>2</sub>;

5 ii) alquilo (C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido con -OH, -O-haloalquilo (C<sub>1-6</sub>) o -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>); y  
iii) arilo o **Het**, en el que cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con halo o alquilo (C<sub>1-6</sub>); y

b) -N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, -C(=O)-N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, -O-C(=O)-N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, -alquileno (C<sub>1-6</sub>)-N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, -alquileno (C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, -alquileno (C<sub>1-6</sub>)-O-C(=O)-N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup> o -alquileno (C<sub>1-6</sub>)-SO<sub>2</sub>-N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup> en el que

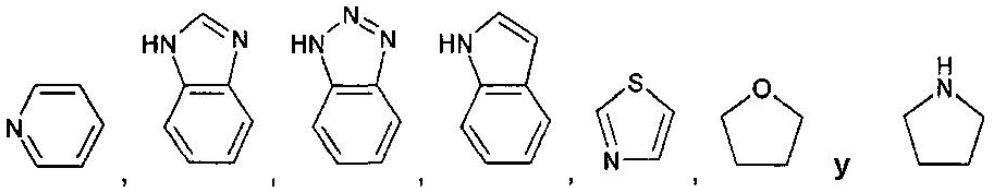
10 R<sup>9</sup> se selecciona en cada caso de forma independiente de H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>); y  
R<sup>10</sup> se selecciona en cada caso de forma independiente de R<sup>8</sup>, -alquileno (C<sub>1-6</sub>)-R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>, -C(=O)-R<sup>8</sup>, -C(=O)OR<sup>8</sup> y -C(=O)N(R<sup>9</sup>)R<sup>8</sup>; en la que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son como se ha definido con anterioridad;

15 R<sup>7</sup>-B: En una realización alternativa, R<sup>7</sup> es H, alquileno (C<sub>1-6</sub>)-O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquileno (C<sub>1-6</sub>)-O-arilo, haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), alquileno (C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), -OH o -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>).

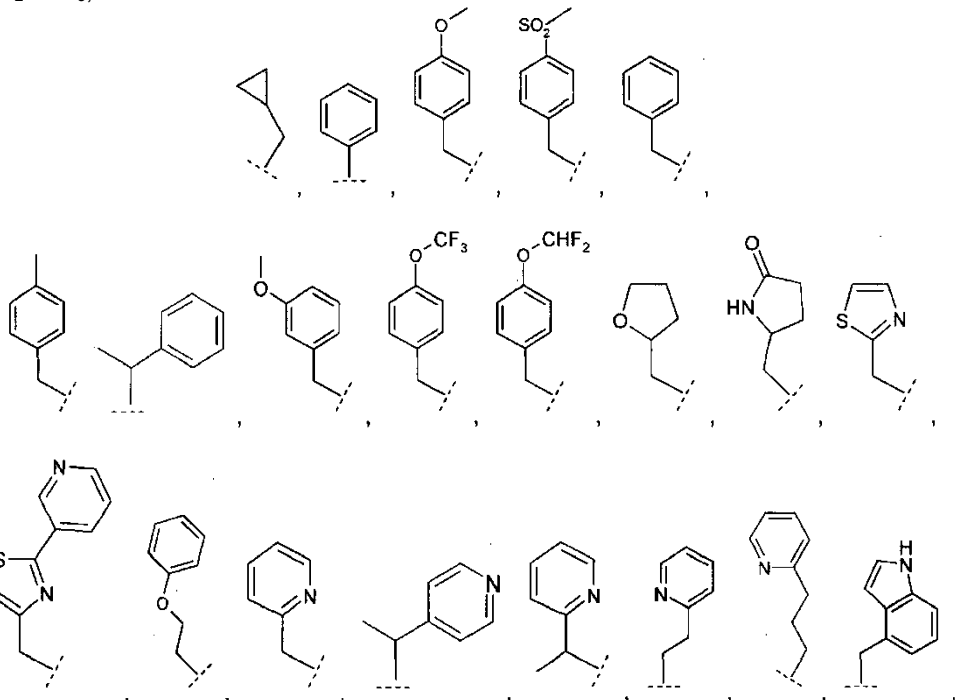
R<sup>7</sup>-C: En otra realización, R<sup>7</sup> es **Het**, arilo, alquileno (C<sub>1-6</sub>)-**Het** o alquileno (C<sub>1-6</sub>)-arilo; en la que dicho arilo, **Het**, alquileno (C<sub>1-6</sub>)-**Het** y alquileno (C<sub>1-6</sub>)-arilo están todos opcionalmente sustituidos 1 o 2 veces con alquilo (C<sub>1-6</sub>), -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>) o -O-haloalquilo (C<sub>1-6</sub>).

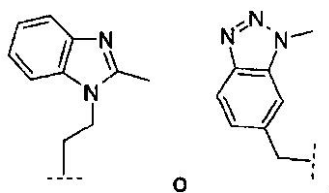
20 R<sup>7</sup>-D: En otra realización, R<sup>7</sup> es H, alquileno (C<sub>1-6</sub>)-O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquileno (C<sub>1-6</sub>)-O-arilo, haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), alquilen (C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), **Het**, arilo, alquileno (C<sub>1-6</sub>)-**Het** o alquilen (C<sub>1-6</sub>)-arilo, en la que dicho arilo, **Het**, alquilen (C<sub>1-6</sub>)-**Het** y alquilen (C<sub>1-6</sub>)-arilo están sustituidos opcionalmente con (alquilo (C<sub>1-6</sub>))<sub>2</sub>, -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), u -O-haloalquilo (C<sub>1-6</sub>).

25 R<sup>7</sup>-E: En otra realización, R<sup>7</sup> es alquileno (C<sub>1-6</sub>)-O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquileno (C<sub>1-6</sub>)-O-arilo, haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), alquileno (C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), -OH o -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), **Het**, arilo, alquileno (C<sub>1-6</sub>)-**Het** o alquilen (C<sub>1-6</sub>)-arilo, en la que dicho arilo, **Het**, alquileno(C<sub>1-6</sub>)-**Het** y alquilen (C<sub>1-6</sub>)-arilo están sustituidos opcionalmente con (alquilo (C<sub>1-6</sub>))<sub>2</sub>, -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>) u -O-haloalquilo (C<sub>1-6</sub>); en la que **Het** se define como:



R<sup>7</sup>-F: En otra realización, R<sup>7</sup> es H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>,





- 5 **R<sup>7</sup>-G:** En otra realización, **R<sup>7</sup>** se selecciona de H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), alquil (C<sub>1-6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), -OH, -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -SH, -S-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -S-arilo, **S-Het** -SO<sub>2</sub>-arilo, SO<sub>2</sub>-**Het**, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo (C<sub>1-6</sub>))<sub>2</sub>, **Het**, arilo, alquilo (C<sub>1-6</sub>)-**Het** y alquil(C<sub>1-6</sub>)-arilo; en la que dicho alquilo, arilo, **Het**, cicloalquilo están opcionalmente sustituidos de 1 a 3 veces con alquilo (C<sub>1-6</sub>), halo, -O-**R<sup>21</sup>**, **Het**, oxo, -S-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -SO-alquilo (C<sub>1-6</sub>), SO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>); en la que **R<sup>21</sup>** es H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), **Het** opcionalmente sustituido con alquilo (C<sub>1-6</sub>), arilo, arilo opcionalmente sustituido con alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquilo (C<sub>1-6</sub>)-**Het**, alquilarilo (C<sub>1-6</sub>).

- 10 Todas y cada una de las definiciones individuales de **R7** tal como se exponen en el presente documento se pueden combinar con todas y cada una de las definiciones individuales de **Núcleo, c, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>**, como se expone en el presente documento.

- 15 Ejemplos de realizaciones subgenéricas preferidas de la presente invención se exponen en las tablas siguientes, en las que cada grupo sustituyente de cara realización se define de acuerdo con las definiciones expuestas anteriormente.

Tabla A:

Realización	Núcleo	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>
E-1	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -I	R <sup>4</sup> -G	R <sup>5</sup> -G	R <sup>7</sup> -F
E-2	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -I	R <sup>4</sup> -G	R <sup>5</sup> -G	R <sup>7</sup> -D
E-3	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -I	R <sup>4</sup> -D	R <sup>5</sup> -E	R <sup>7</sup> -F
E-4	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -I	R <sup>4</sup> -H	R <sup>5</sup> -G	R <sup>7</sup> -D
E-5	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -J	R <sup>4</sup> -G	R <sup>5</sup> -H	R <sup>7</sup> -F
E-6	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -J	R <sup>4</sup> -D	R <sup>5</sup> -D	R <sup>7</sup> -D
E-7	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -H	R <sup>4</sup> -H	R <sup>5</sup> -C	R <sup>7</sup> -F
E-8	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -H	R <sup>4</sup> -C	R <sup>5</sup> -G	R <sup>7</sup> -D
E-9	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -A	R <sup>3</sup> -C	R <sup>4</sup> -A	R <sup>5</sup> -A	R <sup>7</sup> -C
E-10	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -C	R <sup>3</sup> -H	R <sup>4</sup> -C	R <sup>5</sup> -E	R <sup>7</sup> -A
E-11	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -D	R <sup>3</sup> -G	R <sup>4</sup> -G	R <sup>5</sup> -G	R <sup>7</sup> -D
E-12	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -B	R <sup>3</sup> -A	R <sup>4</sup> -B	R <sup>5</sup> -B	R <sup>7</sup> -B
E-13	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -H	R <sup>4</sup> -F	R <sup>5</sup> -F	R <sup>7</sup> -F
E-14	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -B	R <sup>3</sup> -F	R <sup>4</sup> -D	R <sup>5</sup> -F	R <sup>7</sup> -E
E-15	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -D	R <sup>3</sup> -B	R <sup>4</sup> -H	R <sup>5</sup> -C	R <sup>7</sup> -F
E-16	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -I	R <sup>4</sup> -D	R <sup>5</sup> -A	R <sup>7</sup> -C
E-17	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -E	R <sup>3</sup> -D	R <sup>4</sup> -E	R <sup>5</sup> -D	R <sup>7</sup> -D
E-18	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -J	R <sup>4</sup> -G	R <sup>5</sup> -G	R <sup>7</sup> -E
E-19	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -E	R <sup>3</sup> -J	R <sup>4</sup> -H	R <sup>5</sup> -E	R <sup>7</sup> -A
E-20	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -J	R <sup>4</sup> -D	R <sup>5</sup> -G	R <sup>7</sup> -D
E-21	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -H	R <sup>4</sup> -D	R <sup>5</sup> -E	R <sup>7</sup> -F
E-22	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -H	R <sup>4</sup> -H	R <sup>5</sup> -E	R <sup>7</sup> -F
E-23	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -I	R <sup>4</sup> -H	R <sup>5</sup> -E	R <sup>7</sup> -F
E-24	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -H	R <sup>4</sup> -C	R <sup>5</sup> -G	R <sup>7</sup> -D
E-25	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -I	R <sup>4</sup> -C	R <sup>5</sup> -G	R <sup>7</sup> -D
E-26	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -I	R <sup>4</sup> -D	R <sup>5</sup> -G	R <sup>7</sup> -F
E-27	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -J	R <sup>4</sup> -D	R <sup>5</sup> -E	R <sup>7</sup> -F
E-28	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -H	R <sup>4</sup> -H	R <sup>5</sup> -E	R <sup>7</sup> -F
E-29	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -D	R <sup>3</sup> -G	R <sup>4</sup> -J	R <sup>5</sup> -G	R <sup>7</sup> -D
E-30	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -B	R <sup>3</sup> -A	R <sup>4</sup> -I	R <sup>5</sup> -B	R <sup>7</sup> -B
E-31	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -H	R <sup>4</sup> -J	R <sup>5</sup> -F	R <sup>7</sup> -F

ES 2 463 720 T3

E-32	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -B	R <sup>3</sup> -F	R <sup>4</sup> -I	R <sup>5</sup> -F	R'-E
E-33	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -D	R <sup>3</sup> -B	R <sup>4</sup> -I	R <sup>5</sup> -C	R'-F
E-34	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -I	R <sup>4</sup> -J	R <sup>5</sup> -A	R'-C
E-35	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -E	R <sup>3</sup> -D	R <sup>4</sup> -J	R <sup>5</sup> -D	R'-D
E-36	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -H	R <sup>4</sup> -I	R <sup>5</sup> -E	R'-F
E-37	Núcleo-A	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -I	R <sup>4</sup> -J	R <sup>5</sup> -G	R <sup>6</sup> -A
E-38	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -I	R <sup>4</sup> -J	R <sup>5</sup> -G	R <sup>6</sup> -A
E-39	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -I	R <sup>4</sup> -G	R <sup>5</sup> -E	R'-F
E-40	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -H	R <sup>4</sup> -G	R <sup>5</sup> -E	R'-F
E-41	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -I	R <sup>4</sup> -F	R <sup>5</sup> -E	R'-F
E-42	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -J	R <sup>4</sup> -G	R <sup>5</sup> -G	R <sup>6</sup> -D
E-43	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -J	R <sup>4</sup> -G	R <sup>5</sup> -F	R'-D
E-44	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -J	R <sup>4</sup> -D	R <sup>5</sup> -G	R'-D
E-45	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -J	R <sup>4</sup> -D	R <sup>5</sup> -F	R'-D
E-46	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -H	R <sup>4</sup> -D	R <sup>5</sup> -E	R'-F
E-47	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -H	R <sup>4</sup> -H	R <sup>5</sup> -E	R'-E
E-48	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -H	R <sup>4</sup> -H	R <sup>5</sup> -E	R'-F
E-49	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -H	R <sup>4</sup> -C	R <sup>5</sup> -G	R'-D
E-50	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -H	R <sup>4</sup> -C	R <sup>5</sup> -G	R'-E
E-51	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -I	R <sup>4</sup> -D	R <sup>5</sup> -G	R'-F
E-52	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -J	R <sup>4</sup> -D	R <sup>5</sup> -E	R'-F
E-53	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -H	R <sup>4</sup> -H	R <sup>5</sup> -E	R'-F
E-54	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -I	R <sup>4</sup> -G	R <sup>5</sup> -G	R'-F
E-55	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -I	R <sup>4</sup> -G	R <sup>5</sup> -G	R'-D
E-56	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -I	R <sup>4</sup> -G	R <sup>5</sup> -E	R'-F
E-57	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -J	R <sup>4</sup> -D	R <sup>5</sup> -E	R'-F
E-58	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -H	R <sup>4</sup> -H	R <sup>5</sup> -G	R'-D
E-59	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -H	R <sup>4</sup> -C	R <sup>5</sup> -G	R'-D
E-60	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -J	R <sup>4</sup> -G	R <sup>5</sup> -E	R'-D
E-61	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -J	R <sup>4</sup> -D	R <sup>5</sup> -E	R'-D
E-62	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -I	R <sup>4</sup> -H	R <sup>5</sup> -G	R'-F
E-63	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -J	R <sup>4</sup> -C	R <sup>5</sup> -G	R'-F
E-64	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -A	R <sup>3</sup> -C	R <sup>4</sup> -A	R <sup>5</sup> -A	R'-C
E-65	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -C	R <sup>3</sup> -H	R <sup>4</sup> -C	R <sup>5</sup> -E	R'-A
E-66	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -D	R <sup>3</sup> -G	R <sup>4</sup> -G	R <sup>5</sup> -G	R'-D
E-67	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -B	R <sup>3</sup> -A	R <sup>4</sup> -B	R <sup>5</sup> -B	R'-B
E-68	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -H	R <sup>4</sup> -F	R <sup>5</sup> -F	R'-F
E-69	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -B	R <sup>3</sup> -F	R <sup>4</sup> -D	R <sup>5</sup> -F	R'-E
E-70	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -D	R <sup>3</sup> -B	R <sup>4</sup> -H	R <sup>5</sup> -C	R'-F
E-71	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -I	R <sup>4</sup> -D	R <sup>5</sup> -A	R'-C
E-72	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -E	R <sup>3</sup> -D	R <sup>4</sup> -E	R <sup>5</sup> -D	R'-D
E-73	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -C	R <sup>3</sup> -I	R <sup>4</sup> -H	R <sup>5</sup> -C	R'-B
E-74	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -A	R <sup>3</sup> -E	R <sup>4</sup> -C	R <sup>5</sup> -E	R'-D
E-75	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -J	R <sup>4</sup> -G	R <sup>5</sup> -G	R'-E
E-76	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -E	R <sup>3</sup> -J	R <sup>4</sup> -H	R <sup>5</sup> -E	R'-A
E-77	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -D	R <sup>3</sup> -G	R <sup>4</sup> -J	R <sup>5</sup> -G	R'-D
E-78	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -B	R <sup>3</sup> -A	R <sup>4</sup> -I	R <sup>5</sup> -B	R'-B
E-79	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -H	R <sup>4</sup> -J	R <sup>5</sup> -F	R'-F
E-80	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -B	R <sup>3</sup> -F	R <sup>4</sup> -I	R <sup>5</sup> -F	R'-E
E-81	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -D	R <sup>3</sup> -B	R <sup>4</sup> -I	R <sup>5</sup> -C	R'-F
E-82	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -I	R <sup>4</sup> -J	R <sup>5</sup> -A	R'-C
E-83	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -E	R <sup>3</sup> -D	R <sup>4</sup> -J	R <sup>5</sup> -D	R'-D
E-84	Núcleo-B	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -H	R <sup>4</sup> -I	R <sup>5</sup> -E	R'-F

<b>E-85</b>	Núcleo-C	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -I	R <sup>4</sup> -G	R <sup>5</sup> -G	R'-F
<b>E-86</b>	Núcleo-C	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -I	R <sup>4</sup> -G	R <sup>5</sup> -G	R'-D
<b>E-87</b>	Núcleo-C	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -I	R <sup>4</sup> -D	R <sup>5</sup> -E	R'-F
<b>E-88</b>	Núcleo-C	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -I	R <sup>4</sup> -H	R <sup>5</sup> -G	R'-D
<b>E-89</b>	Núcleo-C	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -J	R <sup>4</sup> -G	R <sup>5</sup> -H	R'-F
<b>E-90</b>	Núcleo-C	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -J	R <sup>4</sup> -D	R <sup>5</sup> -D	R'-D
<b>E-91</b>	Núcleo-C	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -H	R <sup>4</sup> -H	R <sup>5</sup> -C	R'-F
<b>E-92</b>	Núcleo-C	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -H	R <sup>4</sup> -C	R <sup>5</sup> -G	R'-D
<b>E-93</b>	Núcleo-C	R <sup>2</sup> -A	R <sup>3</sup> -C	R <sup>4</sup> -A	R <sup>5</sup> -A	R'-C
<b>E-94</b>	Núcleo-C	R <sup>2</sup> -C	R <sup>3</sup> -H	R <sup>4</sup> -C	R <sup>5</sup> -E	R'-A
<b>E-95</b>	Núcleo-C	R <sup>2</sup> -D	R <sup>3</sup> -G	R <sup>4</sup> -G	R <sup>5</sup> -G	R'-D
<b>E-96</b>	Núcleo-C	R <sup>2</sup> -B	R <sup>3</sup> -A	R <sup>4</sup> -B	R <sup>5</sup> -B	R'-B
<b>E-97</b>	Núcleo-C	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -H	R <sup>4</sup> -F	R <sup>5</sup> -F	R'-F
<b>E-98</b>	Núcleo-C	R <sup>2</sup> -B	R <sup>3</sup> -F	R <sup>4</sup> -D	R <sup>5</sup> -F	R'-E
<b>E-99</b>	Núcleo-C	R <sup>2</sup> -D	R <sup>3</sup> -B	R <sup>4</sup> -H	R <sup>5</sup> -C	R'-F
<b>E-100</b>	Núcleo-C	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -I	R <sup>4</sup> -D	R <sup>5</sup> -A	R'-C
<b>E-101</b>	Núcleo-C	R <sup>2</sup> -E	R <sup>3</sup> -D	R <sup>4</sup> -E	R <sup>5</sup> -D	R'-D
<b>E-102</b>	Núcleo-C	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -J	R <sup>4</sup> -G	R <sup>5</sup> -G	R'-E
<b>E-103</b>	Núcleo-C	R <sup>2</sup> -E	R <sup>3</sup> -J	R <sup>4</sup> -H	R <sup>5</sup> -E	R'-A
<b>E-104</b>	Núcleo-C	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -J	R <sup>4</sup> -D	R <sup>5</sup> -G	R'-D
<b>E-105</b>	Núcleo-C	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -H	R <sup>4</sup> -D	R <sup>5</sup> -E	R'-F
<b>E-106</b>	Núcleo-C	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -H	R <sup>4</sup> -H	R <sup>5</sup> -E	R'-F
<b>E-107</b>	Núcleo-C	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -H	R <sup>4</sup> -H	R <sup>5</sup> -E	R'-E
<b>E-108</b>	Núcleo-C	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -H	R <sup>4</sup> -C	R <sup>5</sup> -G	R'-D
<b>E-109</b>	Núcleo-C	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -H	R <sup>4</sup> -C	R <sup>5</sup> -G	R'-E
<b>E-110</b>	Núcleo-C	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -I	R <sup>4</sup> -D	R <sup>5</sup> -G	R'-F
<b>E-111</b>	Núcleo-C	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -J	R <sup>4</sup> -D	R <sup>5</sup> -E	R'-F
<b>E-112</b>	Núcleo-C	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -H	R <sup>4</sup> -H	R <sup>5</sup> -E	R'-F
<b>E-113</b>	Núcleo-C	R <sup>2</sup> -D	R <sup>3</sup> -B	R <sup>4</sup> -I	R <sup>5</sup> -C	R'-F
<b>E-114</b>	Núcleo-C	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -I	R <sup>4</sup> -J	R <sup>5</sup> -A	R'-C
<b>E-115</b>	Núcleo-C	R <sup>2</sup> -E	R <sup>3</sup> -D	R <sup>4</sup> -J	R <sup>5</sup> -D	R'-D

Tabla B:

Realización	Núcleo	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
<b>E-116</b>	Núcleo-E	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -I	R <sup>4</sup> -G	R <sup>5</sup> -G	R <sup>6</sup> -E
<b>E-117</b>	Núcleo-E	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -I	R <sup>4</sup> -G	R <sup>5</sup> -G	R <sup>6</sup> -A
<b>E-118</b>	Núcleo-E	R <sup>2</sup> -D	R <sup>3</sup> -B	R <sup>4</sup> -I	R <sup>5</sup> -C	R <sup>6</sup> -F
<b>E-119</b>	Núcleo-E	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -I	R <sup>4</sup> -J	R <sup>5</sup> -G	R <sup>6</sup> -A
<b>E-120</b>	Núcleo-F	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -I	R <sup>4</sup> -D	R <sup>5</sup> -E	R <sup>6</sup> -B
<b>E-121</b>	Núcleo-F	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -I	R <sup>4</sup> -H	R <sup>5</sup> -G	R <sup>6</sup> -D
<b>E-122</b>	Núcleo-F	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -J	R <sup>4</sup> -G	R <sup>5</sup> -H	R <sup>6</sup> -D
<b>E-123</b>	Núcleo-F	R <sup>2</sup> -F	R <sup>3</sup> -J	R <sup>4</sup> -D	R <sup>5</sup> -D	R <sup>6</sup> -E
<b>E-124</b>	Núcleo-F	R <sup>2</sup> -D	R <sup>3</sup> -B	R <sup>4</sup> -I	R <sup>5</sup> -C	R <sup>6</sup> -F
<b>E-125</b>	Núcleo-F	R <sup>2</sup> -G	R <sup>3</sup> -I	R <sup>4</sup> -J	R <sup>5</sup> -G	R <sup>6</sup> -A

5 Ejemplos de los compuestos más preferidos de acuerdo con la presente invención son cada compuesto único enumerado en las siguientes Tablas 1 y 2.

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

Es bien bien en la técnica que la actividad biológica y farmacológica de un compuesto es sensible a la estereoquímica del compuesto. Por tanto, por ejemplo, los enantiómeros a menudo exhiben actividad biológica

sorprendentemente diferente, incluidas las diferencias en las propiedades farmacocinéticas, incluyendo metabolismo, unión a proteínas y similares, y propiedades farmacológicas, incluyendo el tipo de actividad mostrada, el grado de actividad, la toxicidad y similares. Por tanto, un experto en la técnica apreciará que un enantiómero puede ser más activo o puede exhibir efectos beneficiosos cuando está enriquecido con respecto al otro enantiómero o cuando está separado del otro enantiómero. Adicionalmente, un experto en la técnica sabría cómo separar, enriquecer o preparar de forma selectiva los enantiómeros de los compuestos de la presente invención a partir de la presente divulgación y de los conocimientos en la técnica.

La preparación de estereoisómeros puros, por ejemplo enantiómeros y diaestereómeros, o mezclas de un exceso enantiomérico (ee) deseado o pureza enantiomérica, se consigue mediante uno o más de los muchos procedimientos de (a) separación o resolución de enantiómeros o (b) síntesis enantioselectiva conocida por los expertos en la técnica, o una combinación de los mismos. Estos procedimientos de resolución generalmente dependen del reconocimiento quiral e incluyen, por ejemplo, cromatografía usando fases quirales estacionarias, formación de complejos hospedador-huésped enantioselectivos, resolución o síntesis usando auxiliares quirales, síntesis enantioselectiva, resolución cinética enzimática y no enzimática o cristalización enantioselectiva espontánea. Dichos procedimientos se divulgan generalmente en las *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (2ª Ed.), G. Subramanian (ed.), Wiley-VCH, 2000; T.E. Beesley y R.P.W. Scott, *Chiral Chromatography*, John Wiley & Sons, 1999; y Satinder Ahuja, *Chiral Separations by Chromatography*, Am. Chem. Soc., 2000, incorporados en el presente documento por referencia. Además, existen procedimientos igualmente conocidos para la cuantificación de un exceso enantiomérico o pureza, por ejemplo, CG, HPLC, CE o RMN, y asignación de configuración absoluta y conformación, por ejemplo CD. ORD, cristalografía de rayos X o RMN.

### Composición farmacéutica

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un mamífero que necesite tratamiento para la infección por VIH como composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos; y uno o más excipientes, adyuvantes o vehículos convencionales y no tóxicos farmacéuticamente aceptables. La formulación específica de la composición se determina mediante la solubilidad y la naturaleza química del compuesto, la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar. La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede administrar por vía oral o sistémica.

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

Para administración oral, el compuesto, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede formular en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable, incluyendo, entre otras, suspensiones y soluciones acuosas, cápsulas, polvos, jarabes, elixires o comprimidos. Para la administración sistémica, incluyendo, entre otras, administración mediante inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasnovial, intraesternal, intratecal e intralesional o técnicas de infusión, se prefiere usar una solución del compuesto, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en un vehículo acuoso estéril farmacéuticamente aceptable.

Los expertos en la técnica conocen bien los transportadores, adyuvantes, vehículos, vehículos y aditivos farmacéuticamente aceptables, así como los procedimientos de formulación de composiciones farmacéuticas para varios modos de administración, y se describen en textos farmacéuticos tales como Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª Edición, Lippincott Williams & Wilkins, 2005; e I.V. Allen, N.G. Popovich y H.C. Ansel, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 8ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2004, incorporados en el presente documento por referencia.

La dosis administrada variará en función de factores conocidos, incluyendo, entre otros, la actividad y las características farmacodinámicas del compuesto específico usado y su modo, momento y vía de administración; la edad, la dieta, el sexo, el peso corporal y el estado de salud general del receptor; la naturaleza y extensión de los síntomas; la gravedad y evolución de la infección; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; el efecto deseado; y el juicio del médico encargado del tratamiento. En general, el compuesto se administra, de la forma más deseable a un nivel de dosis que generalmente conseguirá resultados antiviralmente eficaces sin

provocar efectos secundarios dañinos ni perjudiciales.

Se puede esperar una dosis diaria del ingrediente activo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, siendo la dosis preferida de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg. Normalmente, la composición farmacéutica de la presente invención se administrará de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces al día o, como alternativa, como una infusión continua. Dicha administración puede usarse como terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales transportadores para producir una única forma de dosificación variará en función del huésped tratado y el modo de administración concreto. Una preparación típica contendrá de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 95 % del compuesto activo (p/p). Preferentemente, dichas preparaciones contienen de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 80 % del compuesto activo.

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

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

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

### Terapia de combinación

Se contempla una terapia de combinación en la que un compuesto de acuerdo con la invención, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con al menos un agente antiviral adicional. Los agentes adicionales se pueden combinar con compuestos de la presente invención para crear una única forma de dosificación. Como alternativa, estos agentes adicionales pueden administrarse por separado, a la vez o secuencialmente, como parte de una forma de dosificación múltiple.

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

Los agentes antivirales contemplados para usar en dicha terapia de combinación incluyen agentes (compuestos o sustancias biológicas) que son eficaces para inhibir la formación y/o la replicación de un virus en un mamífero, incluyendo, entre otros, agentes que interfieren en los mecanismos del huésped o del virus necesarios para la formación y/o replicación de un virus en un mamífero. Dichos agentes se pueden seleccionar de:

- INRI (inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa), incluyendo, entre otros, zidovudina (AZT), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), emtricitabina, abacavir succinato, elvicitabina, adefovir dipivoxil, lobucavir (BMS-180194) lidenosina (FddA) y tenofovir incluyendo la sal fumariato de tenofovir disoproxil y tenofovir disoproxil, COMBIVIR™ (contiene 3TC y AZT), TRIZIVIR™ (contiene abacavir, 3TC y AZT), TRUVADA™ (contiene tenofovir y emtricitabina), EPZICOM™ (contiene abacavir y 3TC);
- INNTR (inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa) incluyendo, entre otros, nevirapina, delaviradina, efavirenz, etravirina y rilpivirina;
- Inhibidores de la proteasa, incluyendo, entre otros, ritonavir, tipranavir, saquinavir, nelfinavir, indinavir, amprenavir, fosamprenavir, atazanavir, lopinavir, darunavir, lasinavir, brecanavir, VX-385 y TMC-114.
- Inhibidores de la entrada, incluyendo, entre otros
  - Antagonistas de CCR5 (incluyendo, entre otros, maraviroc, vicriviroc, INCB9471 y TAK-652),
  - Antagonistas de CXCR4 (incluyendo, entre otros, AMD-11070),
  - Inhibidores de la fusión (incluyendo, entre otros, enfuvirtida (T-20), TR1 - 1144 y TR1 - 999) y
  - otros (incluyendo, entre otros, BMS-488043);
- Inhibidores de la integrasa (incluyendo, entre otros, raltegravir (MK-0518), BMS-707035 y elvitegravir (GS 9137));
- Inhibidores de TAT;
- Inhibidores de la maduración, incluyendo, entre otros, berivimat (PA-457));
- Agentes inmunomoduladores (incluyendo, entre otros, levamisol); y
- Otros agentes antivirales, incluyendo hidroxiurea, ribavirina, IL-2, IL-12 y pensafusida.



Además, se puede usar un compuesto de acuerdo con la invención con al menos otro compuesto de acuerdo con la invención o con uno o más agentes antifúngicos o antibacterianos (incluyendo, entre otros, fluconazol).

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

Una realización adicional proporciona la composición farmacéutica de la presente invención en la que el uno o más agente antiviral comprenden al menos un INNTI.

10 De acuerdo con otra realización de la composición farmacéutica de la presente invención, el uno o más agente antiviral comprenden al menos un INTI.

De acuerdo con otra realización más de la composición farmacéutica de la presente invención, el uno o más agente antiviral comprenden al menos un inhibidor de la proteasa.

15 De acuerdo con otra realización más de la composición farmacéutica de la presente invención, el uno o más agente antiviral comprenden al menos un inhibidor de la entrada.

20 De acuerdo con otra realización adicional de la composición farmacéutica de la presente invención, el uno o más agente antiviral comprenden al menos un inhibidor de la integrasa.

25 Un compuesto de acuerdo con la presente invención también se puede usar como reactivo de laboratorio o agente de investigación. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede usar como control positivo para validar ensayos, incluyendo, entre otros, ensayos basados en células sustitutas y ensayos de replicación viral *in vitro* o *in vivo*.

30 Adicionalmente, un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede usar para tratar o prevenir la contaminación viral de materiales y por tanto reducir el riesgo de infección viral de laboratorio o personal médico o pacientes que entren en contacto con tales materiales (por ejemplo, sangre, tejidos, instrumental y prendas quirúrgicas, instrumental y prendas de laboratorio, y aparatos y materiales para la extracción de sangre).

#### **Derivados que comprenden un marcador detectable**

35 Otro aspecto de la invención proporciona un derivado de un compuesto de fórmula (I), comprendiendo el derivado un marcador detectable. Dicho marcador permite el reconocimiento directo o indirecto del derivado de forma que se pueda detectar, medir o cuantificar. El marcador detectable puede ser en sí mismo detectable, mensurable o cuantificable, o puede interaccionar con uno o más restos que comprendan ellos mismos uno o más marcadores detectables, de modo que la interacción entre ellos permite el derivado que se va a detectar, medir o cuantificar.

40 Dichos derivados se pueden usar como sondas para estudiar la replicación del VIH, incluyendo, entre otros, el estudio del mecanismo de acción de las proteínas virales y del huésped implicadas en la replicación del VIH, el estudio de los cambios conformacionales sufridos por dichas proteínas virales y del huésped en varias condiciones y el estudio de interacciones con entidades que se unen o, por el contrario, interaccionan con estas proteínas virales y del huésped. Los derivados de acuerdo con este aspecto de la invención se pueden usar en ensayos para identificar compuestos que interaccionan con las proteínas virales y del huésped, incluyendo los ensayos, entre otros, ensayos de desplazamiento que miden la extensión hasta la cual se desplaza el derivado con respecto a la interacción con las proteínas virales y del huésped. Un uso preferido de derivados de acuerdo con este aspecto de la invención está en los ensayos de desplazamiento para identificar inhibidores de la integrasa del VIH. Dichos derivados también se pueden usar para formar interacciones covalentes o no covalentes con las proteínas virales y del huésped o para identificar residuos de las proteínas virales y del huésped que interaccionen con los compuestos de la invención.

55 Los marcadores detectables contemplados para usar con derivados de los compuestos de la invención incluyen, entre otros, marcadores fluorescentes, marcadores quimioluminiscentes, cromóforos, anticuerpos, marcadores enzimáticos, isótopos radioactivos, indicadores de afinidad y grupos fotorreactivos.

60 Un marcador fluorescente es un marcador que brilla, emitiendo luz de una longitud de onda tras la absorción de luz de una longitud de onda diferente. Los marcadores fluorescentes incluyen, entre otros, fluoresceína, rojo Texas, aminometilcoumarina, pigmentos de rodamina incluyendo, entre otros, tetrametilrodamina (TAMRA), pigmentos Alexa, incluyendo, entre otros, Alexa Fluor® 555, pigmentos de cianina, incluyendo, entre otros, Cy3; moléculas fluorescentes basadas en la serie del europio o de lantánidos, y similares.

Un marcador quimioluminiscente es un marcador que puede sufrir una reacción química que produzca luz. Los marcadores quimioluminiscentes incluyen, entre otros, luminol, luciferina, lucigenina y similares.

65 Un cromóforo es un marcador que absorbe de forma selectiva determinadas longitudes de onda de luz visible al tiempo que transmite o refleja otras, de modo que hace que los compuestos que contienen el cromóforo aparezcan

coloreados. Los cromóforos incluyen, entre otros, pigmentos naturales y sintéticos.

Un anticuerpo es una proteína producida por el sistema inmunológico de un mamífero es un antígeno específico, que se une específicamente a dicho antígeno. Los anticuerpos contemplados para usar como marcadores detectables de acuerdo con la invención incluyen, entre otros, los anticuerpos contra los siguientes: colas de polihistidina, glutatión-S-transferasa (GST), hemaglutinina (HA), marcadores de epítipo FLAG<sup>®</sup>, marcador Myc, proteína de unión a la maltosa (MBP), proteína fluorescente verde (GFP) y similares.

Un marcador enzimático es una enzima cuya presencia se puede detectar por medio de un ensayo específico de la actividad catalítica de la enzima. Los marcadores enzimáticos contemplados para usar como marcadores detectables de acuerdo con la invención incluyen, entre otros, luciferasa, peroxidasa de rábano (HRP),  $\beta$ -galactosidasa y similares.

Un isótopo radioactivo es un isótopo de un átomo que produce radiación tras el deterioro radioactivo. Isótopos radiactivos incluyen, entre otros, <sup>14</sup>C, <sup>3</sup>H, <sup>31</sup>P, <sup>121</sup>I, <sup>125</sup>I y similares.

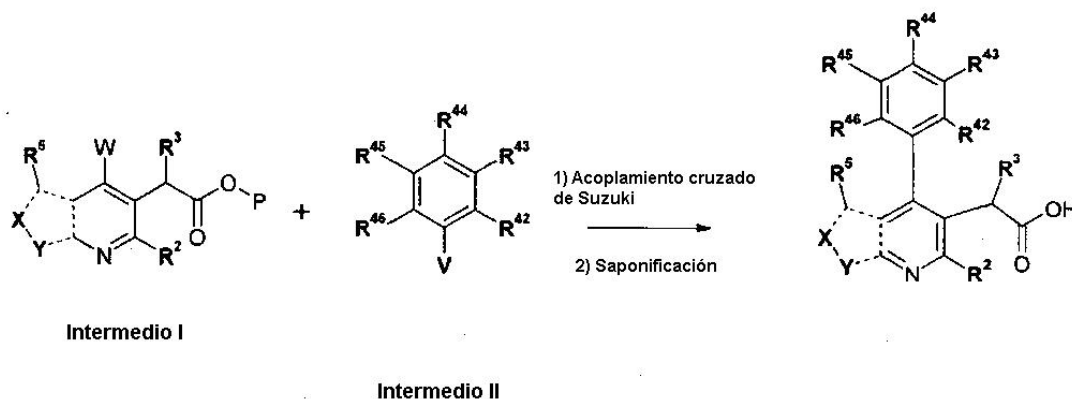
Un marcador de afinidad es un indicador que tiene una fuerte afinidad por otro resto, designado en el presente documento pareja de unión. Dicho marcador de afinidad se puede usar para formar un complejo con la pareja de unión de forma que el complejo pueda detectarse o separarse de forma selectiva de una mezcla. Los marcadores de afinidad incluyen, entre otros, biotina o un derivado de la misma, un polipéptido de histidina, una poliarginina, un resto de azúcar amilasa o un epítipo definido reconocible por un anticuerpo específico; epítipos adecuados incluyen, entre otros, glutatión-S-transferasa (GST), hemaglutinina (HA), marcadores de epítipo FLAG<sup>®</sup>, marcador Myc, proteína de unión a maltosa (MBP), proteína fluorescente verde (GFP) y similares.

Adicionalmente, los compuestos de la invención usados como sondas se pueden marcar con un grupo fotorreactivo que se transforma, tras su activación por luz, desde un grupo inerte a una especie reactiva, tal como un radical libre. Dicho grupo se puede usar para activar el derivado de forma que pueda formar un enlace covalente con uno o más residuos de una proteína viral o del huésped. Grupos fotorreactivos incluyen, entre otros, marcadores de fotoafinidad tales como grupos de benzofenona y azida.

### Metodología y síntesis

La síntesis de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención se consigue convenientemente tras el procedimiento general esquematizado en los siguientes esquemas, en los que X, Y, c, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son como se ha definido en el presente documento. Se proporcionan instrucciones adicionales a un experto en la técnica mediante los ejemplos específicos expuestos más adelante en el presente documento.

Esquema 1: Ensamblaje de los inhibidores



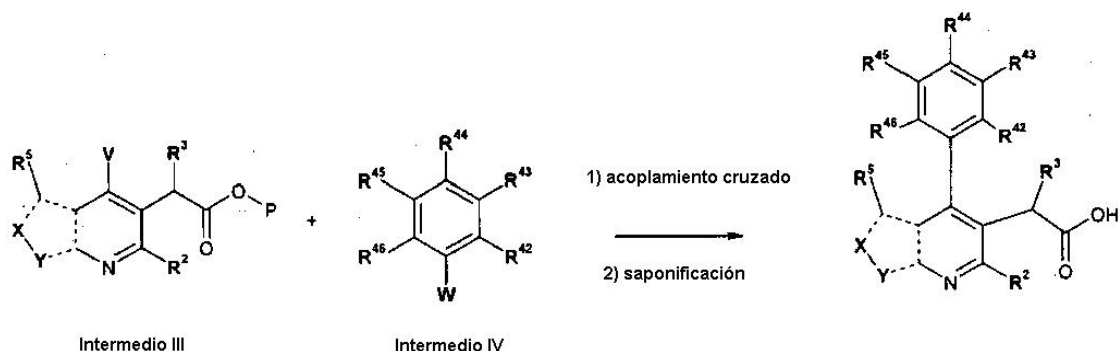
en el que R<sup>42</sup>, R<sup>43</sup>, R<sup>44</sup>, R<sup>45</sup> y R<sup>46</sup> puede ser sustituyentes en el resto fenilo (R<sup>42</sup> y R<sup>43</sup>), (R<sup>43</sup> y R<sup>44</sup>), (R<sup>44</sup> y R<sup>45</sup>) o (R<sup>45</sup> y R<sup>46</sup>) pueden estar unidos para formar un carbociclo o heterociclo, W es yodo, bromo, cloro o OTf, V es B(OH)<sub>2</sub> o ésteres de boronato tales como B(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y B(OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>O), I, SnR<sub>3</sub> en el que R es alquilo (C<sub>1-6</sub>), ZnX en el que X es halo y P es un grupo protector, tal como los grupos protectores de uso habitual para ácidos carboxílicos, incluyendo, entre otros, un éster de metilo o de etilo.

Los expertos en la técnica pueden contemplar varios procedimientos de acoplamiento entre el intermedio (I) (es decir, armazón de pirazolopiridina) y el intermedio II (es decir, sustituyente R<sup>4</sup>). Ejemplos, entre otros, acoplamiento cruzado de Suzuki entre el ácido borónico o el derivado de éster de boronato del intermedio II y el derivado de halo o triflato del intermedio I, acoplamiento cruzado de Ullmann catalizado con cobre entre los derivados de yodo de los

intermedios I y II, acoplamiento cruzado de Negishi entre el reactivo de arilcinc del intermedio II y el derivado de yodo o de triflato del intermedio I, y acoplamiento de Stille entre el reactivo de arilestaño del intermedio II y el derivado de bromo o yodo del intermedio I, como se ha mostrado anteriormente, pueden conducir, tras la saponificación, a los compuestos de la invención de fórmula (I).

5 Como alternativa, se pueden usar los mismos procedimientos de acoplamiento cruzado mediante intercambio de las parejas de acoplamiento, como se muestra más adelante. Para ejemplos, acoplamiento cruzado de tipo Suzuki, Negishi, and Stille entre ácido borónico o derivado de éster de boronato, el reactivo de arilcinc o el reactivo de arilestaño del intermedio de pirazolopiridina III y el derivado de yodo, bromo, cloro o triflato requerido del intermedio

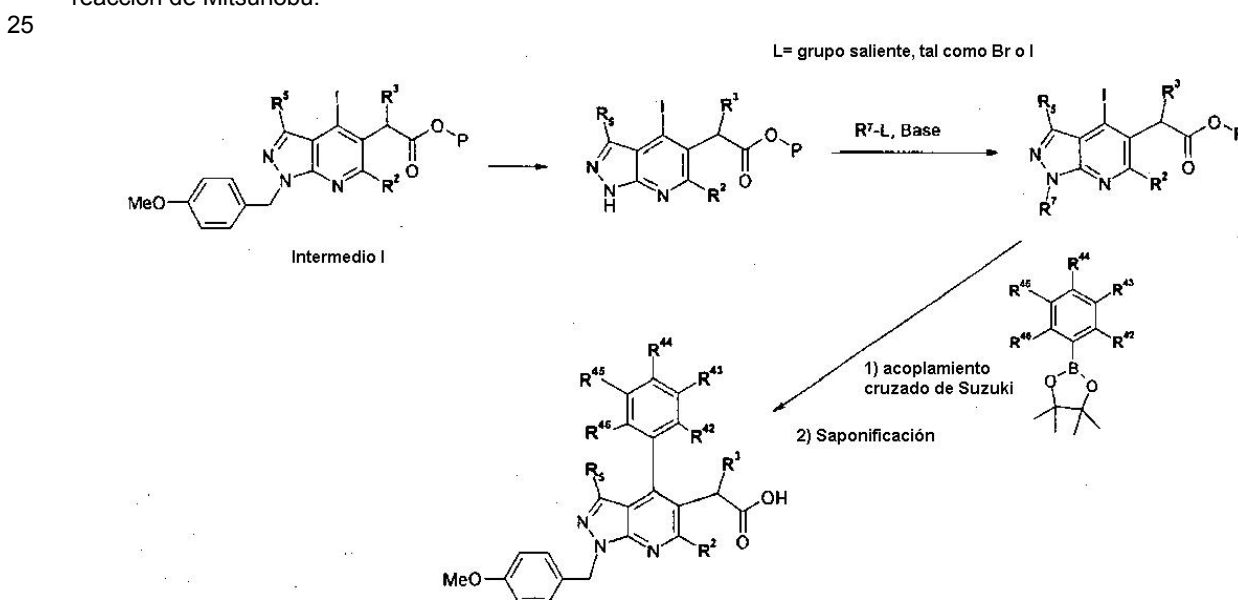
10 IV también pueden conducir, tras la saponificación, a los compuestos de fórmula (I).



15 en el que  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$ ,  $R^{45}$  and,  $R^{46}$  y  $P$  son como se ha definido anteriormente y  $W$  es yodo, bromo, cloro o OTf,  $V$  es  $B(OH)_2$  o  $C(CH_3)_2C(CH_3)_2O$ ,  $SnR_3$  en el que  $R$  es alquilo ( $C_{1-6}$ ) y  $ZnX$  en el que  $X$  es halo.

Los expertos en la técnica también pueden contemplar otros procedimientos de acoplamiento entre el intermedio I (es decir, el armazón de pirazolopiridina) y el intermedio II (es decir, el sustituyente  $R^4$ ). Adicionalmente, la modificación en  $R^7$  puede incorporarse fácilmente en el esquema sintético protegiendo simplemente el N7 con un grupo protector adecuad (p. ej., *para*-metoxibencilo, etc.) durante la síntesis del armazón I y la posterior eliminación del grupo protector para permitir el acoplamiento del N7 con un grupo alquilo, arilo o heteroarilo, estando todos

20 opcionalmente sustituidos; estos se pueden conseguir de numerosas formas, incluyendo, entre otras, alquilación usando un haluro de alquilo en condiciones básicas, adición de un resto alquilo o un resto de tipo bencílico usando la reacción de Mitsunobu.



Adicionalmente, se pueden contemplar modificaciones cadena abajo del producto, tal como conversión de una amina de tipo anilina en un sustituyente de cloro o bromo mediante reacción de Sandmeyer's o alquilación o deshalogenación mediante reducción.

30

## Ejemplos

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

Como es bien sabido para un experto en la técnica, las reacciones se realizan en una atmósfera inerte (incluyendo, entre otros, nitrógeno o argón) cuando sea necesario para proteger los componentes de la reacción del aire o la humedad. Las temperaturas se expresan en grados centígrados °C. Los porcentajes de la solución y las proporciones se expresan en una relación volumen/volumen, a menos que se indique lo contrario. La cromatografía ultrarrápida se lleva a cabo en gel de sílice (SiO<sub>2</sub>) de acuerdo con el procedimiento de W.C. Still et al., J. Org. Chem., (1978), 43, 2923. Los análisis de espectros de masas se registran usando espectrometría de masas por electropulverización.

Una serie de productos intermedios y finales se purificaron usando un aparato CombiFlash® Companion, se adquirieron en Teledyne Isco Inc, usando cartuchos de gel en sílice preempaquetados y EtOAc y hexanos como disolventes. Estos cartuchos están disponibles en Silicycle Inc (SilicaFlash, sílice de 40 - 63 micrómetros) o en Teledyne Isco (RediSep, sílice de 40 - 63 micrómetros). La HPLC preparativa se lleva a cabo en condiciones estándar usando una columna de fase inversa SunFire™ Prep C18 OBD de 5 µM, 19 x 50 mm y un gradiente lineal usando el 0,1 % de TFA/acetonitrilo y el 0,1 % de TFA/agua como disolventes. Los compuestos se aíslan como sales de TFA cuando es adecuado.

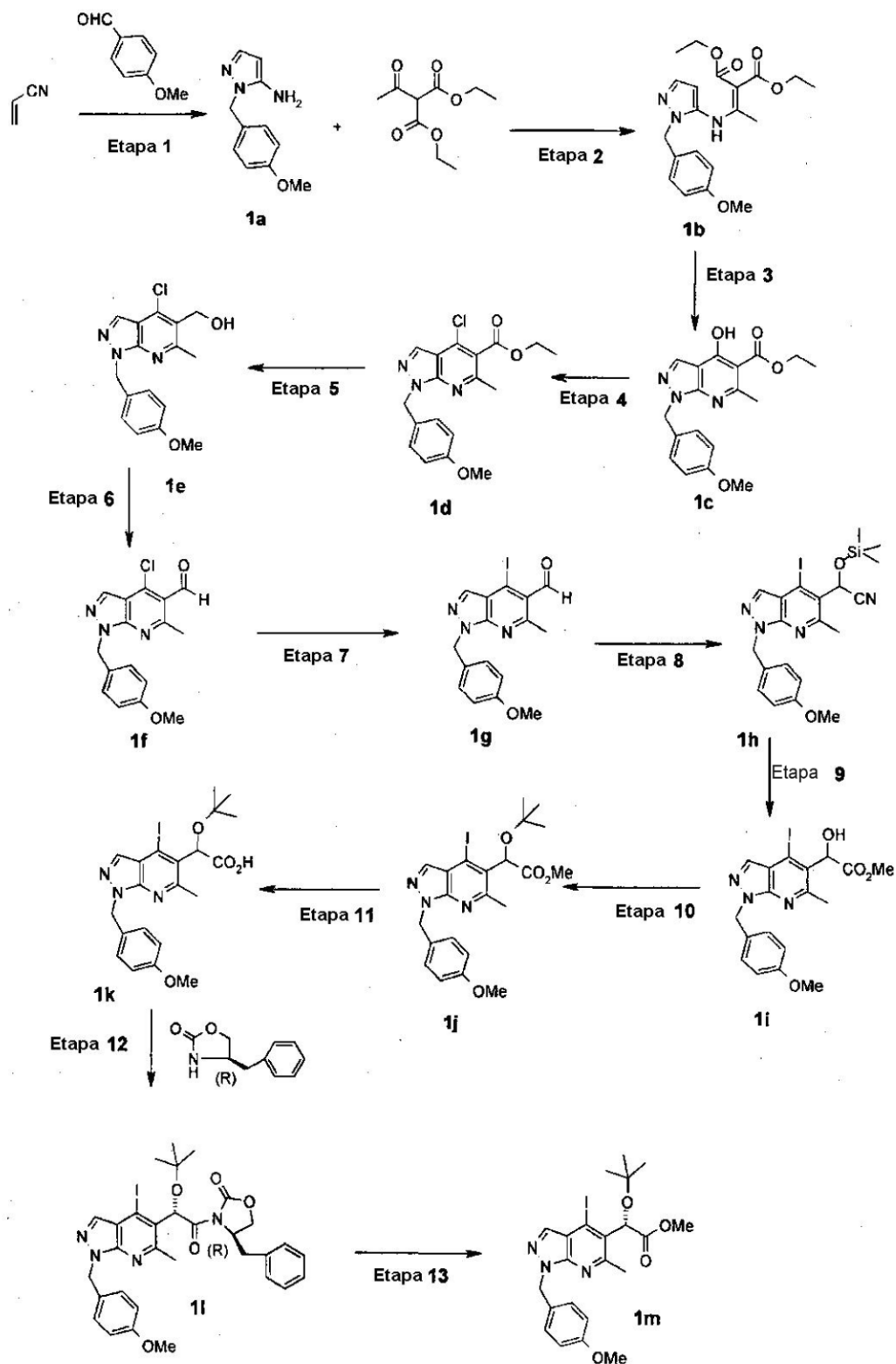
La HPLC analítica se lleva a cabo en condiciones estándar usando una columna de fase inversa Combiscreen ODS-AQ C18, YMC, 50 x 4,6 mm i.d., 5 µM, 120 A a 220 nM, elución con un gradiente lineal como se describe en la tabla siguiente (el disolvente A es 0,06 % de TFA en H<sub>2</sub>O; el disolvente B es 0,06 % de TFA en CH<sub>3</sub>CN):

Tiempo (min)	Flujo (ml/min)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)
0	3,0	95	5
0,5	3,0	95	5
6,0	3,0	50	50
10,5	3,5	0	100

Abreviaturas o símbolos usados en el presente documento incluyen:

- Ac: acetilo;
- AcOH: ácido acético;
- Ac<sub>2</sub>O: anhídrido acético;
- BOC o Boc: terc-butoxicarbonilo;
- Bu: butilo;
- DABCO: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
- DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno;
- DCE: dicloroetano;
- DEAD: azodicarboxilato de dietilo;
- DCM: diclorometano;
- DIAD: azodicarboxilato de diisopropilo;
- DIBAL: hidruro de diisobutil-aluminio;
- DME: 1,2-dimetoxietano;
- DMF: *N,N*-dimetilformamida;
- DMSO: Dimetilsulfóxido;
- Dppf: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno;
- CD: dicroísmo circular
- CE<sub>50</sub> concentración eficaz al 50 %;
- Eq.: equivalencia;
- Et: etilo;
- Et<sub>3</sub>N: trietilamina;
- Et<sub>2</sub>O: éter dietílico;
- EtOAc: acetato de etilo;
- EtOH: etanol;
- HPLC: cromatografía de líquidos de alto rendimiento;
- CI<sub>50</sub>: concentración inhibitoria al 50 %;
- <sup>i</sup>Pr o *i*-Pr: 1-metiletilo (*iso*-propilo);
- LiHMDS: hexametildisilazida de litio;
- Me: metilo;
- MeCN: acetonitrilo;
- MeOH: metanol;

- MDI: multiplicidad de infección;  
EM: espectrometría de masas (ES: electropulverización);  
n-BuONa: n-butóxido sódico  
5 n-BuOH: n-butanol;  
n-BuLi: n-butililitio;  
RMN: espectroscopia con resonancia magnética nuclear;  
ORD: dispersión rotatoria óptica;  
Ph: fenilo;  
PhMe: tolueno;  
10 PG: grupo protector;  
Pr: propilo;  
RPMI: Roswell Park Memorial Institute (medio de cultivo celular);  
TA: Temperatura ambiente (aproximadamente de 18 °C a 25 °C);  
MP: material de partida;  
15 *terc*-butilo o t-butilo: 1,1-dimetiletilo;  
Tf: trifluorometanosulfonilo;  
Tf<sub>2</sub>O: anhídrido trifluorometanosulfónico;  
TFA: ácido trifluoroacético;  
THF: Tetrahidrofurano;  
20 TLC: cromatografía en capa fina; y

**Ejemplo 1: Síntesis del armazón de pirazolopiridina 1m**5 Etapa 1:

A una solución agitada de acrilonitrilo (50,0 g, 0,94 mol) en THF seco (200 ml) enfriado a 0 °C, se añade hidrazina hidrato (49,5 g, 1,0 mol) durante un periodo de aproximadamente 20 minutos y la mezcla de reacción se agita a TA durante aproximadamente 2 horas. A la mezcla de reacción se añade p-anisaldehído (134,7 g, 0,99 mol) durante un periodo de aproximadamente 15 minutos y se agita durante aproximadamente 3 horas. Los volátiles se evaporan a

presión reducida, después la mezcla de reacción se diluye con *n*-BuOH (200 ml). Gota a gota se añade una solución de *n*-BuONa (90,1g, 0,94 mol) recién preparada en *n*-BuOH (470 ml) a 25 °C durante aproximadamente 20 minutos y después la mezcla se calienta hasta 120 °C durante aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta la TA y se inactiva añadiendo agua helada (2 l). El producto bruto se extrae con Et<sub>2</sub>O (2 x 1 l). La capa orgánica combinada se extrae con HCl 1N (2 x 1 l). El pH de la capa acuosa se ajusta hasta aproximadamente 14 con una solución de NaOH al 50 % y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 1 l). La capa orgánica combinada se lava con agua, salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a presión reducida. El producto bruto se tritura con éter de petróleo y la suspensión se filtra. El sólido amarillento claro obtenido se seca al vacío, dando el intermedio (115 g, rendimiento del 60 %), que se usa en la siguiente etapa sin purificar.

#### Etapa 2:

En una solución agitada de **1a** (15,0 g, 74 mmol) y acetilmalonato de dietilo (15,0 g, 74 mmol), en POCl<sub>3</sub> (110 ml) a 0 °C, se pasa una corriente de gas HCl seco por la solución durante un periodo de aproximadamente 15 minutos. La mezcla de reacción se calienta gradualmente hasta la TA, se agita durante aproximadamente 2 horas y después se calienta hasta 60 °C durante aproximadamente 4 horas. El POCl<sub>3</sub> se destila a presión reducida. La mezcla de reacción se inactiva con hielo y se extrae con EtOAc (3 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentran a presión reducida. El intermedio **1b** puro (9,0 g, rendimiento del 31,5 %) se aísla como un aceite amarillo mediante cromatografía ultrarrápida con éter de petróleo:EtOAc (85:15 v/v).

#### Etapa 3:

Una solución del compuesto **1b** (17,0 g, 44,10 mmol) en éter de difenilo (75 ml) se calienta hasta 240 °C y se agota durante aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta la TA y se diluye con hexanos (400 ml). El sólido que se separa se filtra, se lava con hexanos y se seca, dando **1c** como un sólido marrón claro (11,0 g, rendimiento del 70 %).

#### Etapa 4:

Una solución agitada del compuesto **1c** (26,2 g, 77,0 mmol) en POCl<sub>3</sub> (104 ml) se calienta hasta 80 °C durante aproximadamente 30 minutos. El POCl<sub>3</sub> se destila a presión reducida y el residuo se trata con agua fría helada. Después, el residuo se extrae con EtOAc (3 x 60 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporan a presión reducida. El intermedio **1d** puro se aísla como un aceite amarillo (24,3 g, rendimiento del 88 %) mediante cromatografía ultrarrápida con éter de petróleo:EtOAc (85:15 v/v).

#### Etapa 5:

A una suspensión agitada de LiAlH<sub>4</sub> (11,8 g, 0,32 mol) en THF (200 ml) a -78 °C en una atmósfera de Ar se añade una solución del compuesto **1d** (23,0 g, 64,10 mmol) en THF (50 ml) durante un periodo de aproximadamente 15 minutos. La mezcla se agita después durante aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción se calienta gradualmente hasta -25 °C y se agita durante aproximadamente 2 horas. La reacción se inactiva mediante la adición cuidadosa de sulfato sódico saturado, solución al 15 % de NaOH acuosa. Después, la reacción se diluye con EtOAc y se filtra. El sólido se lava 2 veces con EtOAc caliente. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporan a presión reducida. El producto bruto se purifica triturando con 2 % de EtOAc en hexanos, dando **1e** (14,5 g, rendimiento del 71 %) como un sólido blanco.

#### Etapa 6:

A una solución agitada del compuesto **1e** (14,5g, 45,6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) enfriado hasta 0 °C en atmósfera de Ar se añade peryodinano de Dess-Martin (29,0 g, 68,6 mmol). La mezcla de reacción se calienta gradualmente hasta la TA y se agita durante aproximadamente 16 horas. La reacción se inactiva añadiendo una solución de tiosulfato sódico acuosa saturada y se agita durante 30 minutos. Se separan las capas y la capa orgánica se lava con una solución de NaHCO<sub>3</sub> acuosa saturada, agua, salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora a presión reducida. El aldehído **1f** puro se aísla como un sólido blancuzco (12,0 g, rendimiento del 83 %) mediante cromatografía ultrarrápida con DCM:MeOH (99:1 v/v).

#### Etapa 7:

Una solución agitada del compuesto **1f** (25,0 g, 79,0 mmol) en Et<sub>2</sub>O (200 ml) se enfría hasta 0 °C y se purga durante aproximadamente 30 minutos con gas HCl seco, después se agita a TA durante aproximadamente 30 minutos adicionales. El disolvente se evapora y se seca completamente, dando la sal clorhidrato de **1f**. A la suspensión agitada de este intermedio en acetonitrilo seco (350 ml) se añade NaI seco (59,6 g, 0,40 mol, presecado al vacío a 120 °C durante aproximadamente 2 horas) y se calienta en Ar hasta 65 °C durante aproximadamente 16 horas. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad y se diluye con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

(3X100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso saturado, agua y salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporan a presión reducida, dando **1g** (30,0 g, rendimiento del 93 %) que se usa en la siguiente reacción sin purificación adicional.

5 Etapa 8:

A una solución agitada y enfriada (0°C) del compuesto **1g** (30,0 g, 73,7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (450 ml) se añade secuencialmente ZnI<sub>2</sub> sólido (23,5 g, 73,7 mmol) y cloruro de trimetilsililo (29,5 ml, 0,22 mol) en Ar. La mezcla de reacción se calienta gradualmente hasta la TA y se agita durante aproximadamente 1 hora. Después, la mezcla se diluye con agua helada y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 X 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan agua, salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentran a presión reducida, dando **1h** (40 g rendimiento del 100 %) que se usa como tal en la siguiente etapa sin purificar.

15 Etapa 9:

A una solución agitada y enfriada (0 °C) del compuesto **1h** (40,0 g, 79,0 mmol) en MeOH (640 ml) se añade, gota a gota, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (160 ml) durante un periodo de aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción se calienta gradualmente hasta la TA y después se calienta hasta 85 °C durante aproximadamente 5 horas. La mezcla de reacción se vierte en agua helada (3 veces el volumen de la mezcla de reacción) y el pH se ajusta hasta aproximadamente 7 mediante la adición cuidadosa de NaOH acuoso al 50 %. La mezcla se extrae con EtOAc (3 x 60 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y concentran a presión reducida. El intermedio **1i** puro se aísla como un semisólido amarillo claro (8,5 g, rendimiento del 23 %) después de cromatografía ultrarrápida con éter de petróleo:EtOAc (70:30 v/v).

25 Etapa 10:

A una solución agitada de **1i** (10,2 g, 22,0 mmol) en una mezcla de acetato de terc-butilo (280 ml, 2,08 mol) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (560 ml) a TA, se añade ácido preclórico (4 ml, 66,1 mmol) y se agita durante aproximadamente 5 horas. El pH de la mezcla de reacción se ajusta hasta aproximadamente 8 mediante adición cuidadosa de una solución de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se separa, se lava con agua, salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a presión reducida. El intermedio **1ji** puro se aísla como un semisólido verde claro (6,8 g, rendimiento del 60 %) después de cromatografía de columna ultrarrápida con éter de petróleo:EtOAc (85:15 v/v).

35 Etapa 11:

A una solución agitada del compuesto **1j** (6,8 g, 13,0 mmol) en una mezcla de THF (136 ml) y MeOH (68 ml) a 0 °C se añade una solución acuosa de NaOH (2,55 g, 63,7 mmol disuelto en 34 ml de H<sub>2</sub>O). La mezcla se calienta gradualmente hasta la TA y se agita durante aproximadamente 16 horas. La mezcla de reacción se concentra hasta ¼ de su volumen a presión reducida, se diluye con H<sub>2</sub>O y se extrae con Et<sub>2</sub>O. La capa acuosa se enfría hasta 0 °C y se acidifica hasta aproximadamente un pH de 3 con una solución de HCl 1 N y después se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se lavan agua, salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentran a presión reducida, dando **1k** (6,0 g rendimiento del 91 %) como un sólido blanco, que se usa en la siguiente etapa sin purificar.

45 Etapa 12:

A una solución agitada del compuesto **1k** (7,5 g, 14,7 mmol) y HBTU (14,5 g, 38,3 mmol) en THF seco (125 ml) a TA en atmósfera de Ar se añade diisopropiletilamina (15,8 ml, 88,70 mmol) y la mezcla de reacción se calienta hasta ~35 °C durante aproximadamente 5 horas. Esta mezcla de reacción se transfiere mediante una cánula a una mezcla agitada de NaH (dispersión en aceite al 60 %, 1,8 g, 44,1 mmol) y (R)-benciloxazolidinona (7,8 g, 44,1 mmol) en THF seco (100 ml) en atmósfera de Ar y se agita durante aproximadamente 30 min. La mezcla de reacción se inactiva mediante adición de agua helada y después se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporan a presión reducida. El producto bruto se combinó con el producto bruto de otro lote a partir de **1k** (6,2 g, 12,2 mmol) y se purificaron juntos mediante cromatografía de columna ultrarrápida con éter de petróleo:EtOAc (85:15 v/v), dando una mezcla de dos diaestereómeros (11,6 g, rendimiento del 64 %) como un sólido blanco. Los diaestereómeros se separaron (escala 1,5 g) mediante cromatografía en un instrumento CombiFlash® Companion usando un gradiente muy lento de THF:hexano en una columna de fase normal. Los productos se eluyen con THF:hexano en (20:80 v/v). El producto menos polar se identifica como el diaestereómero deseado **1l** (0,75 g, rendimiento del 50 %).

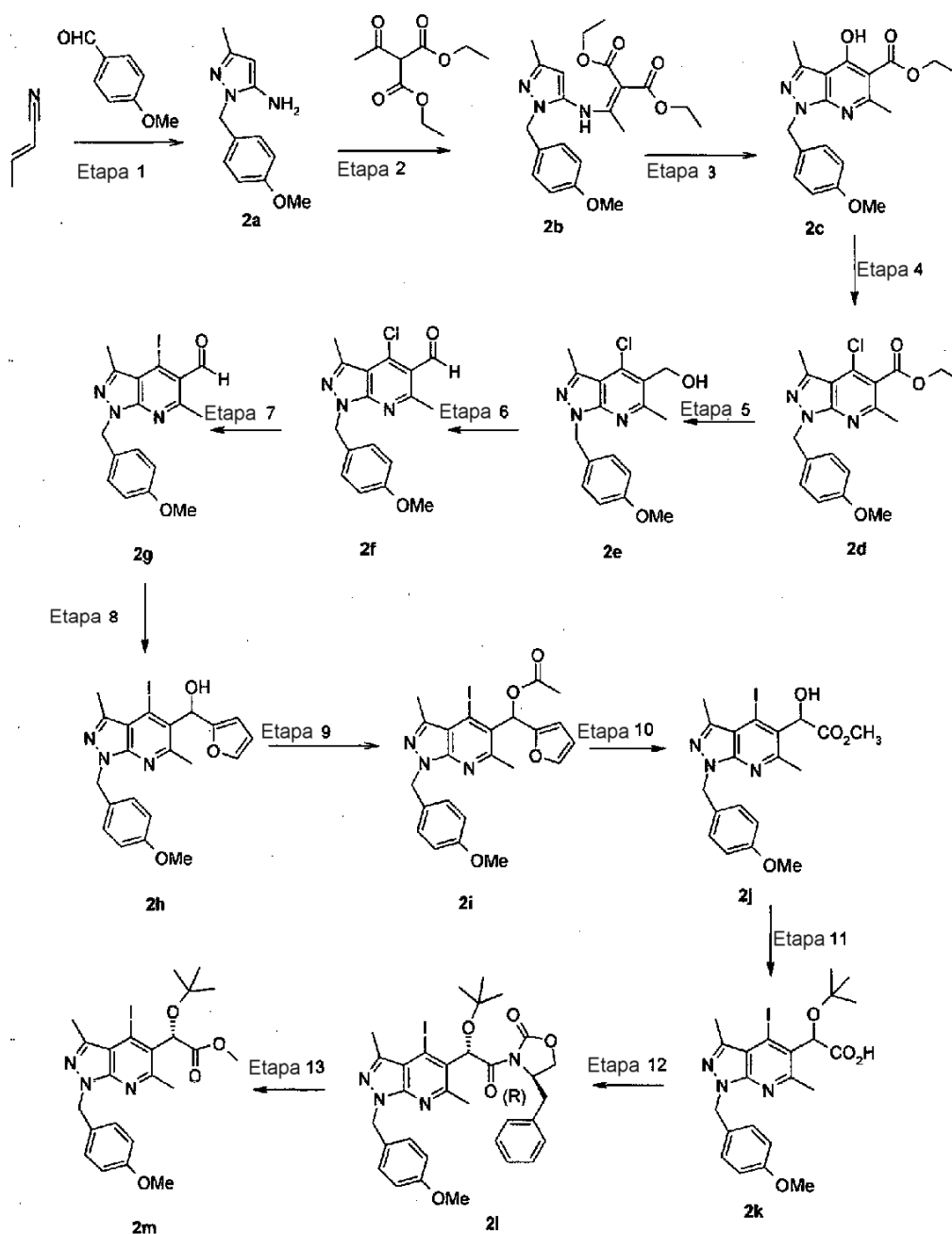
60 Etapa 13:

A una solución de **1l** (1,4 g, 2,10 mmol) en THF/H<sub>2</sub>O (16 mL) a 0 °C se añade una solución al 30 % de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (660 µl, 6,5 mmol) seguida de LiOH hidrato (90,4 mg, 2,10 mmol), se agita a 0 °C durante aproximadamente 2 horas. La reacción se inactiva a 0 °C con 10 % de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (2,5 ml) y se deja agita durante aproximadamente 5 min. El pH se ajusta hasta ~4 - 5 con HCl 1 N y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 ml). Las capas combinadas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se extraen



con NaOH 0,5 N (3 x 50 ml). La capa de agua se acidifica con 10 % de HCl y se extrae con EtOAc y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a presión reducida, dando el ácido bruto. El ácido se disuelve en MeOH/tolueno (2 ml/16 ml) y se añade (trimetilsilil)diazometano (2M en hexano, 2,1 ml, 4,3 mmol). La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 12 horas y la reacción se inactiva con AcOH, se agita durante aproximadamente 5 minutos y se concentra a presión reducida. El intermedio **1m** puro se aísla como un sólido blanco (0,91 g, rendimiento del 81 %) después de cromatografía de columna ultrarrápida con Hexanos:EtOAc (65:35 v/v).

### Ejemplo 2: Síntesis del armazón de pirazolopiridina **2m**



10

#### Etapa 1:

15 A una solución agitada de crotononitrilo (50 g, 0,745 mol) en THF seco (200 ml) se añade lentamente hidrazina hidrato (39,2 g, 0,782 mol) durante aproximadamente 20 minutos a 0 °C. Después, la reacción se mantiene a TA durante aproximadamente 2 horas. Lentamente se añade a la mezcla de reacción p-anisaldehído (106,5 g, 0,782 mol) durante aproximadamente 15 minutos y se mantiene durante aproximadamente 3 horas a TA. El THF se evapora, el producto bruto se diluye con 200 ml de n-BuOH y se añade n-BuONa (71,5 g, 0,745 mol) recién

preparado en *n*-BuOH (470 ml) a 25 °C durante un periodo de aproximadamente 20 minutos, y esta mezcla se calienta hasta 120 °C durante aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua (2 l) y se extrae con Et<sub>2</sub>O (2 x 1 l). La capa orgánica se separa y se trata con HCl 1N (2 x 1 l). La capa acuosa se separa y el pH se ajusta hasta aproximadamente 14 con una solución de NaOH al 50 %. El producto se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 1 l).

5 Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentran a presión reducida. El producto bruto se tritura con éter de petróleo y la suspensión se filtra, dando **2a** (105,3 g, rendimiento del 65 %) como un sólido amarillo claro.

#### Etapa 2:

10 Una mezcla agitada de **2a** (50,0 g, 0,23 mol) y acetilmalonato de dietilo (46,5 g, 0,23 mol) en POCl<sub>3</sub> (500 ml) se enfría hasta 0 °C. Después, el gas HCl se pasa a través de una mezcla preenfriada hasta obtener una solución transparente. La mezcla de reacción se agita a TA durante aproximadamente 2 horas y se calienta hasta 55 °C durante aproximadamente 4 horas. El POCl<sub>3</sub> se destila completamente, el producto bruto se disuelve en EtOAc, se  
15 inactiva con hielo cuidadosamente y se extrae con EtOAc (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentran a presión reducida. El producto **2b** puro (50,0 g, rendimiento del 54 %) se aísla como un aceite amarillo claro después de cromatografía ultrarrápida con éter de petróleo:EtOAc (80:20).

#### Etapa 3:

20 Una solución agitada de **2b** (50,0 g, 0,124 mol) en éter de difenilo (200 ml) se calienta hasta 220 °C durante aproximadamente 2 horas. El éter de difenilo se elimina y el compuesto se aísla filtrando a través de una columna de gel de sílice, eluyendo con hexanos, seguido de una mezcla de EtOAc:hexanos, dando **2c** (37,6, rendimiento del 85 %)  
25 %) como un sólido blanco.

#### Etapa 4:

30 Una solución agitada del compuesto **2c** (38,0 g, 0,11 mol) en POCl<sub>3</sub> (150 ml) se calienta hasta 90 °C durante aproximadamente 2 horas. El POCl<sub>3</sub> se destila a presión reducida. La masa bruta se inactiva con hielo y el producto se extrae con EtOAc (3 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporan a presión reducida. El producto **2d** puro (38,0 g, rendimiento del 95 %) se aísla como un líquido verdoso-amarillo después de cromatografía ultrarrápida con éter de petróleo:EtOAc (85:15).

#### Etapa 5:

35 A una suspensión agitada de hidruro de litio-aluminio (18,9 g, 0,51 mol) en THF (400 ml) a -78 °C se añade lentamente durante aproximadamente 15 minutos una solución de **2d** (38,0 g, 0,10 mol) en THF (100 ml) y se agita durante aproximadamente 3 horas. La reacción se deja calentar hasta -20 °C y se agita durante aproximadamente 2  
40 horas. La reacción se inactiva cuidadosamente con una solución saturada de sulfato sódico (20 ml), después se añade lentamente una solución al 15 % de NaOH. La mezcla resultante se diluye con EtOAc y se filtra a través de Celite®. El residuo se lava con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentran a presión reducida. El residuo se tritura con hexanos, dando **2e** (27 g, rendimiento del 80 %) como un sólido blanco.

#### Etapa 6:

45 Una solución agitada del compuesto **2e** (27,5 g, 83,1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml) se enfría y después se añade peryodinano de Dess-Martin (52,8 g, 0,124 mmol). La solución se agita a TA durante aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción se inactiva con una solución de tiosulfato sódico saturado y la capa orgánica se lava con una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 150 ml), agua, salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora a presión reducida. El producto **2f** puro (21,8 g, rendimiento del 80 %) se aísla como un sólido blanco después de cromatografía ultrarrápida con éter de petróleo:EtOAc (85:15).

#### Etapa 7:

55 A NaI seco (136,7 g, 0,91 mol) se añade una solución del compuesto **2f** (15 g, 45,6 mmol) en MeCN (300 ml), se enfría hasta 0 °C y después se añade cloruro de acetilo (9,7 ml, 0,14 mol). La reacción se mantiene a TA durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se inactiva con agua a 0 °C y se neutraliza con NaHCO<sub>3</sub> saturado. El producto bruto se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se lavan con una solución de tiosulfato sódico saturado, agua, salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporan a presión reducida, dando **2g** (18,2 g, rendimiento del 95 %).  
60

#### Etapa 8:

65 A una solución agitada de furano (1,03 ml, 14,2 mmol) recién destilado en THF (50 ml) se añade *n*-BuLi (1,2 M en

hexano) (12 ml, 14,2 mmol) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La mezcla agitada se deja calentar hasta  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se agita durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría de nuevo hasta  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , lentamente se añade **2g** (5,0 g, 11,9 mmol) en THF (25 ml). La mezcla de reacción se inactiva con una solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturada y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra. El producto **2h** puro (2,9 g, rendimiento del 50 %)

#### Etapa 9:

A una suspensión agitada de **2h** (2,5 g, 5,10 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) se añaden dimetilaminopiridina (0,15 g, 1,3 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,85 ml, 6,1 mmol) a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Esta mezcla se agita durante aproximadamente 10 minutos. A esta mezcla se añade anhídrido acético (0,58 ml, 6,1 mmol), después se agita a TA durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se inactiva con agua a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La capa orgánica se separa y se trata con HCl (1 N), se lava con agua, salmuera, se sea sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a presión reducida, dando **2i** (2,6 g, rendimiento del 95 %) como un sólido blancuzco. El producto se usa en la siguiente reacción sin purificar.

#### Etapa 10:

A una solución agitada de  $\text{NaIO}_4$  (14,5 g, 68,0 mmol) en una mezcla de MeCN,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CCl}_4$  (1,5:1:1) (200 ml), se añade  $\text{RuO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0,06 g, 0,45 mmol) y se agita durante aproximadamente 30 minutos a TA. La mezcla de reacción se enfría hasta  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añade lentamente una solución de **2i** (6 g, 11,3 mmol) en MeCN. La mezcla de reacción se inactiva con agua y después se añade EtOAc. La capa orgánica se separa y se concentra a presión reducida. El producto bruto se suspende en  $\text{Et}_2\text{O}$  y se trata con una solución de NaOH 1 N. La capa acuosa se separa y su pH se acidifica usando HCl 1N. El producto se extrae con EtOAc, se lava con agua, salmuera, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a presión reducida, dando el intermedio ácido (3,9 g, rendimiento del 74 %) como un sólido cristalino. A una solución agitada de este intermedio ácido (10 g, 21,4 mmol) e THF (100 ml) se añade exceso de diazometano en  $\text{Et}_2\text{O}$  a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Esta solución se agita después a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se inactiva con AcOH y se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lava con agua, salmuera, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a presión reducida. El éster de metilo intermedio **2j** puro (4,9 g, rendimiento del 48 %) se aísla como un sólido blanco después de cromatografía ultrarrápida con éter de petróleo:EtOAc (85:20).

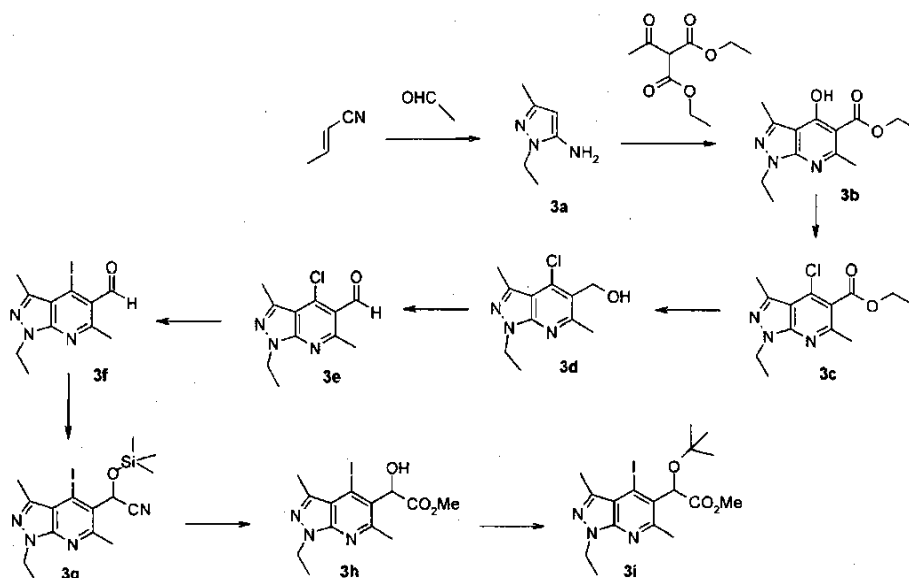
#### Etapa 11:

La conversión del alcohol libre **2j** en su correspondiente éter de t-butilo **2k** se consigue siguiendo el mismo protocolo que se ha descrito para la conversión del intermedio **1i** en **1j** del Ejemplo 1.

#### Etapa 12:

El aislamiento del enantiómero **2m** deseado se consigue usando el auxiliar quiral de Evan (es decir, la conversión de **2k** en el intermedio **21**) como se describe en el ejemplo 1 para el aislamiento de **1m** a partir de la mezcla de enantiómeros **1k**.

#### Ejemplo 3: Síntesis del armazón de pirazolopiridina **3i**

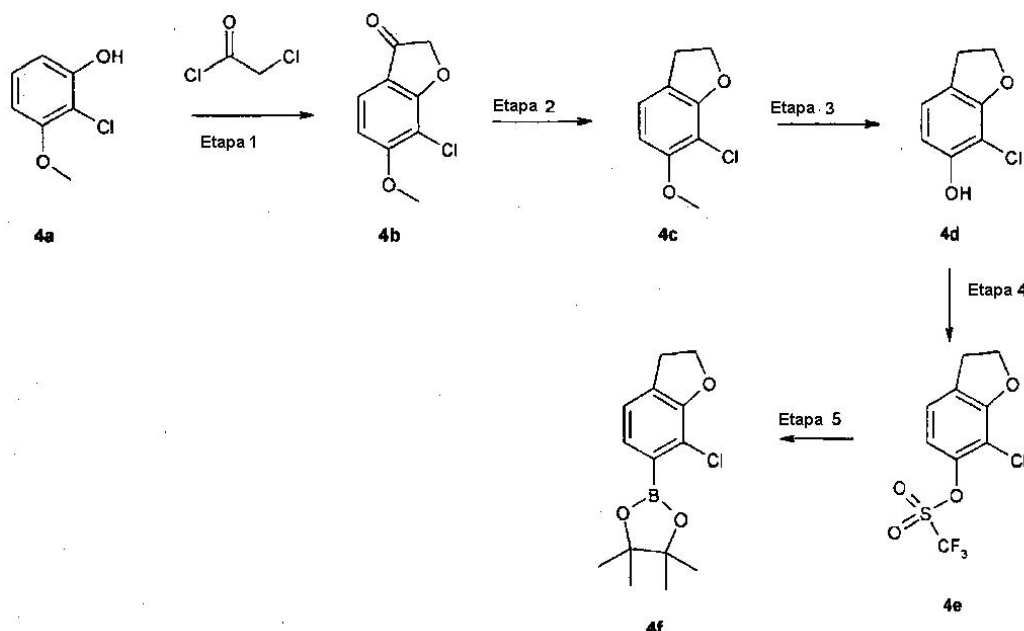


45

La síntesis del intermedio **3a** se consigue siguiendo los procedimientos descritos en la literatura Beyer, H. Zeitschrift fuer Chemie 1970, 10, 386). La conversión de **3a** en **3i** se consigue usando los mismos protocolos experimentales que los descritos en el ejemplo 1 para la conversión de **1a** en **1j**. Como será obvio para los expertos en la técnica, todos los intermedios del ejemplo 3 son análogos a los descritos en el ejemplo 1, etapas 1 – 9.

5

#### Ejemplo 4: Síntesis del fragmento boronato **4f**



#### 10 Etapa 1:

A una solución de **4a** (6 g, 37 mmol, 1 eq) en nitrobenzono (12 ml) se añade cloruro de cloroacetilo (4,6 ml, 57,5 mmol, 1,5 eq) seguido de la adición de  $\text{AlCl}_3$  (20,4 g, 152 mmol, 4 eq). A medida que se añade el  $\text{AlCl}_3$ , la mezcla se hace viscosa y se observa salida de gas. La mezcla melosa marrón resultante se deja en agitación a TA durante la noche. (Referencia: Y. Takeuchi et.al., Chem.Pharm.Bull. 1997, 45(12), 2011 - 2015.) La mezcla de reacción espesa se enfría y se añade agua helada muy cuidadosamente (exotérmica), unas gotas cada vez. Una vez que ha remitido la salida de gas y las burbujas, también se añade agua fría, seguido de EtOAc. La mezcla se agita durante aproximadamente 5 minutos y el producto se extrae con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (1x), se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se concentran, dando la clorocetona sin ciclar (24 g del producto bruto; contaminado con algo de nitrobenzono) como un sólido amarillo claro. Después, este intermedio se suspende en EtOH (100 ml), se añade NaOAc (20,4 g, 248 mmol, 6,5 eq) y la reacción se lleva a reflujo durante aproximadamente 40 minutos. El EtOH se evapora, el residuo se suspende en EtOAc (~300 ml) y se lava con 5 % de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2 x 200 ml) y la capa acuosa se acidifica después con HCl acuoso (1 N; pH = -5). Esta capa ácida se extrae con EtOAc (2 x 250 ml), se lava con salmuera (1x), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se concentra, dando el producto bruto. Este material se purifica mediante CombiFlash® Companion (120 g), dando el intermedio **4b** como un sólido amarillo (4,7 g).

#### Etapa 2:

La cetona **4b** (127 mg, 0,64 mmol) se disuelve en EtOH (2 ml) y se trata con hidrazina hidrato (500  $\mu\text{l}$ , 16 mmol). La mezcla se calienta hasta reflujo durante aproximadamente 45 minutos, antes de dejarlo enfriar hasta TA. El disolvente se elimina mediante evaporación y el residuo se disuelve en dietilenglicol (1 ml) antes de tratarlo con KOH (108 mg, 1,92 mmol, 3 eq) y después se calienta hasta 110 - 120 °C durante aproximadamente 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc y el pH se ajusta con HCl 1 N hasta un pH <4. La fase orgánica se separa, se lava con salmuera saturada, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtra y se concentra. El material bruto se purifica mediante CombiFlash® Companion (eluyente: 0 - 50 % de EtOAc/hexanos), dando el intermedio **4c** como un aceite amarillo (62 mg).

#### Etapa 3:

Una solución de **4c** (61 mg, 0,33 mmol) se enfría hasta -78 °C en DCM (2 ml) y después se trata con  $\text{BBr}_3$  (1 M en DCM, 825  $\mu\text{l}$ , 0,82 mmol, 2,5 eq). Después de ~15 min, se retira el baño y la reacción se deja que alcance la TA. La reacción se agita después durante aproximadamente 1,5 horas. La reacción se enfría hasta 0 °C antes de inactivar

mediante la cuidadosa adición gota a gota de agua. La mezcla se trata con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (hasta un pH de aproximadamente 8) y las fases se separan. La fase orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se concentra hasta sequedad. El producto se purifica mediante CombiFlash® Companion (0 - 50 % de EtOAc / hexanos), dando el intermedio **4d** como un aceite incoloro, que solidifica tras el reposo (40 mg, rendimiento del 71 %).

#### Etapa 4:

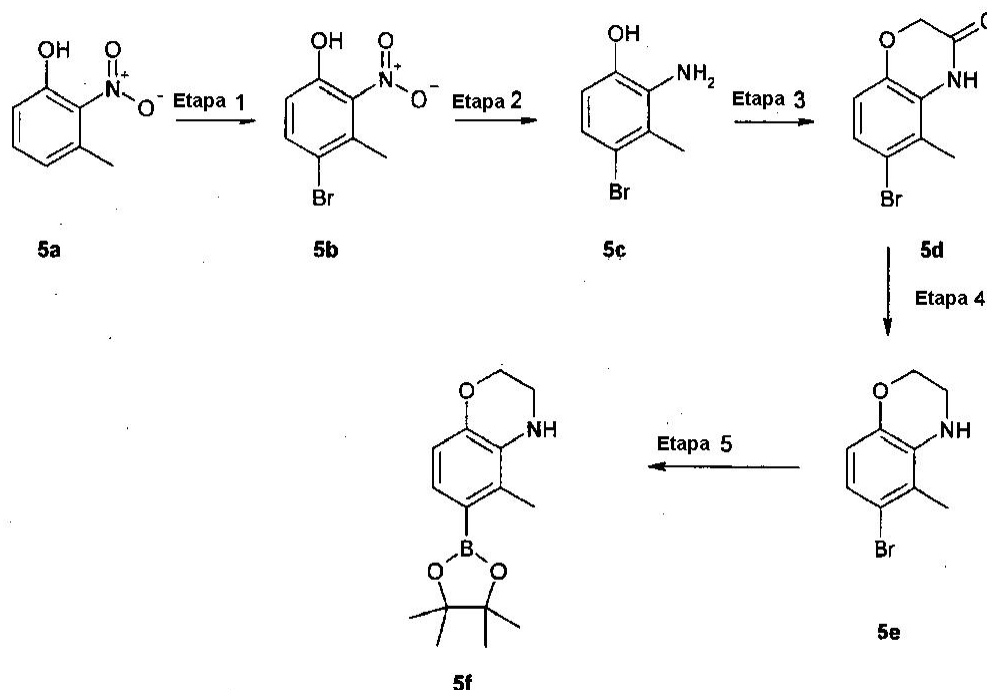
El fenol **4d** (40 mg, 0,23 mmol) se disuelve en DCM (2 ml), se enfría hasta 0 °C y se trata con piridina (95  $\mu\text{l}$ , 1,17 mmol, 5 eq), seguido de  $\text{Tf}_2\text{O}$  (44  $\mu\text{l}$ , 0,26 mmol, 1,1 eq). La reacción se deja agitar a esta temperatura durante aproximadamente 10 minutos antes de calentar hasta la TA durante un periodo de aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con DCM y la fase orgánica se lava con ácido cítrico al 10 % y después con salmuera. La fase orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidra, se filtra, se concentra y se purifica mediante CombiFlash® Companion (0 - 50 % EtOAc/ hexanos), dando **4e** como un aceite amarillo (67 mg, rendimiento del 94 %).

#### Etapa 5:

A una solución del triflato **4e** (66 mg, 0,22 mmol) en DMF (2 ml) se añadieron bispinacolatodiborano (72 mg, 0,28 mmol, 1,3 eq) y acetato potásico (64 mg, 0,65 mmol, 3 eq).

Esta solución se desgasifica (con burbujas en Ar) durante aproximadamente 10 minutos antes de añadir  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ , (27 mg, 0,03 mmol, 0,15 eq). La mezcla se desgasifica 5 minutos adicionales antes de calentar has 90 °C durante aproximadamente 16 horas. La mezcla se enfría hasta la TA y se diluye con EtOAc/agua. La fase orgánica se lava con salmuera saturada (3x), se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtra y se concentra. El material bruto se purifica mediante CombiFlash® Companion (0 - 70 % EtOAc en hexanos), dando el boronato **4f** como un sólido blanco (41 mg, rendimiento del 67 %).

#### Ejemplo 5: Síntesis del fragmento boronato **5f**



#### Etapa 1:

El nitrofenol **5a** (5,23 g, 34,1 mmol) se disuelve en ácido acético (20 ml) y la solución se enfría en un baño de hielo. Gota a gota se añade bromo (1,75 ml, 34,15 mmol, disuelto en 5 ml de ácido acético) con agitación. La mezcla se agita durante aproximadamente 1 hora a 0 °C antes de verter en agua helada (250 ml). La mezcla se extrae con EtOAc (2 X 100 ml) y después se lava con 5 % de  $\text{NaHCO}_3$  (2 X 50 ml) antes de secar sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtra y se concentra, dando el producto bruto deseado **5b** como un sólido naranja (8,2 g, rendimiento del 103 %). Este material se usa en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 2:

A una solución en etanol bien agitada (75 ml) de **5b** (8,1 g, 34,9 mmol) se añade SnCl<sub>2</sub> (20 g, 105 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se agita a reflujo durante aproximadamente 2,5 horas. Después de este periodo, la transformación es incompleta, por tanto se añade más SnCl<sub>2</sub> (2 g, 10 mmol). El reflujo se continua durante aproximadamente 1 hora antes de enfriar hasta la TA. La mezcla se vierte en 250 g de hielo y el pH se ajusta hasta aproximadamente 7,5 con NaHCO<sub>3</sub> al 5 acuoso. El producto se extrae con EtOAc (3 X 100 ml) antes de lavar con salmuera saturada (2 X 100 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra hasta sequedad, dando la anilina intermedia **5c** como un sólido gris (8,25 g, rendimiento del ~100 %; este material contenía algunos residuos de estaño, no obstante se usa como tal para la siguiente etapa).

Etapa 3:

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

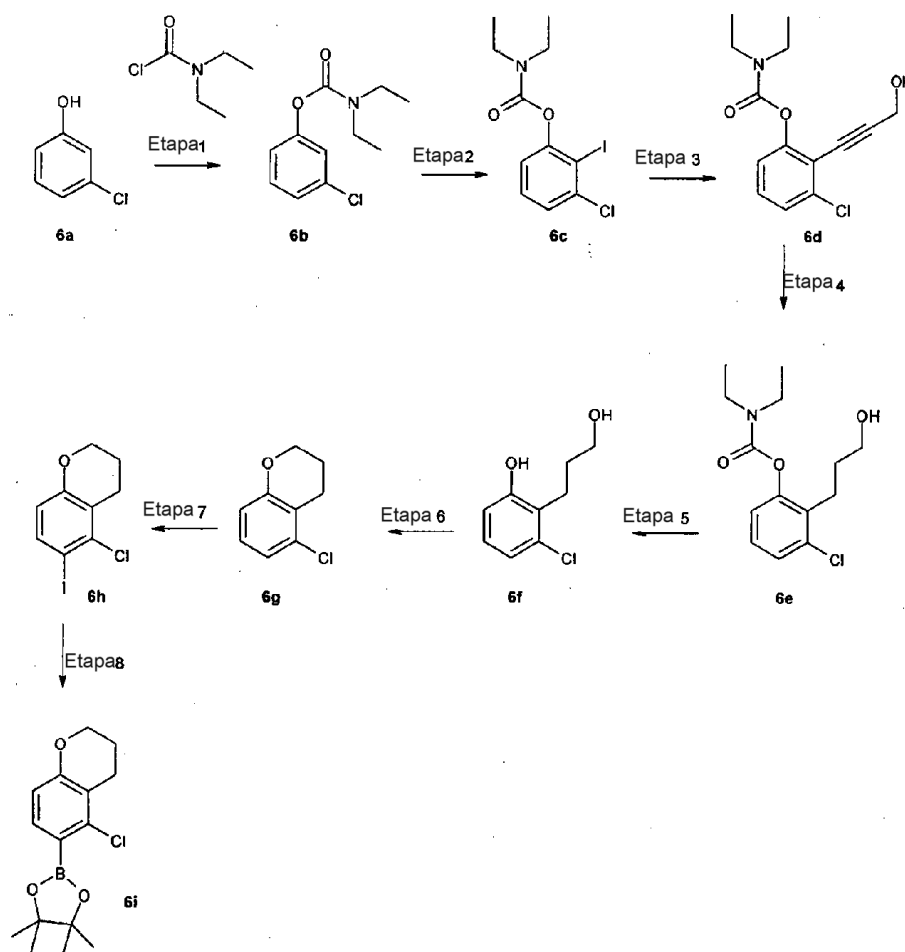
Etapa 4:

A una solución en THF helada (6 ml) de la amida cíclica **5d** (280 mg, 1,16 mmol) en nitrógeno se añade lentamente una solución de borano-THF (1M en THF, 1,74 ml, 1,74 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se deja calentar lentamente hasta la TA, después se agita a TA durante aproximadamente 1,5 horas y después se calienta suavemente hasta reflujo durante aproximadamente 1 hora para completar la conversión. La mezcla se enfría en un baño helado y cuidadosamente se inactiva con NaOH 1 M acuosa (4 ml) durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla de reacción se reparte entre EtOAc (150 ml) y agua (25 ml). La capa orgánica se lava con NaOH 1N (20 ml), NaCl acuoso saturado y, finalmente, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra, dando el producto bruto **5e** en un aceite ámbar (212 mg, rendimiento del 81 %). Este producto se usa como tal para la siguiente transformación.

Etapa 5:

Una solución en DMF bien agitada (15 ml) del bromuro de arilo **5e** (0,50 g, 2,19 mmol, 1 eq), acetato potásico (0,728 g, 7,67 mmol, 3,5 eq) y bis(pinacolato)diborano (0,83 g, 3,3 mmol, 1,5 eq) se desgasifica pasando burbujas de Ar a través de la solución durante aproximadamente 20 minutos. Se añade PdCl<sub>2</sub>(dppf)-DCM (320 mg, 0,44 mmol, 0,20 eq) y se continua la desgasificación durante aproximadamente 15 minutos. El sistema se sella (vaso con tapa de rosca de teflón) en Ar y se calienta hasta ~90 °C durante aproximadamente 5 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar hasta la TA, se diluye con EtOAc (150 ml), se lava con salmuera (3 x 100 ml) y agua (2 x 100 ml), se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra hasta sequedad. El residuo se purifica mediante CombiFlash® Companion (EtOAc/hexanos), dando el boronato **5f** deseado (389 mg, rendimiento del 65 %) como un sólido céreo amarillento.

45

**Ejemplo 6:** Síntesis del fragmento boronato **6i****5 Etapa 1:**

A una solución bien agitada de hidruro sódico (60 %, 7,78 g, 194 mmol) se añade una suspensión bien agitada de **6a** (12,5 g, 97,2 mmol) en THF (100 ml). Después de agitar, la mezcla de reacción durante aproximadamente 1 hora, se añade cloruro de N,N-dietilcarbamóilo (24,64 ml, 194 mmol) a TA. Después de agitar la reacción durante la noche, la mezcla de reacción se inactiva con agua (100 ml), se extrae 3 X 50 ml con EtOAc, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora a presión reducida para obtener **6b** (33 g, rendimiento del 75 %) con una pureza elevada.

**Etapa 2:**

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

**Etapa 3:**

25 El yodocarbamato **6c** (10 g, 28 mmol), alcohol propargílico (,3 ml, 56 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3,27 g, 2,83 mmol) y yoduro de cobre (1,08 g, 5,66 mmol) se combinan en diisopropilamina (39 ml, 39 mmol) en un tubo sellado en Ar y se calienta a 100 °C. Después de aproximadamente 1 hora, la reacción se enfría hasta la TA y se vierte en EtOAc (100 ml) y esta mezcla se extrae con 10 % de HCl (2 x 100 ml). La capa orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra hasta sequedad. El producto bruto se purifica mediante CombiFlash® Companion para obtener el alcohol **6d** (3,65 g, rendimiento del 46 %).

Etapa 4:

La alquina **6d** (3,63 g, 12,9 mmol) se disuelve en EtOH (81 ml) y se trata con Rh-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5 % peso/peso, 3,45 g, 1,68 mmol). El matraz se evacua y se carga con 1 atmósfera de H<sub>2</sub> (globo) y la reacción se agita durante la noche a TA.  
5 La mezcla de reacción se filtra a través de Celite® (lavado con EtOAc) y el filtrado se concentra a presión reducida.

El residuo se purifica después mediante CombiFlash® Companion para obtener el alcohol **6e** (3,7 g, rendimiento del 71 %).

10 Etapa 5:

A una solución del carbamato **6e** (2,63 g, 9,20 mmol) en EtOH (93 ml) se añade NaOH sólido (920 mg, 23 mmol) y la mezcla se calienta hasta reflujo y se agita durante la noche. La mezcla se enfría después hasta la TA y el disolvente orgánico se elimina a presión reducida. Se añade agua (100 ml) y la mezcla se extrae con Et<sub>2</sub>O (3 x 100 ml), se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a presión reducida para obtener fenol (869 mg, rendimiento del 51 %).  
15

Etapa 6:

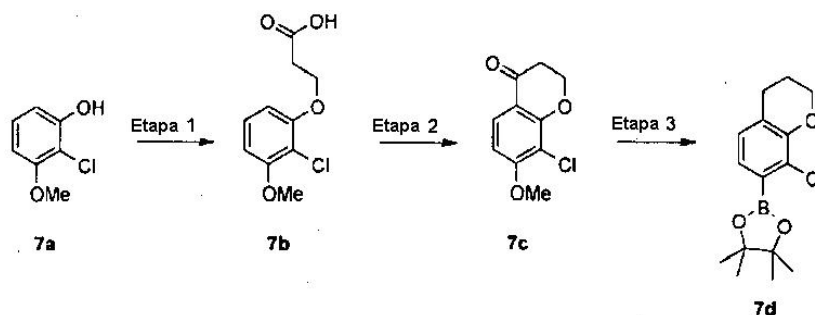
A una solución de fenol **6f** (869 g, 4,66 mmol) y PPh<sub>3</sub> (1,59 g, 6,053 mmol) en THF (65 ml) se añade, gota a gota, diaetilazoicarbocilato (953 µl, 6,05 mmol) y la reacción se agita a TA. Después de aproximadamente 4 horas, la mezcla de reacción se evapora a presión reducida. El residuo se purifica después mediante CombiFlash® Companion para obtener el cromano intermedio **6g** (387 mg, rendimiento del 49 %),  
20

25 Etapa 7:

A una solución de cromano **6g** (387 mg, 2,29 mmol) y AgNO<sub>3</sub> (429 mg, 2,52 mmol) en MeOH (23 ml) se añade yodo (583 mg, 2,295 mmol). Después de 20 minutos se añade una solución 0,5 M de tiosulfato sódico (10 ml) y la fase acuosa se extrae con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, después se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se evaporan para obtener yoduro de arilo **6h** (647 mg, rendimiento del 96 %).  
30

Etapa 8:

Una solución del yodo intermedio **6h** (647 mg, 2,20 mmol), bis(pinocolato)diborano (0,725 g, 2,86 mmol) y acetato potásico (0,626 g, 6,59 mmol) en DMF (17 ml) se desgasifica con Ar durante aproximadamente 10 minutos. Después se añade el complejo PdCl<sub>2</sub>(dppf)-DCM (179 mg, 0,22 mmol) y la mezcla se desgasifica con Ar durante aproximadamente otros 5 minutos. La reacción se calienta después hasta 95 °C en un tubo sellable y se agita durante la noche. La reacción se enfría hasta la TA y se añade EtOAc (100 ml). La solución se lava con salmuera (3 x 150 ml), agua (1 x 150 ml), se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se purifica mediante CombiFlash® Companion, dando éster de boronato **6i** (260 mg, rendimiento del 40 %).  
35  
40

**Ejemplo 7: Síntesis del fragmento boronato 7d**45 Etapa 1:

Una solución de fenol **7a** (0,91 g, 5,74 mmol) en DMF seco (1 ml) se añade gota a gota una suspensión de NaH (60 % en aceite, 0,60 g, 15 mmol) en DMF seco (1 ml) enfriada hasta 10 - 15 °C (baño de agua fría) y la mezcla se agita durante aproximadamente 20 minutos. Esto tiene como resultado una mezcla blanca espesa espumosa. Después, gota a gota, se añade una solución de ácido 3-bromopropiónico (1,1 g, 6,9 mmol) en DMF seco (0,5 ml) y la reacción se agita a TA durante la noche. Después de aproximadamente 16 horas, se añade metanol (1,2 ml) para ayudar a romper la mezcla de reacción pastosa y espesa que después se añade para diluir HCl (~12 ml HCl 1 N en 100 ml de agua) y se extrae con EtOAc (80 ml; el pH de la fase acuosa se ajusta hasta pH <3). La capa orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora, dando **7b** como un material sólido blanco, se contamina con algo de SM sin reaccionar (1,29 g del material bruto). Este material se usa en la siguiente etapa sin purificar.  
50  
55

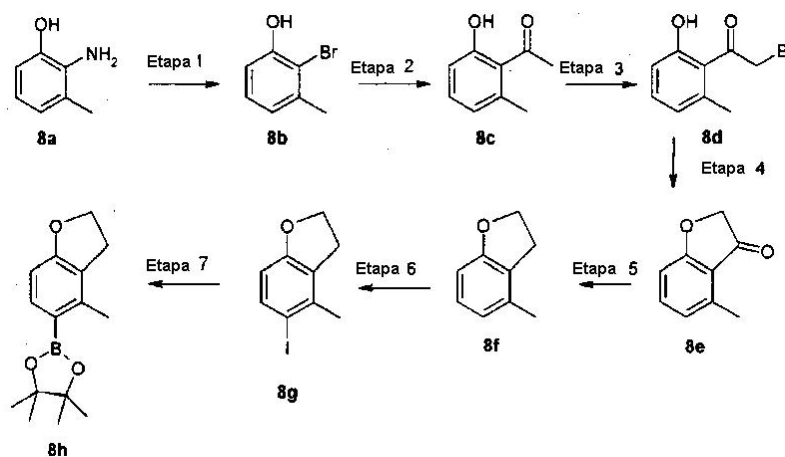


Etapa 2:

El compuesto **7b** bruto (1,53 g, 6,63 mmol) se combina con ácido polifosfórico (aproximadamente 7 g) y se calienta hasta 75 °C, dando una solución de color rojo cereza. Durante el tiempo de reacción, la mezcla de reacción se hace viscosa y la agitación se dificulta. Después de aproximadamente 4 horas, lentamente se añaden hielo y agua con agitación rápida, dando una suspensión espesa. Esta mezcla se transfiere a un embudo separador en el que el producto se extrae con EtOAc (100 ml) y se lava con agua (100 ml), NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 100 ml) y salmuera (75 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evapora, dando un sólido violeta pegajoso que se usa como tal (compuesto **7c**, 1,29 g bruto).

Etapa 3:

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

**Ejemplo 8: Síntesis del fragmento boronato 8h**Etapa 1 (Reacción de Sandmeyer)

El -Amino-*m*-cresol **8a** (5,7 g, 46,3 mmol) se disuelve en H<sub>2</sub>O (30 ml) y 1,4-dioxano (15 ml). La mezcla se calienta hasta reflujo y después se añade, gota a gota, HBr (48 %, 17 ml, 0,31 mol) durante un periodo de aproximadamente 20 minutos. El reflujo se mantiene durante aproximadamente 15 minutos adicionales una vez completada la adición. La reacción se enfría hasta 0 °C y se añade NaNO<sub>2</sub> en H<sub>2</sub>O (20 ml) durante un periodo de aproximadamente 30 minutos. La agitación continúa durante aproximadamente 15 minutos a 0 °C, después la mezcla se transfiere de una vez a una mezcla de agitación de Cu(I)Br (7,64 g, 53,2 mmol, 1,15 eq) en H<sub>2</sub>O (20 ml) y HBr (48 %, 17 ml, 0,31 mol) a 0 °C (protegida de la luz). La reacción se agita durante aproximadamente 15 minutos a 0 °C, se calienta hasta 60 °C, se agita durante 15 minutos adicionales, se enfría hasta la TA y después se agita durante la noche. La mezcla de reacción se transfiere después a un embudo de separación y se extrae con EtOAc (3x). Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y se concentran sobre sílice, dando una mezcla que se purifica usando CombiFlash® Companion (20 % EtOAc/hexanos), dando el bromuro deseado **8b** (1,46 g, rendimiento del 17 %) como un aceite rojo-marrón.

Etapa 2:

A una solución del bromuro **8b** (1,36 g; 7,27 mmol; 1,0 eq) y (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (766 mg, 1,09 mmol, 15 mol %) en DMF (12 ml), se añade 1-etoxivinil-tri-*n*-butilestaño (2,7 ml, 8,0 mmol, 1,1 eq). La mezcla se tapa y se calienta en un microondas a 160 °C durante 15 minutos. El análisis HPLC y CL-EM indica una conversión de aproximadamente el 70 %. Se añaden más de 1-etoxivinil-tri-*n*-butilestaño (2,7 ml; 8,0 mmol, 1,1 eq) y catalizador (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (380 mg, 0,05 mol %) y la solución se somete de nuevo a las mismas condiciones del microondas. La reacción se inactiva con HCl 6N (1,5 ml) y se agita a TA durante aproximadamente 1 hora para efectuar la hidrólisis del intermedio. La mezcla se vierte en EtOAc (150 ml), se lava con salmuera (3x), se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra sobre sílice, dando la mezcla que se purifica usando CombiFlash® Companion, dando la cetona **8c** deseada (947 mg, rendimiento del 87 %) como un aceite naranja.

Etapa 3:

La metilcetona **8c** (1,02 g, 6,8 mmol) se disuelve en EtOH (15 ml) y CHCl<sub>3</sub> (15 ml) antes de tratar con Cu(II)Br<sub>2</sub> (3,03 g, 13,6 mmol, 2 eq). La mezcla se calienta hasta reflujo durante aproximadamente 16 horas. La mezcla se enfría hasta la TA, el producto se filtra y se lava con EtOAc (1x). La solución se concentra sobre sílice, dando la mezcla que se purifica usando CombiFlash® Companion (10 % EtOAc/hexanos), dando la α-bromocetona **8d** (710 mg, rendimiento del 46 %) como un aceite naranja. Este material crudo se usa en la siguiente etapa sin purificar.

Etapa 4:

A una solución de la bromocetona **8d** (710 mg, 3,1 mmol) en DMF anhidro (12 ml) se añade KF (400 mg, 6,95 mmol, 2,2 eq). La reacción se agita a TA durante aproximadamente 16 horas. La mezcla se suspende en EtOAc (150 ml), se lava con salmuera (3x), se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra sobre sílice, dando la mezcla que se purifica usando CombiFlash® Companion (20 % EtOAc/hexanos), dando la cetona **8e** cíclica (280 mg, rendimiento del 61 %) como un sólido naranja claro.

Etapa 5:

*Procedimiento de preactivación con polvo de Zn:* En un matraz de fondo redondo se introduce polvo de cinc (20 g, 350 de malla) y se añade HCl 1 N (50 ml). Esta suspensión se somete a ultrasonidos durante aproximadamente 1 minuto antes de decantar el líquido. Este procedimiento se repite durante un segundo tiempo tras lo cual el sólido se lava con EtOH (2x), Et<sub>2</sub>O (2x) y se seca en alto vacío. A una solución de la cetona **8e** (280 mg, 1,89 mmol) en AcOH (10 ml) y se añade polvo de Zn preactivado (1,24 g, 18,9 mmol, 10 eq). Después, la mezcla de reacción se calienta hasta 75 °C durante aproximadamente 2 horas. La mezcla de reacción se filtra (con lavado con EtOAc de los sólidos). El disolvente se evapora sobre sílice y la mezcla se purifica directamente usando CombiFlash® Companion (10 % EtOAc/hexanos), dando el dihidrobenzofurano **8f** (174 mg, rendimiento del 69 %) como un aceite incoloro.

Etapa 6:

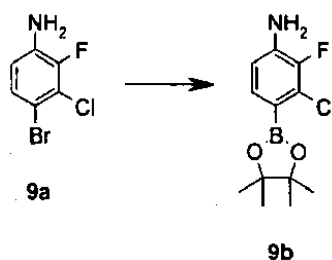
A una solución del dihidrobenzofurano **8f** (240 mg, 1,8 mmol) en MeOH (5 ml), se añade AgNO<sub>3</sub> (304 mg, 1,79 mmol), seguido de yodo (453 mg, 1,79 mmol). La mezcla amarilla se agita a TA durante aproximadamente 1 hora. A la mezcla de reacción se añade una solución del 10 % de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y la mezcla se agita durante aproximadamente 15 minutos a TA. La mezcla se diluye con EtOAc (100 ml) y la capa orgánica se lava con salmuera (3x) y 10 % de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2x). La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra sobre sílice, dando una mezcla. Esta mezcla se purifica usando CombiFlash® Companion (10 % EtOAc/hexanos), dando el derivado de yodo **8g** (400 mg, rendimiento del 86 %) como un sólido amorfo blanco.

Etapa 7:

Una mezcla del derivado de yodo **8g** (400 mg, 1,54 mmol), bis(pinacolato)diborano (585 mg, 2,31 mmol, 1,5 eq), acetato potásico (511 mg, 5,4 mmol, 3,5 eq) en DMF (20 ml) se desoxigena (globo de Ar y sonicación durante aproximadamente 5 min); después se añade el catalizador (PdCl<sub>2</sub>dppf, 188 mg, 0,23 mmol, 0,15 eq) con desgasificación adicional (globo de Ar y sonicación durante aproximadamente 2 minutos). La mezcla se calienta después hasta aproximadamente 95 °C durante aproximadamente 4 horas. La mezcla se enfría, se añade EtOAc (200 ml), se lava con salmuera (3x), agua (2x), se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y la evaporación del disolvente sobre sílice da la mezcla que se purifica usando CombiFlash® Companion (10 % EtOAc/hexanos), dando el boronato **8h** deseado (315 mg, rendimiento del 79 %) como un aceite amarillo.

**Ejemplo 9:** Síntesis del fragmento boronato **9b**

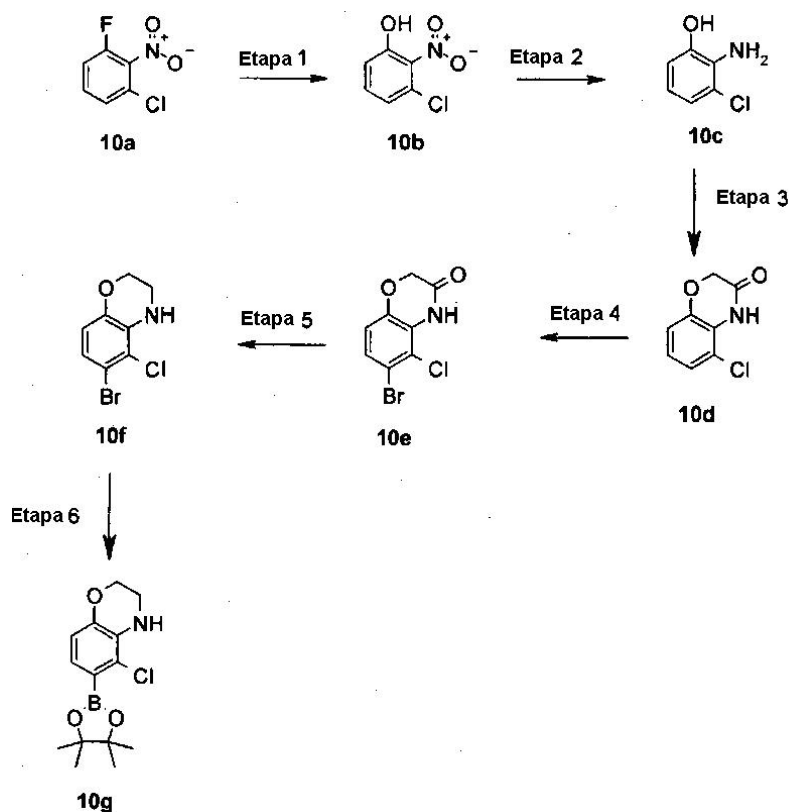
50



A un matraz cargado con bromuro **9a** (5,00 g, 22,2 mmol), bis-(pinacolato)diboro (8,48 g, 33,4 mmol) y acetato potásico (6,35 g, 66,8 mmol) se añade DMF anhidro (60 ml) y la suspensión resultante se desoxigena introduciendo burbujas de una corriente de gas N<sub>2</sub> a través de la mezcla durante aproximadamente 45 minutos. Después se añade 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (2,73 g, 3,34 mmol) y la mezcla se desoxigena durante aproximadamente 5 minutos adicionales y después se calienta hasta 95 °C. Después de aproximadamente 16 horas, la mezcla de reacción oscura se enfría, se extrae con EtOAc (500 ml y 300 ml) y se lava con agua/salmuera a 1:1 (600 ml) y salmuera (600

ml). Los extractos combinados se secan sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtran y se evaporan hasta un jarabe negro, que se purifica mediante cromatografía de columna ultrarrápida (EtOAc / hexanos), dando el boronato **9b** como un sólido blanco contaminado con <25 % del reactivo de diboro (4,24 g, rendimiento del 62 %).

#### 5 Ejemplo 10: Síntesis del fragmento boronato **10g**



#### Etapa 1:

10 2-Cloro-6-fluoronitrobenzene **10a** (6,62 g, 37,7 mmol) y LiOH monohidrato (6,33 g, 151 mmol) se disuelven en THF (45 ml) y agua (65 ml) y se añade una solución acuosa de ( $\text{H}_2\text{O}_2$  (30 %, 8,60 ml, 80,0 mmol). La solución turbia resultante se sella y se calienta hasta 60 °C con agitación rápida. Tras aproximadamente 3 días, la mezcla naranja oscura se enfría y se añade a tiosulfato sódico acuoso semisaturado (200 ml) y se agita enérgicamente en un embudo de separación. Después, la mezcla se acidifica hasta pH < 3 con HCl 1N, se extrae con EtOAc (400 ml + 100 ml) y se lava con salmuera (400 ml). Los extractos combinados se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y se evaporan hasta un aceite amarillo oscuro (aminofenol **10b**) que contiene algunas partículas sólidas (material de partida residual), que se usa como tal (6,37 g, residuo del 97 %).

#### Etapa 2:

20 El aminofenol bruto **10b** (6,37 g, 36,7 mmol) se disuelve en THF (100 ml) y se añade polvo de estaño (17,4 g, 147 mmol) seguido de HCl 1N (220 ml, 220 mmol). La mezcla resultante se agita enérgicamente a TA. Tras 16 horas, la reacción se enfría hasta 0 °C, el ácido se neutraliza con NaOH 10 N (22 ml) y la suspensión lechosa resultante se agita enérgicamente durante aproximadamente 15 minutos. La mezcla se filtra después a través de una lámina de Celite® y los sólidos se lavan exhaustivamente con EtOAc (4 x 200 ml). El filtrado se transfiere a un embudo de separación y la fase acuosa se acidifica con HCl 1 N (4 ml), se diluye con salmuera (400 ml) y la fase orgánica se lava con salmuera (400 ml). Después, el extracto se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora, dando aminofenol **10c** como un sólido marrón claro céreo (2,91 g, rendimiento del 55 %).

#### Etapa 3:

35 A una mezcla helada de aminofenol **10c** (2,91 g, 20,3 mmol) y carbonato potásico (8,40 g, 60,8 mmol) en DMF anhidro (200 ml) se añade cloruro de cloroacetilo (1,94 ml, 24,3 mmol) en atmósfera de  $\text{N}_2$ . Tras 5 minutos, la reacción se deja calentar hasta la TA y después de 45 minutos adicionales, se calienta hasta 50 °C. Tras aproximadamente 15 horas, la reacción se enfría y se extrae con EtOAc (600 ml) y se lava con agua/salmuera (1 l), bicarbonato sódico semisaturado (1 l) y salmuera (600 ml). La fase orgánica se seca después sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se evapora, dando lactama **10d** como un sólido de color verde oliva claro y fibroso (3,15 g, rendimiento del 85 %).

Etapa 4:

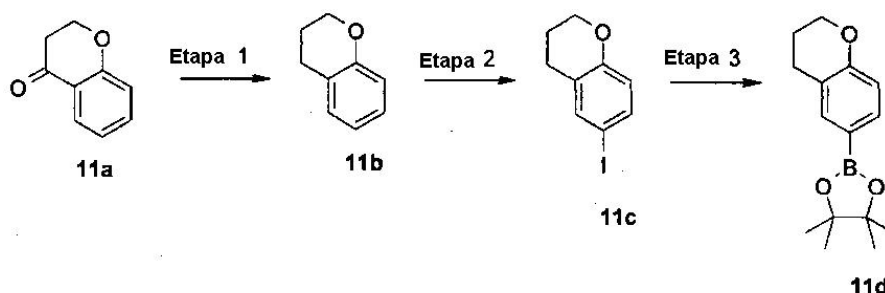
A una solución agitada de lactama **10d** (3,15 g; 17,1 mmol) en DCM anhidro (40 ml) a TA se añade, gota a gota, bromo (1,8 ml; 35 mmol). Tras 3 horas, la suspensión resultante se añade lentamente a tiosulfato sódico acuoso saturado (200 ml) y se extrae con DCM (4 x 100 ml). Los extractos combinados se lavan después con salmuera (200 ml), se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y se evaporan, dando el bromo **10e** como un polvo beige claro (4,00 g, rendimiento del 89 %).

Etapa 5:

A una solución helada de lactama **10e** (4,00 g, 15,2 mmol) en THF anhidro (75 ml) se añade, gota a gota, una solución de borano en THF (1,0 M, 18,5 ml, 18,5 mmol) y la reacción se deja calentar hasta la TA. Tras aproximadamente 30 minutos, la solución se calienta hasta reflujo suave en atmósfera de N<sub>2</sub>. Tras aproximadamente 2 horas, la reacción se enfría hasta 0 °C y cuidadosamente se inactiva con NaOH 1 N (19 ml) y se agita durante aproximadamente 15 minutos. Después, la mezcla se diluye con agua (30 ml) y el THF se evapora. El residuo acuoso se extrae después con EtOAc (400 ml + 50 ml) y se lava con agua/salmuera (200 ml), NaOH 0,5 N (200 ml) y salmuera (100 ml). Los extractos combinados se secan sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora, dando el derivado de morfolina **10f** como un jarabe amarillo (3,90 g, rendimiento cuantitativo)

Etapa 6:

A un matraz cargado con bromuro de arilo **10f** (1,84 g, 7,42 mmol), bis-(pinacolato)diboro (2,83 g, 11,1 mmol) y acetato potásico (2,47 g, 26,0 mmol) se añade DMF anhidro (30 ml) y la suspensión resultante se desoxigena después introduciendo burbujas de una corriente de gas N<sub>2</sub> a través de la mezcla durante aproximadamente 15 minutos. Después se añade 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (909 mg, 1,11 mmol) y la mezcla se desoxigena durante aproximadamente 5 minutos adicionales y después se calienta hasta 95 °C. Después de aproximadamente 16 horas, la mezcla de reacción oscura se enfría, se extrae con EtOAc (300 ml) y se lava con agua/salmuera a 1:1 (500 ml) y salmuera (200 ml). Después, el extracto se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora hasta un jarabe marrón, que se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc / hexanos), dando el boronato **10g** como un sólido blanco contaminado con 0,8 eq. del reactivo de diboro (1,52 g, rendimiento del 69 %).

**Ejemplo 11: Síntesis del fragmento boronato **11d****Etapa 1:

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

Etapa 2:

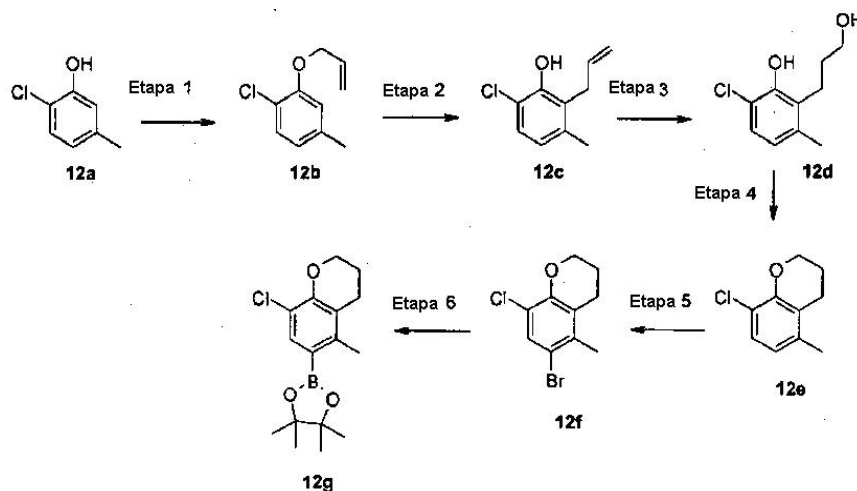
A una solución de **11b** (8,45 g, 63,0 mmol) disuelta en MeOH (225 ml) se añaden, secuencialmente, AgNO<sub>3</sub> (12,0 g, 70,6 mmol) y I<sub>2</sub> (15,8 g, 62,3 mmol). La reacción se deja agitar durante aproximadamente 1 hora, se filtra en Celite® y el filtrado se concentra a presión reducida. La mezcla bruta se diluye con EtOAc (250 ml) y se lava con tiosulfato sódico saturado (250 ml). La capa orgánica se lava con agua (200 ml) y después se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. La mezcla bruta se purifica adicionalmente mediante CombiFlash® Companion, dando 6-yodocromano **11c** (12,1 g, rendimiento del 74 %).

Etapa 3:

Una solución del 6-yodocromano **11c** (1,0 g, 3,85 mmol), bis[pinacolato]diborano (1,22 g, 4,81 mmol) y acetato potásico (1,10 g, 11,5 mmol) en DMF (36 ml) se desgaseó con Ar durante aproximadamente 5 minutos, seguido de

la adición del complejo PdCl<sub>2</sub>dppf-DCM (314 mg, 0,38 mmol). Después, la mezcla de reacción se desgasifica durante aproximadamente 5 minutos adicionales antes de calentar hasta 95 °C durante aproximadamente 5 horas. Después, la reacción se enfría hasta la TA. La mezcla de reacción bruta se diluye con agua y el producto se extrae tres veces con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se seca después sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtra y se concentra. La mezcla bruta se purifica adicionalmente mediante CombiFlash® Companion usando un gradiente de EtOAc/hexanos, dando 6el fragmento de borano **11d** (840 mg, rendimiento del 84 %).

### Ejemplo 12: Síntesis del fragmento boronato **12g**



#### Etapa 1:

El fenol **12a** (6,75 g, 47,3 mmol) se disuelve en DMF (270 ml) y se trata con bromuro de alilo 6,55 ml, 75,7 mmol, 1,6 eq). A esta solución, se añade NaH (60 %, 4 g, 99,4 mmol, 2,1 eq) en porciones y la agitación continúa durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc (500 ml) y se lava con H<sub>2</sub>O (3 x 500 ml). La capa orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra hasta sequedad, para obtener el producto deseado **12b**, que se usa como tal en la siguiente etapa.

#### Etapa 2:

El éter **12b** (9,67 g) se introduce en una red para viales para microondas con una barra de agitación y se calienta a 240 °C durante aproximadamente 20 minutos, punto tras el cual se completa la reacción de reorganización de Claisen. El producto bruto **12c** (9,3 g) se usa en la siguiente etapa sin posterior purificación.

#### Etapa 3:

A una solución del alilo intermedio **12c** (9,3 g, 45,8 mmol) en THF anhidro (300 ml) a 0 °C se añadió borano (1M en THF, 96 ml, 96 mmol, 2,1 eq). La solución se deja calentar hasta la TA y después se agita durante aproximadamente 2,5 horas. Después, la solución se enfría hasta 0 °C y se trata con NaOH 10 N, gota a gota, seguido de la lenta adición de 30 % de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (104 ml, 916 mmol, 20 eq). La mezcla resultante se deja calentar hasta la TA y después se agita a la TA durante aproximadamente 1 hora. La mezcla resultante se diluye con HCl (10 %, 100 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentran. El producto bruto **12d** se purifica adicionalmente mediante CombiFlash® Companion, dando 7,1 g (rendimiento del 77 %).

#### Etapa 4:

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

#### Etapa 5:

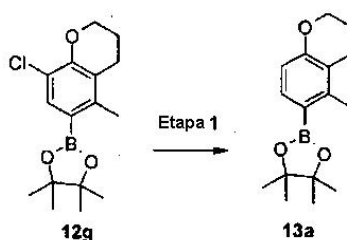
El derivado de cromano **12e** (5,26 g, 28,8 mmol) se disuelve en AcOH (70 ml) y después se trata con Br<sub>2</sub> en AcOH (40 ml). La reacción se agita a TA durante aproximadamente 15 min, después se diluye con tolueno y se concentra hasta sequedad. El residuo se suspende en EtOAc (25 ml) y se lava con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> saturado (25 ml) y NaHCO<sub>3</sub>

saturado (25 ml). La capa orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentra y se purifica mediante CombiFlash® Companion para obtener el producto **12f** (2,7 g, rendimiento del 36 %).

#### Etapa 6:

5 El bromo **12f** (2,71 g, 10,4 mmol) se disuelve en DMF (120 ml) y se trata con bis[pinocolato]diborano (4 g, 15,5 mmol, 1,5 eq) y acetato potásico (3,45 g, 36,3 mmol, 3,5 eq). La mezcla se desgasifica (usando un globo de Ar) antes de la introducción del catalizador ( $\text{PdCl}_2\text{dppf}$ , 845 mg, 1,04 mmol, 0,1 eq). La mezcla se desgasifica de nuevo (usando un globo de Ar) y se calienta hasta  $95\text{ }^\circ\text{C}$  durante aproximadamente 16 horas. La mezcla se enfría hasta la TA, se diluye con  $\text{H}_2\text{O}$  (300 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (3 x 300 ml), se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtran y se concentran. El producto se purifica después mediante CombiFlash® Companion. El producto semipurificado se tritura después con hexanos (3x 50 ml) con el fin de eliminar el exceso de disborano y obtener un compuesto **12g** limpio (1,74 g, rendimiento del 54 %).

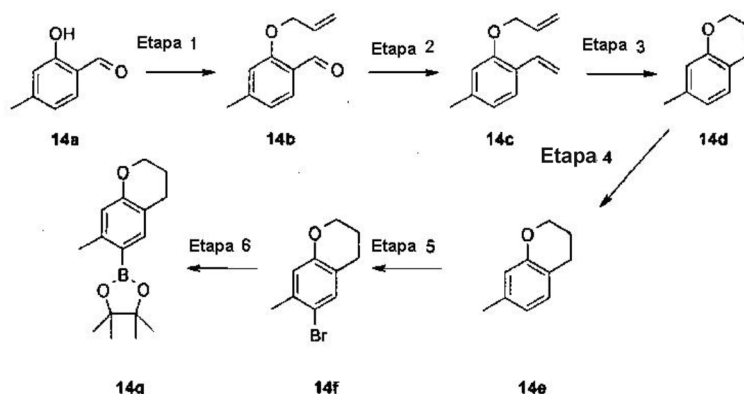
#### 15 Ejemplo 13: Síntesis del fragmento boronato **13a**



#### Etapa 1:

20 A una solución de cloruro de arilo **12g** (0,91 g, 2,95 mmol) y formiato amónico (1,92 g, 30,4 mmol) disuelta en MeOH se añade paladio sobre carbón activado (105 de Pd en peso, 0,63 mg, 0,59 mmol) y la mezcla se calienta hasta reflujo. Tras aproximadamente 15 minutos, la reacción se enfría hasta la TA y se filtra a través de Celite® (lavados con MeOH). El filtrado se evapora hasta sequedad y el residuo se reparte entre agua y EtOAc (10 ml de cada). La capa orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentra, dando el éster borónico **13a** (0,78 g, rendimiento del 97 %).

#### Ejemplo 14: Síntesis del fragmento boronato **14g**



30

#### Etapa 1:

35 A una solución de **14a** (10 g, 73 mmol) disuelta en DMF 110 ml se añadió bromuro de alilo (9,3 ml, 110 mmol), seguido de carbonato potásico (20 g, 150 mmol). La mezcla se deja agitar en Ar a TA durante la noche. La reacción se diluye con agua (400ml) y se extrae con EtOAc (400 ml). La capa orgánica se lava con agua (2 x 400 ml), se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentra. El producto se purifica después mediante CombiFlash® Companion en dos lotes (columna de 120 g) para proporcionar éster de arilo **14b** (12 g, rendimiento del 92 %).

#### 40 Etapa 2:

A una solución de BuLi en hexanos (2,5 M, 6,4 ml, 16 mmol) se añade, gota a gota, a una suspensión preenfriada ( $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ) de bromuro de metiltrifenilfosfonio (6,6 g, 19 mmol) en THF (90 ml). La mezcla amarilla brillante resultante se

5 agita durante aproximadamente 5 minutos a -78 °C. se calienta hasta TA durante aproximadamente 5 minutos y después se vuelve a enfriar hasta -78 °C. El aldehído **14b** (2,4 g, 14 mmol) disuelto en THF (110 ml) se añade gota a gota y la reacción se deja progresar durante aproximadamente 10 minutos a -78 °C antes de dejar calentar hasta la TA u durante la noche. La reacción se inactiva con salmuera (100 ml), se diluye con agua (100 ml) y se extrae con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lava después con agua ( 2 x 100 ml), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentra. El líquido amarillo bruto se suspende después en aproximadamente 1 ml de EtOAc y se diluye con hexanos (aproximadamente 20 ml), tras lo cual el Ph<sub>3</sub>PO precipita como un sólido. El sólido se elimina mediante filtración, se lava con 1:9 EtOAc:hexanos (aproximadamente 50 ml) y los filtrados se evaporan hasta sequedad. El producto se purifica mediante CombiFlash® Companion, dando el dieno **14c** (1,3 g, rendimiento del 54 %).

#### 10 Etapa 3:

15 A una solución desgasificada del dieno **14c** (1,3 g, 7,5 mmol) se añade un catalizador de segunda generación de Grubb (50 mg, 0,075 mmol). Después de agitar en AR durante aproximadamente 2,5 horas, la reacción se concentra en SiO<sub>2</sub> (aproximadamente 2 g) y el producto se purifica mediante CombiFlash® Companion, dando benzopirano **14d** (940 mg, rendimiento de 86 %) como un aceite transparente.

#### 20 Etapa 4:

20 A una solución de benzopirano **14d** (940 mg, 6,4 mmol) en EtOH (8,5 ml) se añade Pd-C sólido (10 % en peso/peso, 680 mg, 0,64 mmol) y el matraz se evacua y se vuelve a cargar con gas H<sub>2</sub> (globo). Después de agitar la reacción a TA durante aproximadamente 2,5 horas, la mezcla se filtra a través de Celite® (lavado con EtOAc) y después el filtrado se concentra hasta sequedad. El producto se purifica mediante CombiFlash® Companion, dando el cromano **14e** (800 mg, rendimiento del 84 %).

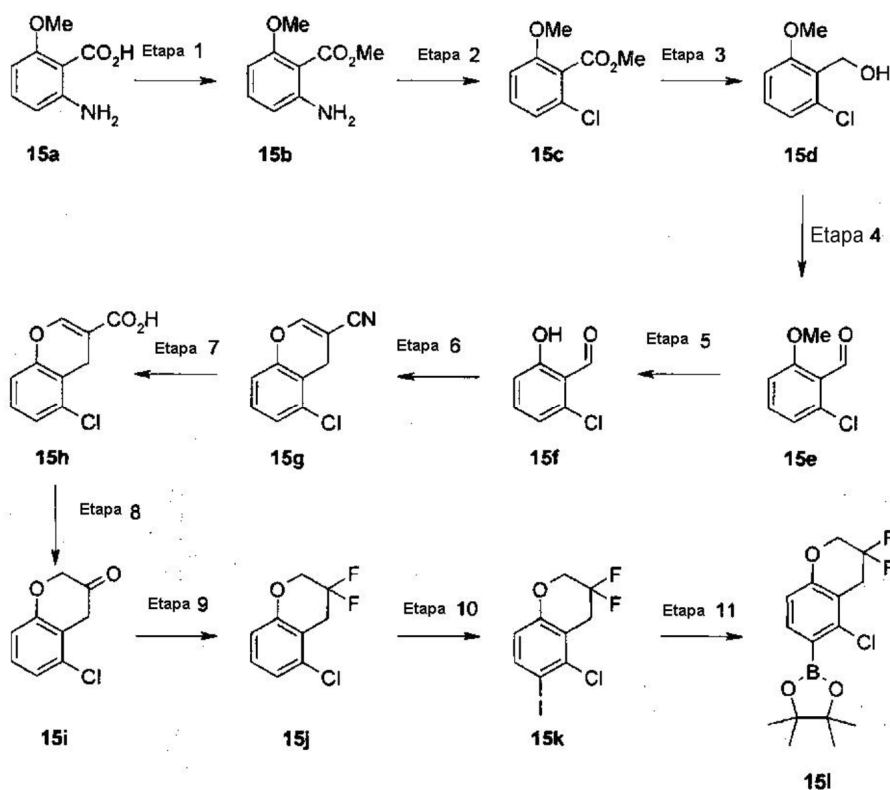
#### 25 Etapa 5:

30 A una solución de cromano **14e** (800 mg, 5,4 mmol) disuelta en AcOH (25 ml) se añade, gota a gota, Br<sub>2</sub> neto (275 µl, 5,4 mmol). Después, la reacción se diluye con agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lava con agua (2 x 50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 50 ml). La capa orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra hasta sequedad. El producto se purifica mediante CombiFlash® Companion, dando el bromuro **14f** como una mezcla con el dibromuro (1,3 g, rendimiento del 68 % en masa **14f**, rendimiento del 51 %).

#### 35 Etapa 6:

40 Una solución del bromuro **14f** (950 mg, 2,8 mmol), bis[pinocolato]diborano (840 mg, 3,3 mmol) y acetato potásico (920 g, 9,6 mmol) en DMF (30 ml) se desgasificó con Ar durante aproximadamente 5 minutos, seguido de la adición del complejo PdCl<sub>2</sub>dppf-DCM (290 mg, 0,36 mmol). Después, la mezcla de reacción se desgasifica durante aproximadamente 5 minutos adicionales antes de calentar hasta 95 °C durante aproximadamente 3 horas. Después, la reacción se enfría hasta la TA. La mezcla de reacción bruta se diluye con agua y el producto se extrae tres veces con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (2 x 20 ml). La fase orgánica se seca después sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. La mezcla bruta se purifica adicionalmente mediante CombiFlash® Companion, dando éster borónico **14g** (403 mg, rendimiento del 53 %) como un sólido amarillo claro.

45

**Ejemplo 15:** Síntesis del fragmento boronato **15l****5** Etapa 1:

Una solución etérea de diazometano (0,7 M, 100 ml) se añade a una solución de **15a** (5,0 g, 30 mmol) en éter (20 ml). Después del consumo del SM (monitorización mediante TLC), la reacción se concentra en SiO<sub>2</sub> (aproximadamente 10 g) y el producto se purifica mediante CombiFlash® Companion, dando el éster **15b** (5,2 g, rendimiento de 95 %).

Etapa 2:

Una solución de NaNO<sub>2</sub> (2,1 g, 30 mmol) en agua (10 ml) se añade lentamente a una solución de anilina **15b** (5,0 g, 28 mmol) disuelta en AcOH (50 ml) y HCl 2M (75 ml) at 0 °C. La mezcla resultante se agita a esta temperatura durante aproximadamente 1 hora. El CuCl sólido (8,4 g, 85 mmol) se añade en porciones (durante aproximadamente 2 minutos). La reacción se deja llegar a la TA, se agita durante aproximadamente 30 minutos y después se calienta hasta 60 °C durante aproximadamente 40 minutos. La mezcla se vierte en agua (200 ml) y se extrae con (2 x 200 ml). La capa orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y evapora hasta sequedad. El producto se purifica mediante CombiFlash® Companion, dando cloruro de arilo **15c** (3,8 g, rendimiento del 68 %).

Etapa 3:

A una solución preenfriada (-78 °C) del éster **15c** (3,8 g, 19 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (100 ml), gota a gota se añade una solución de DIBAL en DCM (1 M, 42 ml, 42 mmol) durante un periodo de aproximadamente 25 minutos. La reacción se deja agitar durante aproximadamente 2 horas a -78 °C. La reacción se inactiva a -78 °C mediante la adición gota a gota de HCl 1 N (8 ml). La reacción se deja calentar hasta la TA y la fase orgánica se lava con una solución al 5 % de sal de Rochelle (100 ml), se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a presión reducida, dando alcohol bencílico **15d** (3,2 g, rendimiento del 99 %), que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4:

A una solución preenfriada (0 °C) de alcohol **15d** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (100 ml) se añade reactivo de Dess Martin sólido (8,7 g, 20 mmol). La reacción se deja agitar durante aproximadamente 2 horas al tiempo que se calienta lentamente hasta la TA. En este momento, se añaden otros 0,5 g de peryodinano de Dess Martin y la reacción continúa durante otra hora. Se añade una mezcla a 1:1 de NaHCO<sub>3</sub> saturado y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 0,5 M (100 ml) y esta mezcla se agita enérgicamente hasta que la fase se hace transparente (aproximadamente 30 minutos). La fase orgánica se separa y



la fase acuosa se extrae con DCM (100 ml) y se lava con NaHCO<sub>3</sub> saturado (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan después sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporan. El producto se purifica mediante CombiFlash® Companion, dando el aldehído **15e** (2,9 g, rendimiento del 90 %).

5 Etapa 5:

Una solución de éter metílico **15e** (720 mg, 4,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (20 ml) se añade lentamente a una solución preenfriada (-30 °C) de BBr<sub>3</sub> (1 M, 8,4 ml, 8,4 mmol). La solución se calienta hasta 0 °C y se agita durante aproximadamente 3 horas. La reacción se inactiva cuidadosamente con metanol (1 ml) y se lava con NaHCO<sub>3</sub> saturado y después salmuera (25 ml de cada uno). La capa orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra y el producto se purifica mediante CombiFlash® Companion, dando fenol **15f** (530 mg, rendimiento del 80 %).

10 Etapa 6:

Una mezcla del aldehído **15f** (1,1 g, 7,2 mmol), acrilonitrilo 2,4 ml, 36 mmol) y DABCO (190 mg, 1,7 mmol) se someten a reflujo durante aproximadamente 5 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta la TA, se diluye con EtOAc (50 ml) y se lava con NaOH 1 N (20 ml) y después con HCl 1 N (20 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra hasta sequedad. El producto se purifica mediante CombiFlash® Companion, dando el nitrilo **15c** (650 mg, rendimiento del 47 %).

20

Etapa 7:

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

25

Etapa 8:

A una solución de ácido **15h** (714 mg, 3,4 mmol) en tolueno seco (40 ml) se añaden sucesivamente trietilamina (0,56 ml, 4,0 mmol) y difenilfosforilo azida (0,75 ml, 3,5 mmol) se disolvieron en EtOH (40 ml). Esta mezcla se calienta hasta 85 °C durante aproximadamente 2 horas y después se enfría hasta la TA y se trata con HCl 6N (6 ml). La mezcla se lleva a reflujo y se agita a esta temperatura durante aproximadamente 2 horas. Después, la reacción se enfría hasta la TA, se diluye con EtOAc (100 ml) y se lava con NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 100 ml), agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora hasta sequedad. El producto se purifica después mediante CombiFlash® Companion, dando la cetona **15i** (269 mg, rendimiento del 44 %).

35

Etapa 9:

A una solución de cetona **15i** (270 mg, 1,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,6 ml) y EtOH (17 µl) en un tubo sellado se añade Deoxofluor® (0,54 ml, 2,9 mmol). El tubo sellado se calienta hasta 40 °C durante aproximadamente 24 horas. Después, el tubo se abre, se enfría hasta 0 °C y la reacción se inactiva mediante adición lenta (precaución, es exotérmica) de NaHCO<sub>3</sub> saturado (1 ml). La mezcla de reacción bruta se diluye con agua (20 ml) y se extrae con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (20 ml) y la fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. El producto se purifica mediante CombiFlash® Companion, dando difluorocromano **15j** (225 mg, rendimiento del 71 %).

45

Etapa 10:

A una solución de difluorocromano **15j** (225 mg, 1,1 mmol) disuelta en MeOH (7,8 ml) se añaden, sucesivamente, nitrato de plata sólido (187 mg, 1,1 mmol) y yodo (279 mg, 1,1 mmol). La reacción se agita a TA durante aproximadamente 90 minutos y después se filtra a través de un lecho de Celite®. El filtrado se trata con una gota de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 0,5 N (se disipó color naranja), después se concentra a presión reducida. El residuo se reparte entre H<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 0,5N y EtOAc (20 ml de cada uno). La capa acuosa se extrae con EtOAc (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (20 ml), se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. El producto se purifica mediante CombiFlash® Companion, dando yoduro de arilo **15k** (158 mg, rendimiento del 44 %).

55

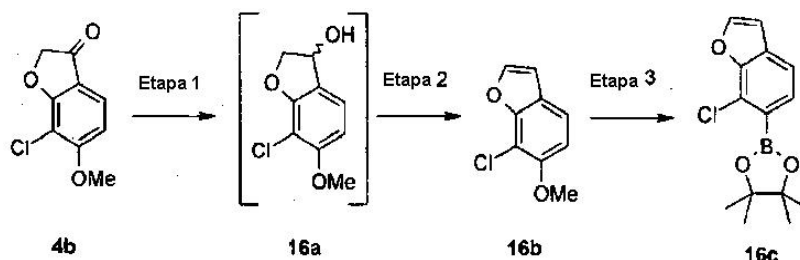
Etapa 11:

Una solución del yoduro de arilo **15k** (150 mg, 0,45 mmol), bis[pinocolato]diborano (150 mg, 0,59 mmol) y acetato potásico (130 mg, 1,4 mmol) en DMF (5 ml) se desgasificó con Ar durante aproximadamente 5 minutos, seguido de la adición del complejo PdCl<sub>2</sub>dppf-DCM (44 mg, 0,054 mmol). Después, la mezcla de reacción se desgasifica durante aproximadamente 5 minutos adicionales antes de calentar hasta 85 °C durante aproximadamente 9 horas. Después, la reacción se enfría hasta la TA. La mezcla de reacción bruta se diluye con agua y el producto se extrae con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase

65

orgánica se seca después sobre  $\text{MgSO}_4$  y se filtra y se concentra. La mezcla bruta se purifica adicionalmente mediante CombiFlash® Companion, dando éster borónico **15i** (123 mg, pureza del 70 % mediante RMN, rendimiento del 57 %).

### 5 Ejemplo 16: Síntesis del fragmento boronato **16c**



#### Etapa 1:

10 A una solución de cetona **4b** (1,5 g, 7,5 mmol) disuelta en MeOH (10 ml) y THF (25 ml) a 0 °C se añade  $\text{NaBH}_4$  sólido (342 mg, 9,0 mmol). La reacción se deja calentar hasta la TA y se deja agitar durante aproximadamente 1 hora. La reacción se inactiva con HCl 1N (1 N, 5 ml), el MeOH se elimina mediante concentración y el producto se extrae con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se lava con salmuera (50 ml), se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se  
15 concentra, dando el alcohol **16a** (1,52 g, rendimiento >99 %). Este material se usa como tal en la etapa siguiente.

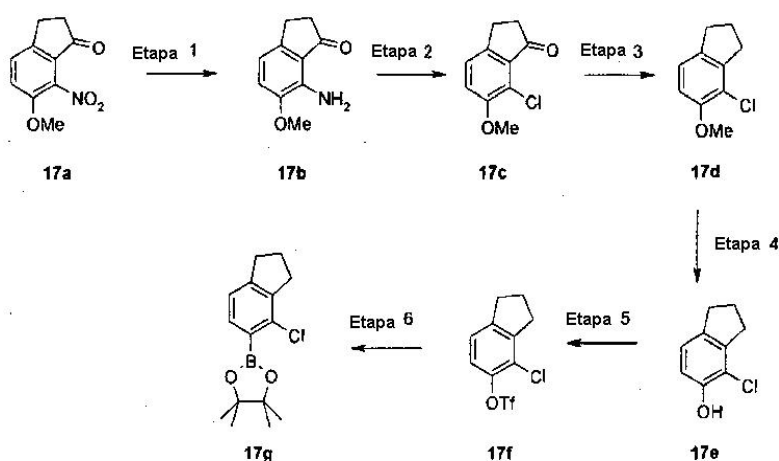
#### Etapa 2:

20 A una solución del alcohol bruto **16a** (1,5 g; 7,47 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (28 ml) a 0 °C se añade, gota a gota, TFA (2,9 ml). La solución se agita durante aproximadamente 30 minutos, después se concentra hasta sequedad. El residuo se suspende en EtOAc, se lava con  $\text{NaHCO}_3$  (saturado), salmuera, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se concentra hasta una goma amarilla clara. El producto se purifica mediante CombiFlash® Companion, dando el benzofurano **16b** (0,30 g, rendimiento del 22 %) como un sólido blanco.

#### Etapa 3:

25 El compuesto **16c** se prepara a partir de **16b** siguiendo una secuencia sintética descrita en las etapas 3 a 5 del ejemplo 4.

### 30 Ejemplo 17: Síntesis del fragmento boronato **17g**



#### Etapa 1:

35 A una solución de **17a** (5,0 g, 24 mmol) en AcOH (100 ml) se añade polvo de Zn (7,89 g, 121 mmol). Después, la mezcla se calienta hasta 100 °C y se agita durante la noche. La reacción se enfría hasta la TA y se filtra la mezcla (lavado con EtOAc), el disolvente se evapora y el residuo se purifica mediante CombiFlash Companion®, dando la anilina **17b** (3,06 g, rendimiento del 72 %) como un sólido amarillo.  
40

Etapa 2:

Una solución de NaNO<sub>2</sub> (640 mg, 9,3 mmol) en agua (3 ml) se añade lentamente a una solución de anilina **17b** (1,5 g, 8,5 mmol) disuelta en AcOH (12 ml) y HCl 2M (25 ml) at 0 °C. La mezcla resultante se agita a esta temperatura durante aproximadamente 1 hora. El CuCl sólido (2,6 g, 26 mmol) se añade en porciones (durante aproximadamente 2 minutos) y la reacción se deja llegar a la temperatura ambiente, después se agita durante aproximadamente 30 minutos y luego se calienta hasta 60 °C durante aproximadamente 40 minutos. La mezcla se vierte en agua (100 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y evapora hasta sequedad. El producto se purifica mediante CombiFlash® Companion, dando cloruro de arilo **17c** (1,11 g, rendimiento del 99 %) como un sólido de color amarillo claro.

Etapa 3:

A una solución de cetona **17c** en AcOH se añade polvo de Zn preactivado sólido. Después, la reacción se calienta hasta 100 °C y se agita a esa temperatura durante aproximadamente 4 horas. La mezcla de reacción se filtra (lavado con EtOAc), el filtrado se evapora hasta sequedad y el producto se purifica mediante CombiFlash Companion®, dando el indano **17d** (902 mg, rendimiento del 88 %) como un sólido cristalino blanco.

Etapa 4:

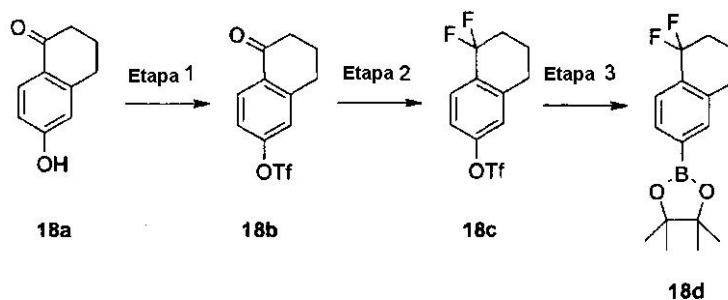
A una solución de BBr<sub>3</sub> en DCM (1 M, 9,9 ml, 9,9 mmol) se añade, gota a gota, a una solución preenfriada (-78 °C) de éter metílico **17d** (902 mg, 4,9 mmol) disuelto en DCM (20 ml). La solución de reacción se agita a esta temperatura durante aproximadamente 10 minutos y se deja calentar hasta la TA. Después de agitar durante 1,5 h, se añade agua (50 ml) (precaución, exotérmica) y la mezcla se extrae con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y evaporan hasta sequedad. El producto se purifica mediante CombiFlash® Companion, dando el fenol **17e** (700 mg, rendimiento del 84 %) como un sólido blancuzco.

Etapa 5:

A una solución del fenol **17e** (700 mg, 4,1 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1,7 ml, 12 mmoles) en DCM (20 ml) se añade Tf<sub>2</sub>O (1,05 ml, 12 mmol). La solución oscura resultante se deja calentar hasta la TA. Después de aproximadamente 25 minutos, la reacción se inactiva con NaHCO<sub>3</sub> saturada (10 ml), se diluye con DCM y la capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora hasta sequedad. El producto se purifica mediante CombiFlash® Companion, dando el triflato **17f** (1,21 g, rendimiento del 97 %) como un aceite amarillo.

Etapa 6:

Una solución del triflato **17f** (1,2 g, 4,0 mmol), bis[pinocolato]diborano (1,5 g, 6,0 mmol) y acetato potásico (1,3 g, 14 mmol) en DMF (20 ml) se desgasificó con Ar durante aproximadamente 5 minutos, seguido de la adición del complejo PdCl<sub>2</sub>dppf-DCM (490 mg, 0,60 mmol). Después, la mezcla de reacción se desgasifica durante aproximadamente 5 minutos adicionales antes de calentar hasta 95 °C durante 5 horas. Después, la reacción se enfría hasta la TA. La mezcla de reacción bruta se diluye con agua y el producto se extrae tres veces con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se seca después sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtra y se concentra. La mezcla bruta se purifica adicionalmente mediante CombiFlash® Companion, dando éster borónico **17g** (593 mg, rendimiento del 53 %) como un sólido amarillo claro.

**Ejemplo 18:** Síntesis del fragmento boronato **18d**

50

Etapa 1:

A una solución enfriada del fenol **18a** (0,50 g, 3,1 mmol) y piridina (1,3 ml, 4,9 mmoles) en DCM (15 ml) se añade Tf<sub>2</sub>O neto (0,83 ml, 4,9 mmol). La reacción se deja calentar hasta la TA y agitar durante la noche. La reacción se inactiva mediante la adición de una solución de ácido cítrico al 10 % (50 ml) y la mezcla se extrae con DCM (3 x 50

ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (50 ml), se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtran y se concentran. El producto se purifica mediante CombiFlash® Companion, dando el triflato **18b** (500 mg, rendimiento del 94 %).

#### Etapa 2:

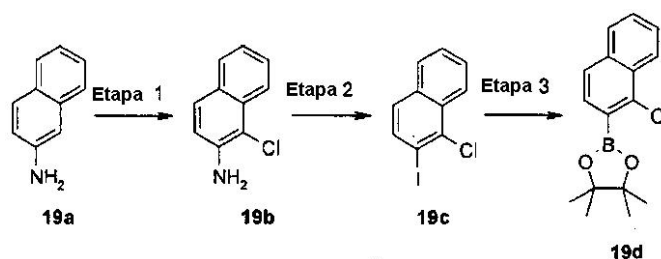
5 Al triflato neto **18b** (500 mg, 1,7 mmol) en un tubo sellable se añaden Deoxyfluor® (0,83 ml, 4,2 mmol) seguido de EtOH (10  $\mu\text{l}$ , 0,2 mmol). El tubo se sella y la reacción se calienta en un baño de aceite a 85 °C y se agita durante la noche. La reacción se enfría después hasta 0 °C y se inactiva mediante la adición lenta de  $\text{NaHCO}_3$  (100  $\mu\text{l}$ , precaución, exotérmica). La mezcla de se diluye con agua (50 ml) y se extrae con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se seca después sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se concentra. El producto bruto se purifica mediante CombiFlash® Companion para proporcionar el triflato de difluorotetrahidronaftilo **18c** (175 mg, rendimiento del 33 %).

#### Etapa 3:

15 La etapa tres se lleva a cabo como se describe en la etapa 6 del Ejemplo 17 para proporcionar el éster borónico **18d**.

#### Ejemplo 19: Síntesis del fragmento boronato **19d**

20



#### Etapa 1:

25 A una solución de naftilamina **19a** (2,3 g, 16 mmol) disuelta en  $\text{CCl}_4$  (150 ml) se añade N-clorosuccinimida sólida (2,2 g, 16 mmol) en porciones durante aproximadamente 5 minutos. La reacción se calienta después hasta 50 °C y se agita durante aproximadamente 40 minutos. La reacción se enfría después hasta la RT, los sólidos se retiran mediante filtración y el filtrado se lava con agua (100 ml), se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evapora hasta sequedad para proporcionar la cloroanilina **19b** (2,8 g, rendimiento del 96 %).

#### Etapa 2:

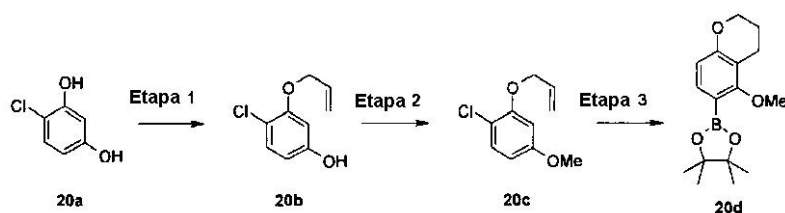
30 Una solución de  $\text{NaNO}_2$  (1,2 g, 17 mmol) en agua (5 ml) se añade lentamente a una suspensión previamente enfriada (0 °C) de la anilina **19b** (2,8 g, 15 mmol) en HCl 12 N (7 ml) y hielo (9,7 g), a fin de mantener la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla se agita durante aproximadamente 15 minutos y después se transfiere a una solución de KI (8,7 g, 52 mmol) en agua (30 ml) y la mezcla resultante se agita durante aproximadamente 2 horas. La mezcla se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con NaOH 3 N (2 x 50 ml, 5 % de  $\text{NaHSO}_3$  (50 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se concentra hasta sequedad. El producto bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos) para proporcionar yoduro de arilo **19c** (2,4 g, rendimiento del 54 %).

40

#### Etapa 3:

45 La etapa tres se lleva a cabo como se describe en la etapa 11 del Ejemplo 15 para proporcionar el éster borónico **19d**.

#### Ejemplo 20: Síntesis del fragmento boronato **20d**



50

Etapa 1:

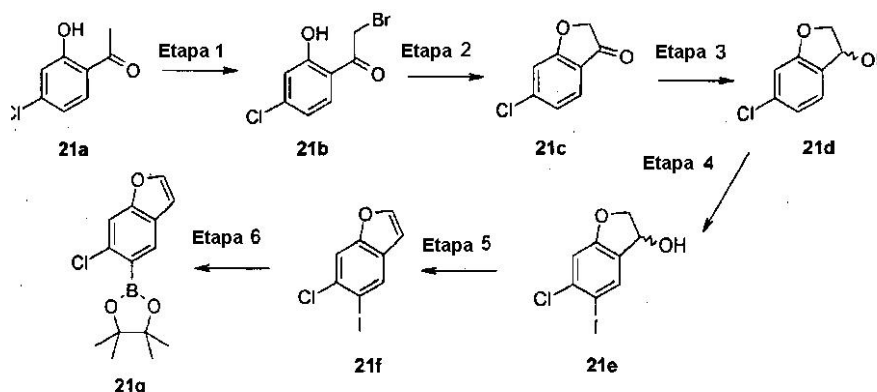
A una solución de 6-clororesorcinol **20a** (10 g, 69 mmol) disuelta en DMF (120 ml) se añadió bromuro de alilo (2,1 ml, 25 mmol), seguido de carbonato potásico (7,2 g, 52 mmol). La reacción se agita durante la noche, se diluye con EtOAc (500 ml) y se lava con agua (3 x 500 ml). La capa orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra hasta sequedad. El producto bruto se purifica mediante CombiFlash® Companion para obtener el éter alílico **20b** (1,8 g, rendimiento del 40 %).

Etapa 2:

A una solución de fenol **20b** (10 g, 9,8 mmol) disuelta en DMF (12 ml) se añade yoduro de metilo (1,2 ml, 20 mmol), seguido de carbonato potásico (3,8 g, 27 mmol). La reacción se agita durante aproximadamente 2 horas, se diluye con EtOAc (50 ml) y se lava con agua (3 x 50 ml). La capa orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra hasta sequedad. El producto bruto se purifica mediante CombiFlash® Companion para obtener el éter metílico **20c** (1,8 g, rendimiento del 40 %).

Etapa 3:

La etapa 3 está compuesta por una secuencia de etapas como se describe en las etapas 2 a 6 del ejemplo 12, seguido de la etapa 1 del ejemplo 13, dando el éster borónico **20d**.

**Ejemplo 21: Síntesis del fragmento boronato **21g****Etapa 1:

A una solución de **21a** (4,0 g, 23 mmol) disuelta en EtOAc (32 ml) y CHCl<sub>3</sub> (32 ml) se añade, CuBr<sub>2</sub> sólido (7,9 g; 35 mmol). La mezcla se calienta hasta reflujo y se agita durante aproximadamente 8 horas. Después se añade CuBr<sub>2</sub> (3,9 g, mmol) y a mezcla continúa agitándose a reflujo durante aproximadamente 15 horas adicionales. La mezcla se enfría hasta la TA, los sólidos se eliminan mediante filtración (lavado con EtOAc). El filtrado se concentra, dando la bromocetona **21 b** bruta (6,3 g), que se usa directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2:

A una solución de bromocetona **21b** (6,2 g, ~23 mmol) disuelta en DMF (21 ml) se añade KF sólido (2,5 g; 43 mmol). La reacción se agita a TA durante aproximadamente 3 horas, después se suspende en éter (300 ml), se lava con salmuera (3 x 100 ml), se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra hasta sequedad. El producto bruto se purifica mediante CombiFlash® Companion, dando el éter **21c** (2,1 g, rendimiento del 49 % en dos etapas).

Etapa 3:

A una solución previamente enfriada (0°C) de la cetona **21c** (1,0 g, 5,9 mmol) disuelta en MeOH (20 ml) se añade NaBH<sub>4</sub> sólido (270 mg; 7,1 mmol). La reacción se deja agitar durante aproximadamente 1 hora y después se inactiva con HCl (1 N, 1 ml). Los volátiles se eliminan al vacío y el producto se extrae en EtOAc (1 x 20 ml). La capa orgánica se lava con salmuera (20 ml), se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra, dando el alcohol bruto **21d** (1,0 g), que se usa directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4:

A una solución de alcohol **21d** (1,0 g, 6,2 mmol) disuelta en MeOH (58 ml) se añadió AgNO<sub>3</sub> sólido (1,0 g, 6,1 mmol), seguido de I<sub>2</sub> (1,6 g, 6,2 mmol). La mezcla se agita a TA durante aproximadamente 1 hora y después se

añade una solución de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (0,5 M, 10 ml) y la mezcla se agita durante aproximadamente 30 minutos. El MeOH se elimina al vacío y el residuo se suspende en EtOAc (50 ml), se lava con agua (1 x 50 ml), salmuera (1 x 50 ml), se sea ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra y se concentra, dando yoduro de arilo **21e** (1,6 g), que se usó directamente en la siguiente etapa.

5

Etapa 5:

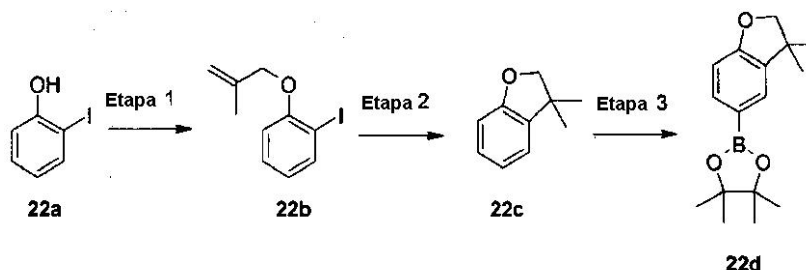
El alcohol bruto **21e** (1,6 g; ~ 5 mmol) se disuelve en una mezcla de DCM (20 ml) y TFA (2,2 ml). La reacción se agita durante aproximadamente 45 minutos y después se concentra hasta sequedad. El residuo se suspende en EtOAc (50 ml), se lava con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se concentra hasta sequedad. El producto bruto se purifica mediante CombiFlash® Companion, dando el benzofurano **21f** (978 mg, rendimiento del 65 % en dos etapas).

10

Etapa 6:

15

La etapa 6 se lleva a cabo como se describe en la etapa 11 del Ejemplo 15 para proporcionar el éster borónico **21 g**.

**Ejemplo 22:** Síntesis del fragmento boronato **22d**

20

Etapa 1:

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

25

Etapa 2:

30

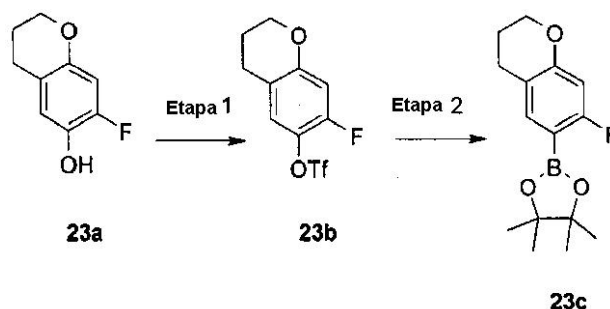
A una solución de yoduro de arilo (2,0 g, 7,3 mmol) y AIBN (120 mg, 0,73 mmol) en PhMe (40 ml) se añade hidruro de tributilestaño neto (2,3 ml, 8,8 mmol) y la reacción se agita después a reflujo en  $\text{N}_2$ . Después de aproximadamente 1 hora, la reacción se concentra hasta sequedad y el producto bruto se purifica mediante CombiFlash® Companion, dando dihidrobenzofurano **22c** (785 mg, rendimiento de 73 %).

35

Etapa 3:

La etapa 3 sigue las etapas de síntesis indicadas en las etapas 10 y 11 del Ejemplo 15 para proporcionar el éster **22d**.

40

**Ejemplo 23:** Síntesis del fragmento boronato **23c**

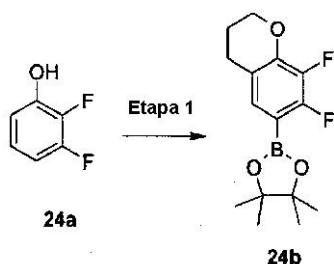
45

Etapa 1:

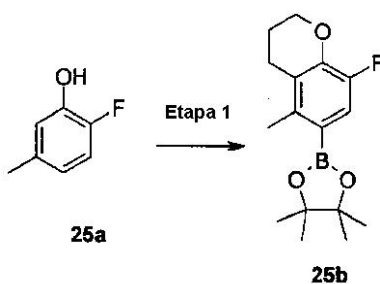
A una solución enfriada del fenol **23a** (350 mg, 2,1 mmol) (preparada de acuerdo con Doi et al Bull. Chem. Soc. Jpn. 2004 77, 2257 - 2263) y piridina (0,91 ml, 11 mmol) en DCM (10 ml) en atmósfera de Ar se añade Tf<sub>2</sub>O neto (0,56ml, 3,3 mmol). La reacción se deja calentar hasta la TA y después se agita durante aproximadamente 2 horas. La reacción se inactiva mediante la acción de una solución de ácido cítrico al 105 (20 ml) y se extrae con DCM(3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (20 ml), se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran hasta sequedad. El producto bruto se purifica mediante CombiFlash® Companion, dando triflato **23b** (512 mg, rendimiento del 82 %).

Etapa 2:

Una solución del triflato **23b** (510 mg, 1,7 mmol), bis[pinolato]diborano (560 mg, 2,2 mmol) y acetato potásico (500 mg, 5,1 mmol) en DMF (18 ml) se desgasificó con Ar durante aproximadamente 5 minutos, seguido de la adición del complejo PdCl<sub>2</sub>dppf-DCM (140 mg, 0,17 mmol). Después, la mezcla de reacción se desgasifica durante aproximadamente 5 minutos adicionales antes de calentar hasta 100 °C mediante irradiación con microondas durante 10 minutos. Después, la reacción se enfría hasta la TA. La mezcla de reacción bruta se diluye con EtOAc (60 ml) y se lava con salmuera (3 x 60 ml). La capa orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtra y se concentra. La mezcla bruta se purifica adicionalmente mediante CombiFlash® Companion, dando éster borónico **23c** (200 mg, rendimiento del 42 %).

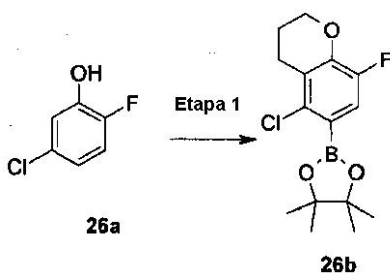
**Ejemplo 24:** Síntesis del fragmento boronato **24b**Etapa 1:

El compuesto **24b** se prepara a partir de **24a** siguiendo una secuencia sintética descrita en las etapas 1 a 6 del ejemplo 12.

**Ejemplo 25:** Síntesis del fragmento boronato **25b**Etapa 1:

El compuesto **25b** se prepara a partir de **25a** siguiendo una secuencia sintética descrita en las etapas 1 a 6 del ejemplo 12.

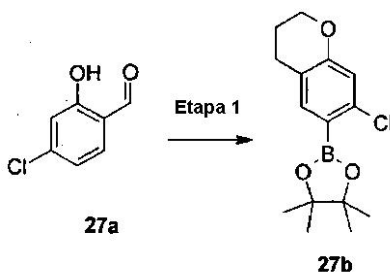
**Ejemplo 26:** Síntesis del fragmento boronato **26b**



5 Etapa 1:

El compuesto **26b** se prepara a partir de **26a** siguiendo una secuencia sintética descrita en las etapas 1 a 6 del ejemplo 12.

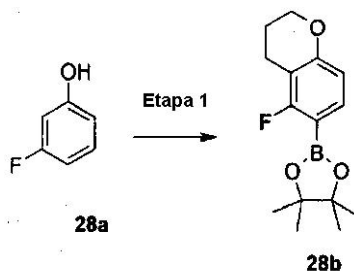
10 **Ejemplo 27:** Síntesis del fragmento boronato **27b**



Etapa 1:

15 El compuesto **27b** se prepara a partir de **27a** siguiendo una secuencia sintética descrita en las etapas 1 a 6 del ejemplo 14.

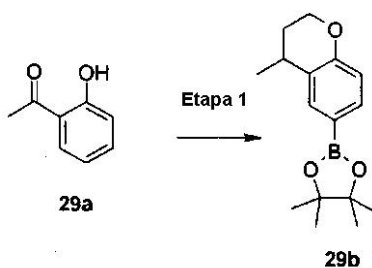
**Ejemplo 28:** Síntesis del fragmento boronato **28b**



20 Etapa 1:

El compuesto **28b** se prepara a partir de **28a** siguiendo una secuencia sintética descrita en las etapas 1 a 8 del ejemplo 6.

25 **Ejemplo 29:** Síntesis del fragmento boronato **29b**



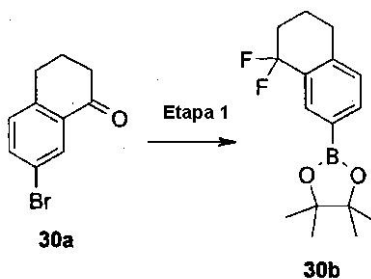


Etapa 1:

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

5

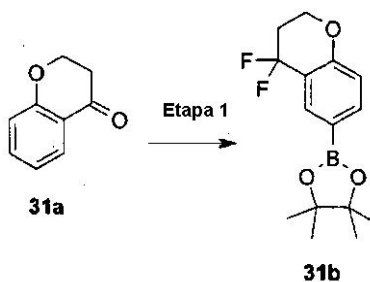
**Ejemplo 30:** Síntesis del fragmento boronato **30b**



10 Etapa 1:

El compuesto **30b** se prepara a partir de **30a** siguiendo una secuencia sintética descrita en las etapas 2 y 3 del ejemplo 18.

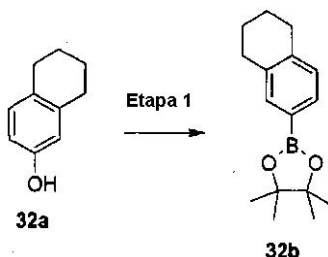
15 **Ejemplo 31:** Síntesis del fragmento boronato **31b**



Etapa 1:

20 El compuesto **31b** se prepara a partir de **31a** siguiendo una secuencia sintética descrita en las etapas 9 a 11 del ejemplo 15.

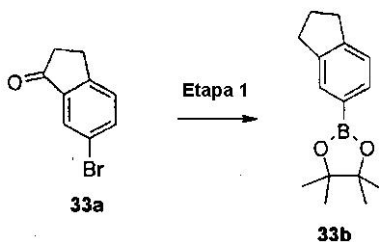
**Ejemplo 32:** Síntesis del fragmento boronato **32b**



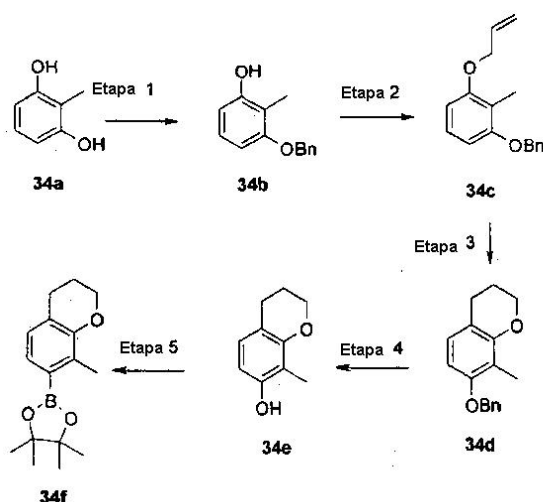
25

Etapa 1:

30 El compuesto **32b** se prepara a partir de **32a** siguiendo una secuencia sintética descrita en las etapas 5 a 6 del ejemplo 17.

**Ejemplo 33: Síntesis del fragmento boronato 33b**5 Etapa 1:

El compuesto **33b** se prepara a partir de **33a** siguiendo una secuencia sintética descrita en las etapas 1 y 4 del ejemplo 11.

10 **Ejemplo 34: Síntesis del fragmento boronato 34f**15 Etapa 1:

A una solución de 2-metilresorcinol **34a** (38 g, 310 mmol) disuelta en DMF (1 l) se añaden bromuro de bencilo (25 ml, 210 mmol), seguido de carbonato potásico (44 g, 320 mmol). La reacción se agita durante la noche,, se diluye con EtOAc (2 l) y se lava con agua (3 x 2 l). La capa orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra hasta sequedad. El producto bruto se purifica mediante CombiFlash® Companion para obtener el éter bencilico **34b**(18,6 g, rendimiento del 39 %).

20 Etapa 2:

A una solución de fenol **34b** (10 g, 23 mmol) disuelta en DMF (100 ml) se añaden bromuro de alilo (3,0 ml, 35 mmol), seguido de carbonato potásico (6,5 g, 47 mmol). La reacción se agita durante la noche,, se diluye con EtOAc (500 ml) y se lava con agua (3 x 500 ml). La capa orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra hasta sequedad. El producto bruto se purifica mediante CombiFlash® Companion para obtener el éter bencilico **34c** (4,4 g, rendimiento del 75 %).

30 Etapa 3:

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

35 Etapa 4:

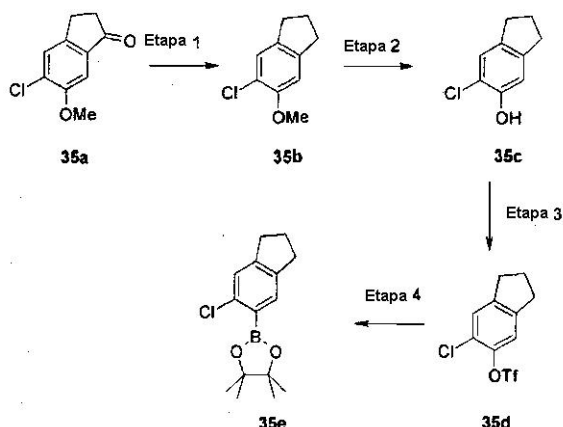
Éter bencilico **34d** y Pd-C (10 % p/p, 100 mg, 0,094 mmol) se combinan en EtOAc (5 ml) y el matraz se evacua y se vuelve a cargar con una atmósfera de H<sub>2</sub> (globo). Después de agitar durante aproximadamente 3 horas, la reacción se filtra a través de Celite® (lavado con EtOAc) y después el filtrado se concentra, dando fenol **34e** (145 mg,

rendimiento del 95 %).

Etapa 5:

- 5 El compuesto **34f** se prepara a partir de **34a** siguiendo una secuencia sintética descrita en las etapas 5 a 6 del ejemplo 17.

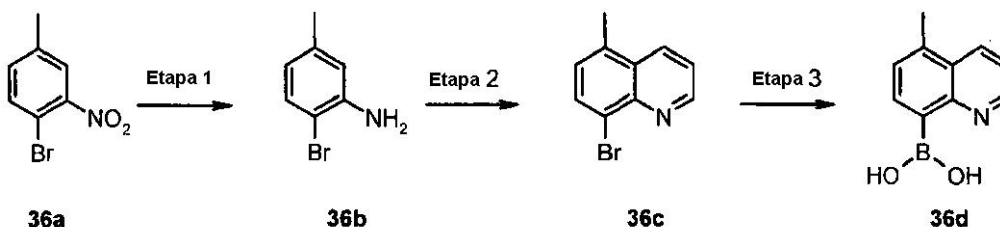
**Ejemplo 35:** Síntesis del fragmento boronato **35e**



10

Las etapas 1 a 4 se realizan de forma análoga a las etapas 3 a 6 del ejemplo 17.

15 **Ejemplo 36:** Síntesis del fragmento boronato **36d**



Etapa 1:

20

4-bromo-3-nitrotolueno **36a** (5,0 g, 22,9 mmol) se disuelve en 50 ml de acetato de etilo y se añade cloruro de estaño (II) dihidrato sólido (20,0 g, 86,9 mmol). La mezcla se calienta en atmósfera de nitrógeno a 70 °C durante aproximadamente 2 horas (nota: se observa un sobrecalentamiento temporal hasta 100 °C. Se deben tomar precauciones). La mezcla se enfría y se vierte en 200 ml de agua helada. Se añaden 50 ml de solución al 5 % de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (se forma espuma rápidamente), seguido de NaOH 10 N acuoso para llevar el pH hasta aproximadamente 7 - 8. Se forma un volumen grande de un precipitado gelatinoso amarillento. Esta mezcla heterogénea se agita con 200 ml de EtOAc y la mezcla se centrifuga en porciones de 50 ml, lo que tiene como resultado una buena separación de un sólido amarillento. El sobrenadante transparente se decanta y se extrae con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra al vacío, dando un residuo oleoso naranja. Este residuo se redissuelve en 100 ml de éter y la solución se lava con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10 % (20 ml), seguido de NaOH acuoso 2,5M (20 ml). La solución orgánica marrón oscuro se agita después con MgSO<sub>4</sub> y carbón activo y se filtra, dando una solución amarillo claro, que se oscureció rápidamente tras reposo en matraz abierto. El disolvente se elimina al vacío, dando el compuesto deseado **36b** como un aceite marrón rojizo, que se usa en la siguiente etapa sin purificar (3,31 g, rendimiento del 78 %).

35

Etapa 2:

40

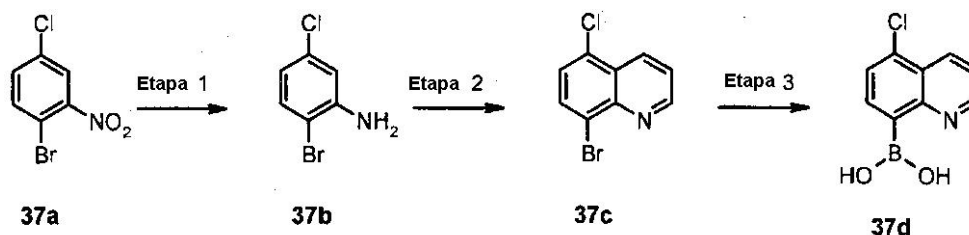
Una mezcla del compuesto **36b** (3,3 g, 17,7 mmol), glicerina (3,3 g, 35,5 mmol), nitrobeneno (2,2 g, 17,7 mmol) y ácido sulfúrico acuoso al 75 % (10 ml, 138 mmol) se agita a 150 °C durante 3 horas (la mezcla se vuelve negra y viscosa). La mezcla de reacción se enfría, se vierte en 200 ml de hielo-agua y se añade NaOH acuoso 10 N (30 ml, 300 mmoles). Después, la mezcla de color negro se agita con 100 ml de EtOAc y se centrifuga en porciones de 50 ml. Las capas superiores de EtOAc se combinan y las capas acuosas inferiores que contienen el alquitrán negro se

agitan con EtOAc y se vuelven a centrifugar. Todos los extractos de EtOAc se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se concentran al vacío, dando 4,8 g de un aceite rojo-marrón. Este material se somete a cromatografía en columna de 80 g de gel de sílice (aparato CombiFlash® Companion, gradiente de hexanos-EtOAc). Las fracciones que contienen el compuesto se concentran al vacío, dando el compuesto **36c** como un sólido blanco (3,26 g, rendimiento del 83 %).

### Etapa 3:

A una solución enfriada (-78 °C) del compuesto **36c** (500 mg, 2,25 mmol) en 20 ml de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro se añade durante aproximadamente 5 minutos en una atmósfera de Ar una solución 1,6 M de n-BuLi en hexano (3,5 ml, 5,60 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante aproximadamente 50 minutos, después se añade, gota a gota, borato de triisopropilo (2,00 ml, 8,55 mmol) y la mezcla se agita durante aproximadamente 2 horas a esa temperatura. La mezcla se deja lentamente hasta alcanzar la TA durante un periodo de aproximadamente 2 horas y se vierte en HCl acuoso 1 M (30 ml). La mezcla se transfiere a un embudo de separación, la capa orgánica se separa y la capa acuosa se lava con  $\text{Et}_2\text{O}$ . La capa acuosa se transfiere después a un matraz Erlenmeyer de 500 ml y el pH de la solución se ajusta a aproximadamente 6,3 (medido con un medidor de pH) mediante adición lenta de una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  en agua (~25 ml, precaución, se forma espuma). La suspensión se filtra y el sólido beige claro separado se lava con agua y se seca en alto vacío. Este producto bruto (383 mg) se tritura con  $\text{Et}_2\text{O}$  / hexanos para dar una primera cosecha del compuesto deseado **36d** como una base libre (120 mg, rendimiento del 28 %). Los licores madre se concentran al vacío y se purifican mediante HPLC de fase inversa usando un gradiente de  $\text{CH}_3\text{CN}$  /  $\text{H}_2\text{O}$  que contiene 0,06 % de TFA (columna ODS-AQ, C-18, 75 x 30 mm, 5  $\mu\text{m}$  de tamaño de partícula). Después de la liofilización, una segunda cosecha del compuesto **36d** se obtiene como una sal de TFA (102 mg, rendimiento del 15 %), (rendimiento total: 43 %).

### 25 Ejemplo 37: Síntesis del fragmento boronato **37d**



### Etapa 1:

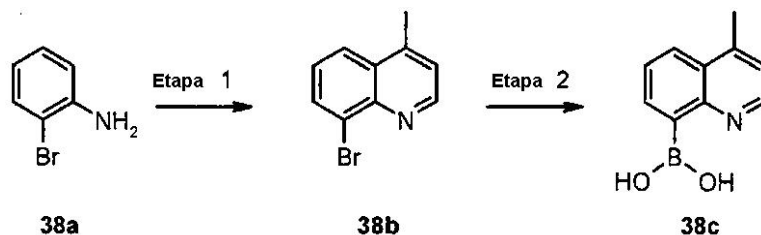
1-bromo-4-cloro-2-nitrobenceno **37a** se transforma en el compuesto **37b** usando el procedimiento del ejemplo **36b**, excepto por el hecho de que se utiliza  $\text{Et}_2\text{O}$  para las extracciones en lugar de EtOAc.

### Etapa 2:

El compuesto **37b** se funde a 50 °C en un matraz de 100 ml de fondo redondo que contenía una barra de agitación y se sumerge en un baño de aceite. Una solución de cloruro de cinc (700 mg, 5,03 mmol) y cloruro férrico (540 mg, 3,25 mmol) en 3,3 ml de agua se añade en una porción seguido de 20 ml de EtOH absoluto. El matraz se tapa con un tapón de goma y se inserta una aguja para evitar cualquier acumulación de presión. La mezcla se calienta hasta 80 °C y se añade acroleína (1,68 ml, 24,4 mmol) mediante una bomba de jeringa durante un periodo de 2 horas. Después de la adición, la mezcla se agita a 80 °C durante 1 hora y se añade una cantidad adicional de cloruro férrico sólido (4,1 g, 25,3 mmol). La mezcla se agita a 80 °C durante aproximadamente 24 horas adicionales y después se concentra al vacío para dar un residuo semisólido. Se añaden 200 ml de agua, seguidos por una solución acuosa 10 N de NaOH (20 ml) y 200 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Después de agitar la mezcla durante unos pocos minutos, el sólido se filtra sobre un lecho de Celite® y el filtrado se transfiere a un embudo de separación. Se separa la capa orgánica y la capa acuosa se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtran y se concentran al vacío, dando 3,69 g de un sólido marrón. Este sólido se tritura en  $\text{CH}_3\text{CN}$  caliente y se filtra. El sólido se desecha y el filtrado se concentra al vacío para dar 2,3 g de un semisólido marrón. Este material se purifica en un aparato CombiFlash® Companion en una columna de 40 g de gel de sílice y se eluye con un gradiente de hexanos-EtOAc. Después de la evaporación del disolvente al vacío, el compuesto deseado **37c** se aísla como un sólido amarillo (390 mg, rendimiento del 8 %).

### Etapa 3:

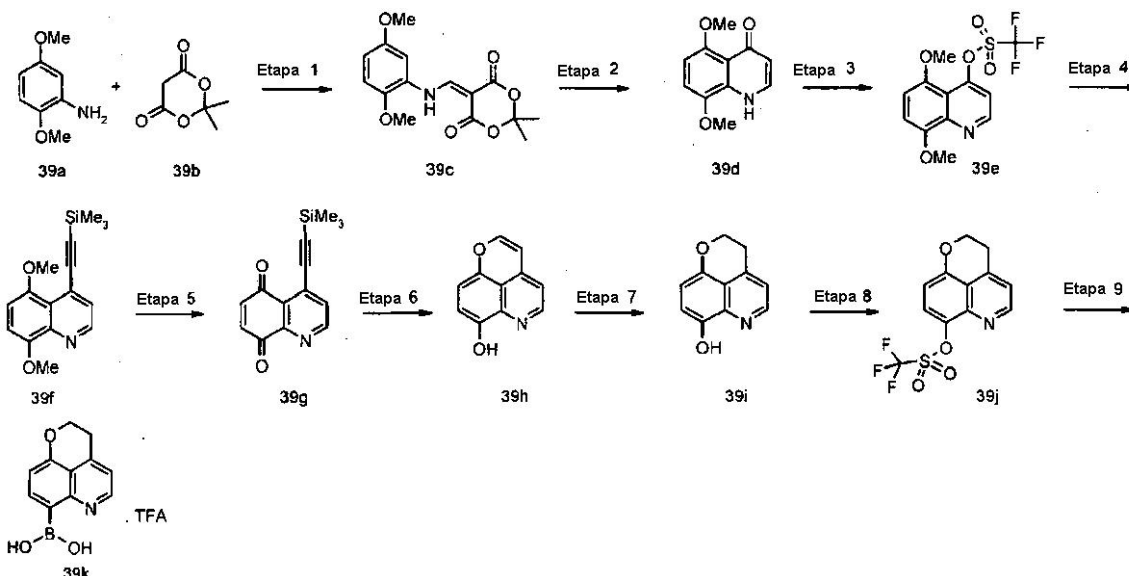
El compuesto **37c** se transforma en compuesto **37d** usando el procedimiento del ejemplo **36d**.

**Ejemplo 38:** Síntesis del fragmento boronato **38c**Etapa 1:

5 La 2-bromoanilina **38<sup>a</sup>** se transforma en compuesto **38b** usando el procedimiento del ejemplo **37c** excepto porque se usa metilvinilcetona se utiliza en lugar de la acroleína.

Etapa 2:

10 El compuesto **38b** se transforma en compuesto **38c** usando el procedimiento del ejemplo **36d**.

**Ejemplo 39:** Síntesis del fragmento boronato **39k**

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

Etapa 1:

20 Ácido de Meldrum **39b** se suspende ortoformiato de trimetilo (360 ml) y se somete a reflujo durante aproximadamente 2 horas. Después se añade anilina 2,5-dimetoxi **39a** (50 g, 326 mmol) y la mezcla somete a reflujo durante aproximadamente 5 horas más. La mezcla de reacción se enfría hasta la TA y el sólido que se forma al enfriar se recoge mediante filtración. Se cristaliza adicionalmente a partir de MeOH para dar el compuesto **39c** como un sólido amarillo (63 g, rendimiento 63 %).

Etapa 2:

30 El compuesto **39c** (62,00 g, 202 mmol) se disuelve en éter de difenilo (310 ml) y se somete a reflujo a 240 °C durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla se enfría hasta la TA y se añaden hexano, lo que provoca que se forme un precipitado marrón. Este sólido se separa por filtración y se lava con n-pentano y n-hexano para eliminar las impurezas no polares y el sólido marrón oscuro restante (compuesto **39d**) se utiliza tal cual en la siguiente etapa (27 g, rendimiento del 65 %).

35

Etapa 3:

Una mezcla del compuesto **39d** (30,0 g, 146 mmol), DMAP (3,75 g, 30,7 mmol) y 2,6-lutidina (24,4 ml; 208 mmoles) en DCM (1,4 l) se enfría hasta 0 °C y lentamente se añade anhídrido trifluorometanosulfónico (29,6 ml, 175 mmoles) a 0 °C. La mezcla resultante se agita a 0 °C durante aproximadamente 2 horas y a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Después se diluye con DCM, se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera y se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El disolvente se retira a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20 % EtOAc / éter de petróleo). El compuesto deseado **39e** se aísla en forma de un sólido amarillo (35 g, rendimiento del 71 %).

Etapa 4:

Una mezcla de diisopropiletilamina (46,5 ml, 267 mmol) en DMF seca (250 ml) se desgasifica con argón durante aproximadamente 30 minutos y se añade a una mezcla de compuesto **39e** (30,0 g, 88,5 mmol), trifenilfosfina (7,70 g, 29,4 mmoles), aducto de tris (dibencilidenacetona) dipaladio (O)-cloroformo (9,21 g, 8,9 mmol). La mezcla resultante se agita durante aproximadamente 5 minutos a 0 °C y se añade gota a gota TMS-acetileno (13,4 g, 136 mmol). La temperatura se eleva hasta la temperatura ambiente y la mezcla se agita durante aproximadamente 4 horas. Se añaden éter dietílico y agua, la capa acuosa se separa y se lava con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavan con H<sub>2</sub>O y salmuera. Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el disolvente se retira a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (30 % EtOAc / éter de petróleo). El compuesto **39f** se aísla en forma de un sólido amarillo (18 g, rendimiento del 70 %).

Etapa 5:

Una solución de nitrato de amonio cérico (42,3 g, 77,2 mmol) en H<sub>2</sub>O (47 ml) se añade en atmósfera de argón a una solución de compuesto **39f** (11,0 g, 38,3 mmol) en acetonitrilo (366 ml). La mezcla de reacción se desgasifica con argón durante aproximadamente 10 minutos y la mezcla se agita a TA durante aproximadamente 20 minutos. Después se añade agua y la solución se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con H<sub>2</sub>O, salmuera y se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El disolvente se retira a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40 % EtOAc / éter de petróleo). El compuesto deseado **39g** se aísla en forma de un sólido amarillo (5,0 g, rendimiento del 52 %).

Etapa 6:

El compuesto **39g** (1,80 g, 7,1 mmol) se suspende en ácido acético destilado (72 ml) en atmósfera de argón. Se añade cloruro de amonio (7,55 g, 141 mmol) y la reacción se somete a reflujo durante aproximadamente 45 minutos. La mezcla de reacción se enfría hasta la TA, se añade H<sub>2</sub>O y la solución se lava con EtOAc. La capa acuosa se neutraliza con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavan con H<sub>2</sub>O, salmuera y se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El disolvente se elimina a presión reducida, dando el compuesto **39h** en forma de un sólido marrón (250 mg, rendimiento del 19 %).

Etapa 7:

El compuesto **39h** (230 mg, 1,24 mmol) se disuelve en EtOH absoluto (11 ml) y se añade 10 % de paladio sobre carbono (10 % p / p, 23 mg) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agita durante aproximadamente 15 horas en atmósfera de hidrógeno. La reacción se desgasifica con nitrógeno, se filtra a través de Celite ®, y el lecho de Celite ® se lava con una mezcla de EtOH-CHCl<sub>3</sub>. El disolvente se elimina a presión reducida, dando el compuesto **39i** en forma de un sólido pegajoso (200 mg, rendimiento del 86 %).

Etapa 8:

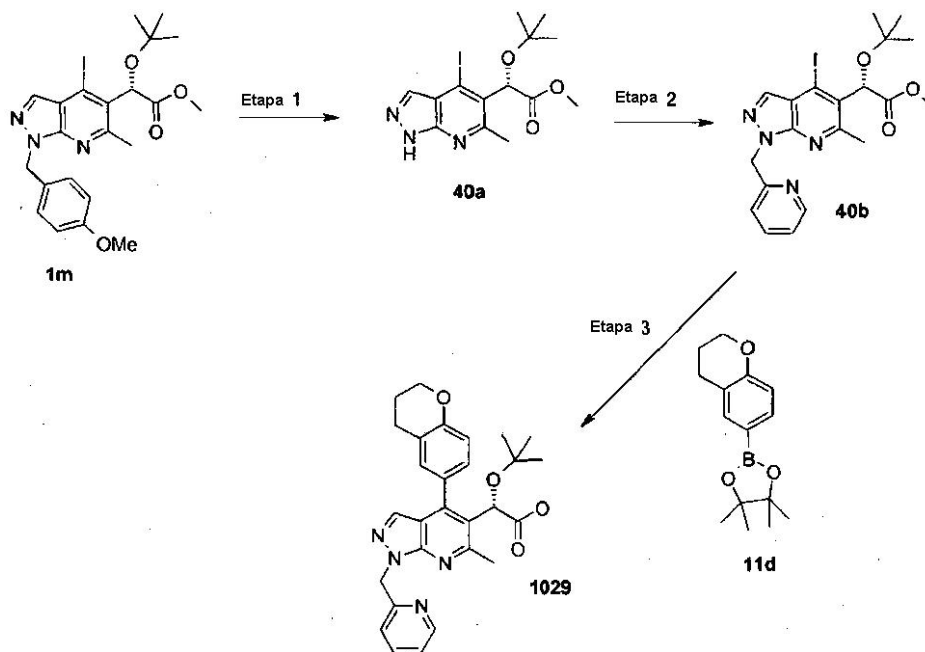
El compuesto **39i** (600 mg, 3,21 mmol) se suspende en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) en atmósfera de nitrógeno. La solución se enfría hasta 0 °C y se añade trietilamina (0,891 ml, 6,42 mmol), gota a gota, seguido de anhídrido trifluorometanosulfónico (0,650 ml, 3,87 mmol). La temperatura se eleva a la TA y la mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 2 horas. La mezcla se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lava con H<sub>2</sub>O, salmuera y se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El disolvente se retira a presión reducida, dando un residuo que se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (10 % EtOAc / hexanos). El compuesto **39j** se aísla en forma de un sólido marrón (630 mg, rendimiento del 61 %).

Etapa 9:

En un vaso para microondas de cristal de 5 ml seco (secado al horno durante aproximadamente 30 minutos) que contiene una barra de agitación magnética se añaden los compuestos **39j** (250 mg, 0,783 mmol), bis (pinacolato) diboro (250 mg, 0,984 mmol), acetato de potasio anhidro (150 mg, 1,51 mmol), Pd (PCY<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (62,0 mg, 0,0910 mmol) y 1,4-dioxano anhidro, desoxigenado (burbujeo de argón durante aproximadamente 30 minutos) (4 ml). El vial se tapa herméticamente con un septo-tapa y el vaso se lava con argón. La mezcla se agita a 95 °C (temperatura del baño de aceite) en una atmósfera de argón durante aproximadamente 16 horas. La mezcla de reacción se concentra

después al vacío, el residuo oleoso de color pardo se disuelve en 7 ml de AcOH glacial y se filtra a través de filtro de membrana de 45 micrómetros. La solución de color marrón oscuro se divide en porciones de 5X 1,5 ml y se inyecta en un aparato automático de HPLC preparativa de fase inversa (gradiente de CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O que contiene 0,06 % de TFA, columna ODS-AQ, C-18, 50 x 19 mm, de 5 µm de tamaño de partícula). Las fracciones recogidas se liofilizan para dar el compuesto deseado **39k** como un sólido amorfo de color amarillo (115 mg, rendimiento del 45 % para la sal de TFA).

#### Ejemplo 40: Síntesis del compuesto **1029**



10

#### Etapa 1:

A una solución agitada de **1m** (1,9 g, 3,63 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (52 ml) y agua (26 ml) se añade nitrato cérico de amonio (5,97 g, 10,9 mmoles) y se agita durante 20 minutos. La reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a presión reducida. El intermedio **40a** puro se aísla como un sólido blanco (1,27 g, rendimiento del 87 %) después de cromatografía de ultrarrápida con Hexanos:EtOAc (60:40 v/v).

#### Etapa 2:

A una solución de trifetilfosfina (0,43 g, 1,65 mmoles) en DCM (5 ml) y THF (5 ml) a 0 °C se añade azodicarboxilato de diisopropilo (0,33 ml, 1,65 mmoles), se agita durante aproximadamente 1 hora a 0 °C. En otro matraz, una solución de **40a** (0,39 mg, 0,96 mmol) y 2-piridinmetanol (0,16 ml, 1,65 mmoles) se suspende y se enfría hasta 0 °C. A esta solución fría se añade lentamente la solución preformada de diisopropilazodicarboxilato y trifetilfosfina. Esto se deja llegar a la temperatura ambiente y se agita a continuación durante aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El compuesto **40n** puro (0,24 mg, rendimiento del 50 %) se aísla mediante cromatografía ultrarrápida con Hexanos:EtOAc (55:45 v/v).

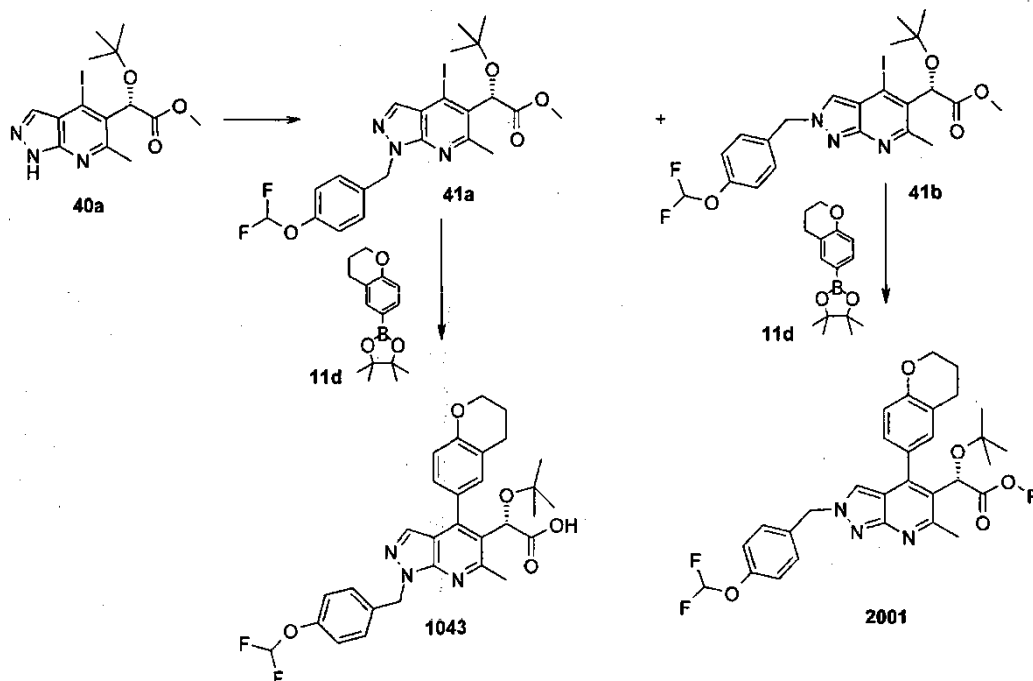
#### Etapa 3:

En el vial de 8 ml, el éster bórico **11d** (14,5 mg, 0,06 mmol), el intermedio **40b** (30 mg, 0,06 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25,3 mg, 0,18 mmol) y Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (7 mg, 0,006 mmoles) se mezclan y el vial se purga con Ar. A la mezcla de reacción, se añaden agua (1 ml) y DMF (3 ml) y después se calienta a 80 °C durante aproximadamente 2 horas. La mezcla se neutraliza con HCl 1 N y se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en la mezcla de THF (1,5 ml) y MeOH (0,5 ml) y después se añade la solución 1 N de NaOH (0,9 ml, 0,9 mmol). La reacción se agita a 55 °C durante aproximadamente 12 horas, después se neutraliza con HCl 1 N y se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en una mezcla de 0,5 ml de AcOH y 1 ml de DMSO y se purifica con CLEM preparativa en fase inversa (H<sub>2</sub>O / acetonitrilo + 0,06 % de TFA). Las fracciones puras se combinan, congelan y liofilizan para proporcionar el compuesto **1029** como un sólido blanco (19,5 mg, rendimiento del 66 %).

40

Sería obvio para los expertos en la técnica que el intermedio **40<sup>a</sup>** puede ser acoplado a otros varios grupos alquilo-arilo o alquilo-Het opcionalmente sustituidos, tales como restos aril-CH<sub>2</sub>- o Het-CH<sub>2</sub>- utilizando bloques componentes de aril-CH<sub>2</sub>OH o Het-CH<sub>2</sub> disponibles comercialmente a través de una reacción de Mitsunobu como se muestra en el Ejemplo 40, Etapa 2. Además, diversos boronatos se pueden acoplar al carbono C-4 utilizando reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki, como se muestra en el Ejemplo 40, Etapa 3. La síntesis de los boronatos seleccionados que no están disponibles comercialmente y que se han usado para preparar compuestos de la presente invención se muestran en los Ejemplos 4 a 39. Un ejemplo adicional que describe la formación de dos productos finales se muestra en el Ejemplo 41; sería obvio para los expertos en la técnica que la misma metodología se puede aplicar para la síntesis de otros ejemplos mostrados en las Tablas 1 y 2

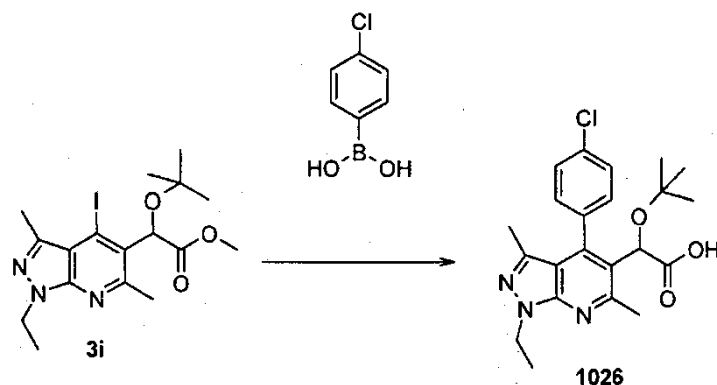
**Ejemplo 41: Síntesis de los compuestos 1043 y 2001**



**Etapa 1:**

A una solución de trifenilfosfina (48,7 mg, 0,186 mmol) en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y THF (0,4 ml) a 0 °C se añade azodicarboxilato de diisopropilo (36,8 µl, 0,186 mmol). La solución se agita durante aproximadamente 1 hora a 0 °C. En otro matraz, una solución del intermedio **40a** (50 mg) y alcohol 4-(difluorometoxi) bencílico (32,4 mg, 0,186 mmol) en una mezcla de THF (0,5 ml), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 ml) se enfría hasta 0 °C. A esta solución fría se añade lentamente la solución preformada de diisopropilazodicarboxilato y trifenilfosfina. Esto se deja calentar hasta la temperatura ambiente y se agita durante aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en una mezcla de AcOH (0,5 ml) and DMSO (1 ml) y se purifica con CLEM preparativa en fase inversa (H<sub>2</sub>O / MeCN + 0,06 % de ácido trifluoroacético). Las fracciones puras se combinan, congelan y liofilizan para proporcionar **41a** (45,7mg, rendimiento del 66 %) y **41b** (22,0 mg); esta última muestra está contaminada con una impureza. Estos productos se utilizan en una reacción de acoplamiento de Suzuki con boronato **11d**, seguido de saponificación para dar los compuestos **1043** y **2001**.



**Ejemplo 42: Síntesis del compuesto racémico 1026**

- 5 En un vial de 8 ml se mezclan el compuesto **3i** (40,0 mg, 0,09 mmol), ácido bórico (18,3 mg, 0,12 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (37mg, 0,27mmol) y el Pd  $(\text{PPh}_3)_4$  (10,0 mg, 0,009 mmol). El vial se aclara con Ar, a continuación se añade agua (1 ml) y DMF (3 ml). La mezcla de reacción se calienta hasta 80 °C durante aproximadamente 12 horas. Después, la mezcla se neutraliza con HCl 1 N y se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en una mezcla de THF (1,5 ml) y MeOH (0,5 ml) y después se añade la solución 1 N de NaOH (0,9 ml, 0,9 mmol). La mezcla se agita a 55
- 10 °C durante aproximadamente 12 horas. La reacción se neutraliza con HCl 1 N, se concentra a presión reducida y el residuo se disuelve en 1,5 ml de AcOH y se purifica con CLEM preparativa en fase inversa ( $\text{H}_2\text{O}$  / MeCN ácido trifluoroacético + 0,06 %). Las fracciones puras se combinan, congelan y liofilizan para proporcionar el compuesto **1026** (23,0 mg, rendimiento del 60 %) como un sólido blanco.

**15 Ejemplo 43: Ensayo de luciferasa con [C8166 VIH-1 ( $\text{CE}_{50}$ )**

- Células C8166 se obtienen de una línea de linfocitos de cordón inmortalizada con un virus linfotrópico T humano tipo 1 pero sin expresión (reactivo 404 para el SIDA de los NIH) y son altamente permisivas para la infección por VIH-1. El plásmido pGL3 Basic LTR/TAR se fabrica mediante la introducción de la secuencia del VIH-1 HxB2 LTR desde el nucleótido -138 hasta +80 (Sca1-HindIII) cadena arriba del gen de la luciferasa en el vector pGL3 Basic (un vector de expresión de luciferasa sin promotor de Promega n° de catálogo E1751) con el gen para la resistencia a blasticidina clonado. Las células indicadoras se fabrican mediante electroporación de las células C8166 con pGL3 Basic LTR/TAR y selección de los clones positivos con blasticidina. El clon C8166-LTRluc #A8-F5-G7 se seleccionó mediante 3 rondas consecutivas de dilución límite con selección co blasticidina. Los cultivos se mantienen en medio completo (que consiste en: Medio Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 + 10 % de FBS +  $\beta$ -mercaptoetanol  $10^{-5}$  M + 10  $\mu\text{g}$  / ml de gentamicina) con 5  $\mu\text{g}$  / ml de blasticidina, sin embargo, la selección con blasticidina se elimina de las células antes de realizar el ensayo de la replicación viral.

**Protocolo de ensayo de la luciferasa****30 Preparación de los compuestos**

- Las diluciones en serie de los compuestos inhibidores del VIH-1 se preparan en medio completo a partir de soluciones madre 10 mM en DMSO. Se realizan once diluciones en serie de 2,5X a una concentración final deseada de 8X en una placa de titulación de pocillos de 1 ml de profundidad (96 pocillos). El pocillo 12 contiene medio completo sin inhibidor y sirve como control positivo. Todas las muestras contienen la misma concentración de DMSO ( $\leq 0,1$  % de DMSO). Se añade una alícuota de 25  $\mu\text{l}$  de inhibidor, a los pocillos por triplicado, de una placa de microtitulación de 96 pocillos negros transparentes tratada con cultivo tisular (Corning Costar n° de catálogo 3904). El volumen total por pocillo es de 200  $\mu\text{l}$  de medio que contiene células e inhibidor. La última fila está reservada para las células C8166 LTRluc no infectadas que sirvan como control blanco básico y la primera fila tiene solo medio.

**Infección de células**

- Las células C8166 LTRluc se cuentan y se introducen en un volumen mínimo de RPMI 1640 completo en un matraz de cultivo tisular (por ejemplo,  $30 \times 10^6$  células en 10 ml de medio / matraz de 25  $\text{cm}^2$ ). Las células se infectan con VIH-1 o virus con la variante de la integrasa generado como se describe a continuación a una molécula de infección (MOI) de 0,005. Las células se incuban durante 1,5 horas a 37 °C en una gradilla rotatoria en un incubador con 5 % de  $\text{CO}_2$  y se resuspenden en medio RPMI completo para dar una concentración final de 25.000 células / 175  $\mu\text{l}$ . 175  $\mu\text{l}$  de la mezcla de células se añaden a los pocillos de una placa de microtitulación de 96 pocillos que contiene 25  $\mu\text{l}$  8X de los inhibidores. 25.000 células no infectadas C8166-LTRluc / pocillo en 200  $\mu\text{l}$  de medio RPMI completo se añaden a la última fila para el control de fondo. Las células se incuban a 37 °C en incubador con 5 % de  $\text{CO}_2$  durante 3 días.

Ensayo de la luciferasa

A cada pocillo de la placa de 96 pocillos se añaden 50  $\mu$ l de Steady Glo (sustrato de luciferasa  $T_{1/2}$  = 5 horas Promega n<sup>o</sup> de catálogo E2520). Las unidades relativas de luz (URL) de luciferasa se determinan usando el luminómetro LUMIstar Galaxy (BMG Lab Technologies). Las placas se leen desde la parte inferior durante 2 segundos por pocillo con una ganancia de 240.

El nivel de inhibición (% de inhibición) de cada pocillo que contiene inhibidor se calcula del siguiente modo:

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

Los valores de % de inhibición calculados se utilizaron para determinar la  $CE_{50}$ , el factor de la pendiente (n) y la inhibición máxima ( $I_{max}$ ) mediante el procedimiento NLIN de regresión lineal de rutina de SAS usando la ecuación siguiente:

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

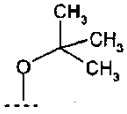
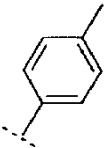
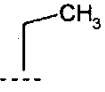
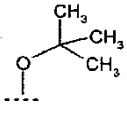
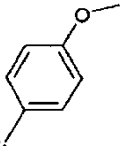
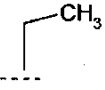
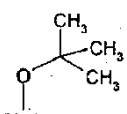
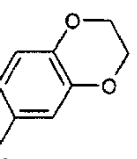
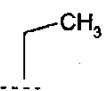
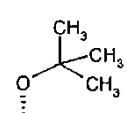
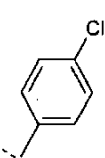
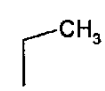
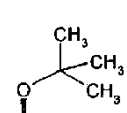
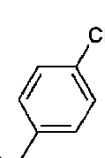
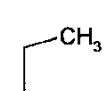
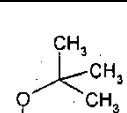
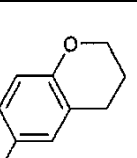
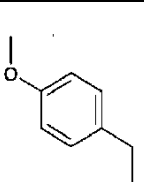
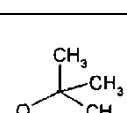
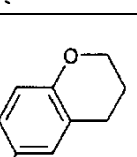

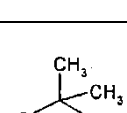
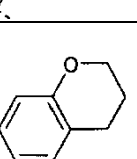
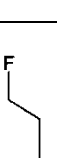
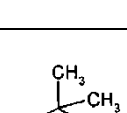
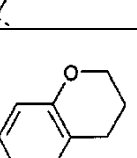
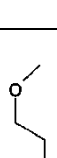
**TABLAS DE COMPUESTOS**

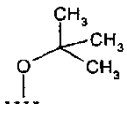
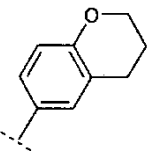
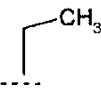
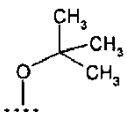
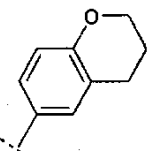

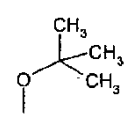
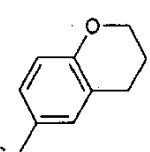
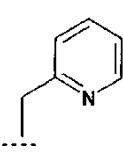
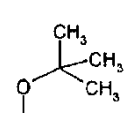
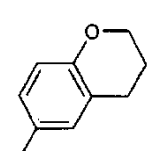

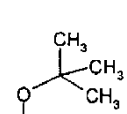
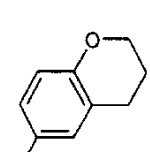
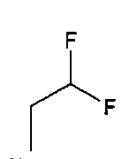
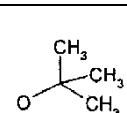
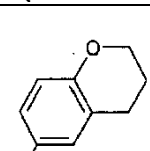
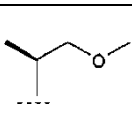
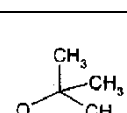
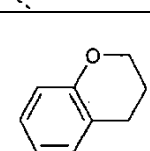
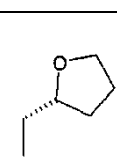
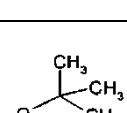
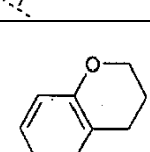
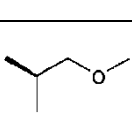
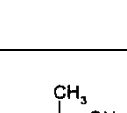
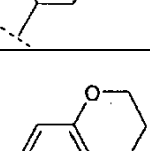
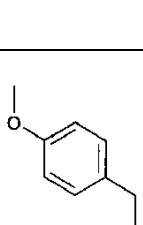
Los compuestos de la invención mostrados en las tablas 1 a 2 son inhibidores de la integrasa. Los compuestos representativos seleccionados de las tablas 1 a 2 siguientes tienen valores de  $EC_{50}$  de más de 20  $\mu$ M cuando se analizan en el ensayo de la luciferasa del VIH-1 del ejemplo 43.

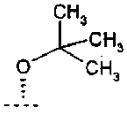
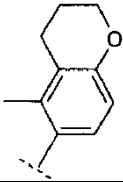
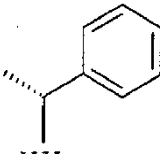
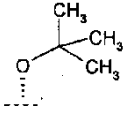
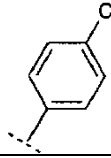
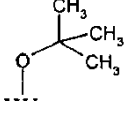
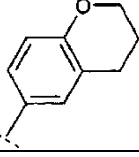


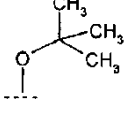
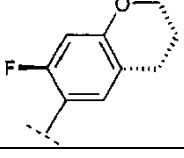


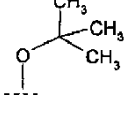
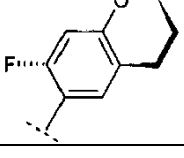


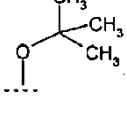
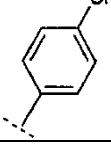


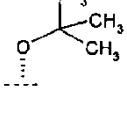
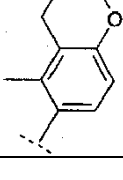
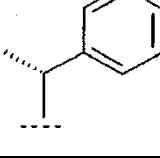
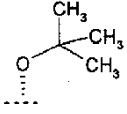
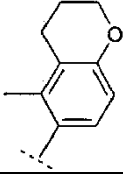
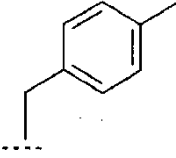
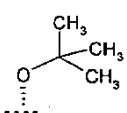
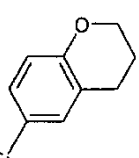
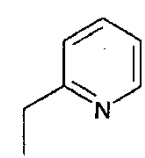
Los tiempos de retención ( $t_R$ ) para cada compuesto se miden usando las condiciones de HPLC analítica estándar descritas en los ejemplos. Como sabe bien un experto en la técnica, los valores del tiempo de retención son sensibles a las condiciones de medición específicas. Por tanto, incluso en caso de condiciones idénticas de disolvente, caudal, gradiente lineal y similares, los valores del tiempo de retención pueden variar cuando se miden en, por ejemplo, instrumentos de HPLC diferentes. Incluso cuando se miden en el mismo instrumento, los valores pueden variar cuando se miden usando, por ejemplo, diferentes columnas de HPLC individuales o cuando se miden en el mismo instrumento y la misma columna individual, los valores pueden variar entre, por ejemplo, las mediciones individuales tomadas en diferentes ocasiones.

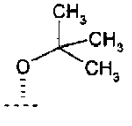
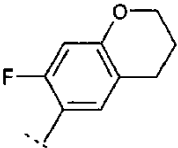
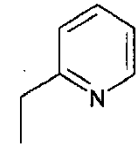
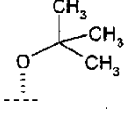
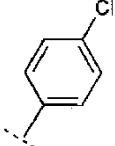
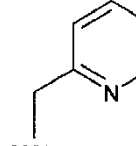
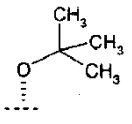
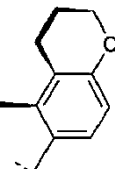
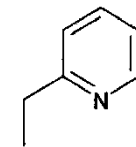
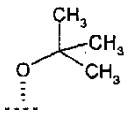
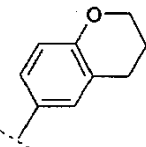
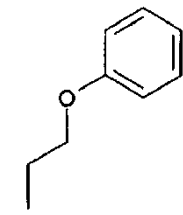
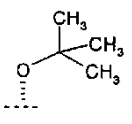
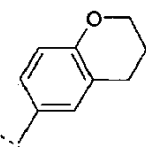
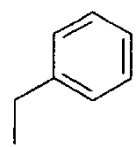
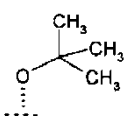
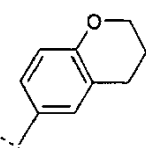
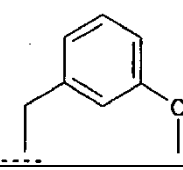
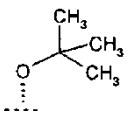
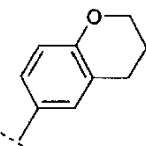
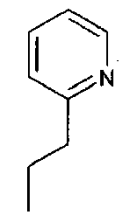
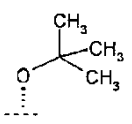
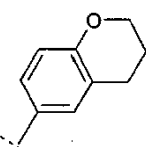
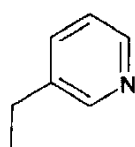
**TABLA 1**

Cpt	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	t <sub>R</sub> (min)	EM (M+H) <sup>+</sup>
1001			H		5,4	354,1
1002			H		4,9	370,1

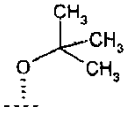
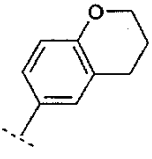
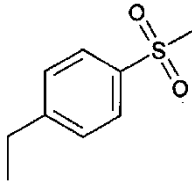
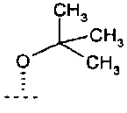
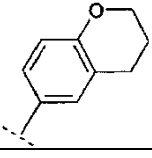
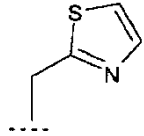
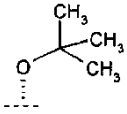
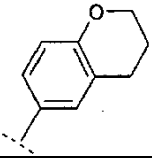
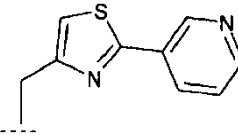
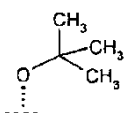
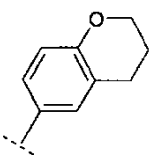
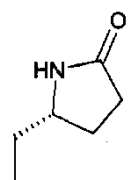
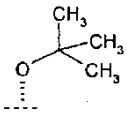
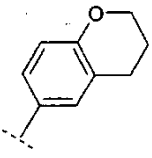
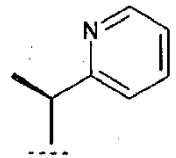
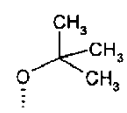
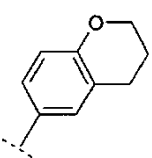
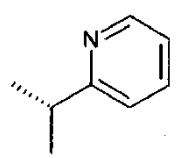
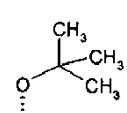
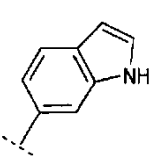
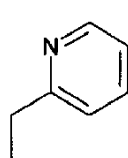
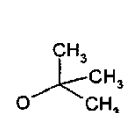
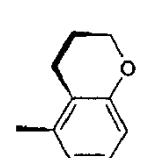
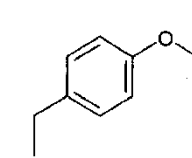
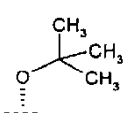
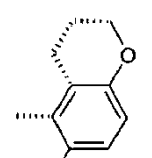
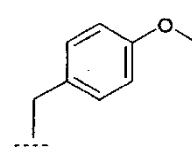
1003			H		6,3	382,2
1004			H		5,8	398,2
1005			H		5,6	426,2
1006			H		6,3	402,1
1007			H		6,3	402,1
1008			H		7,0	516,2
1009			H		6,8	450,3
1010			H		5,9	442,3
1011			H		5,8	454,3

1012			H		6,1	424,3
1013			H		5,6	410,3
1014			H		4,7	487,3
1015			H		6,7	438,3
1016			H		6,3	460,3
1017			H		6,2	468,3
1018			H		6,0	480,3
1019			H		6,5	468,3
1020			H		7,0	516,3

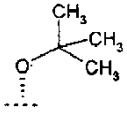
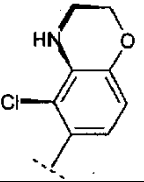
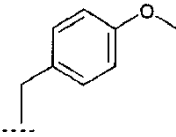
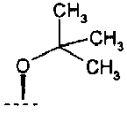
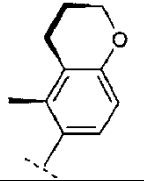
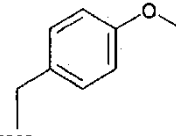
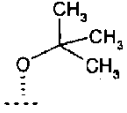
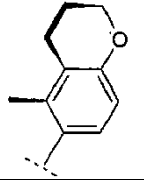
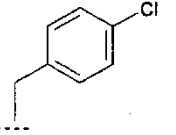
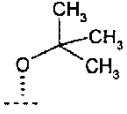
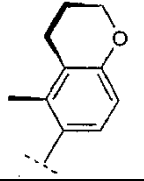
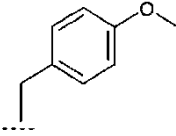
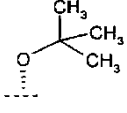
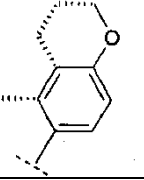
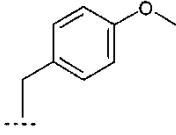
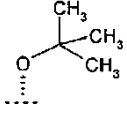
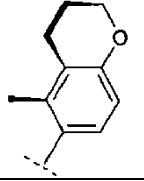
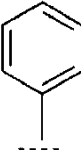
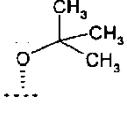
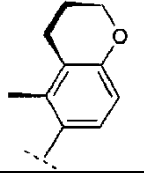
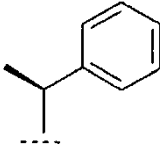
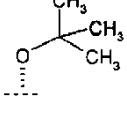
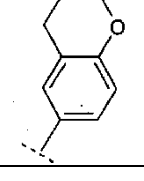
1021			H		7,5	514,3
1022			H	H	5,0	374,1
1023					6,0, 6,1	438,2
1024					6,2	456,3
1025					6,4	456,3
1026					6,5	416,2
1027			H		7,3	514,3
1028			H		7,3	54,3
1029			H		4,7	487,3

1030			H		4,7, 4,9	505,3
1031			H		5,0	465,2
1032			H		4,9	501,3
1033			H		7,1	516,3
1034			H		7,1	486,3
1035			H		7,1	516,3
1036			H		4,2	501,3
1037			H		4,3	487,3

1038			H		4,2	487,3
1039			H		4,5	554,3
1040			H		7,7	570,3
1041			H		4,3	515,3
1042			H		4,9	493,3
1043			H		7,3	552,3
1044			H		6,0	541,3
1045			H		6,8	525,3

1046			H		6,2	564,3
1047			H		6,0	493,2
1048			H		5,1	570,3
1049			H		4,9	493,3
1050			H		5,0	501,3
1051			H		5,1	501,3
1052			H		4,4	470,3
1053			H		7,0	530,3
1054			H		6,9	530,3



1055			H		6,5	551,3
1056			CH <sub>3</sub>		6,9	544,3
1057			H		7,8	534,3
1058			CH <sub>3</sub>		6,9	544,3
1059			CH <sub>3</sub>		6,8	544,3
1060			H		8,0	486,3
1061			H		7,5	514,3
1062			H	H	4,4	396,2

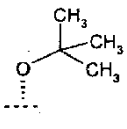
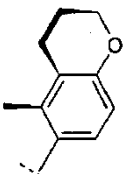
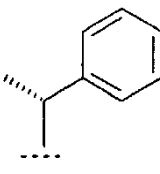
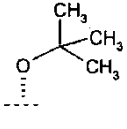
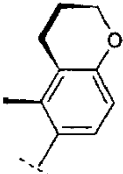
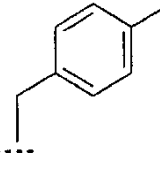
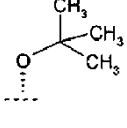
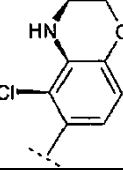
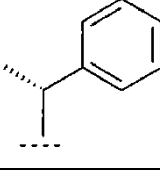
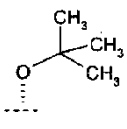
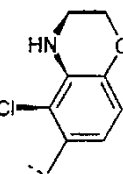
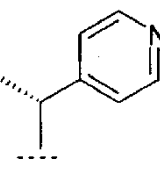
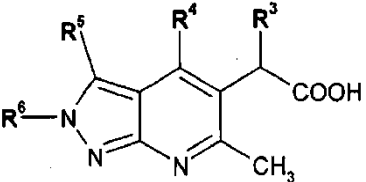
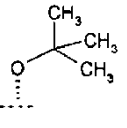
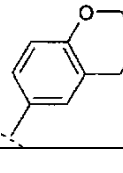
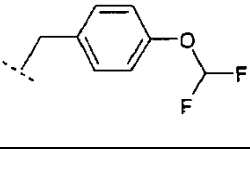
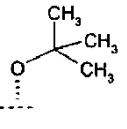
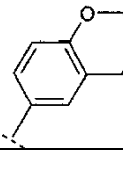
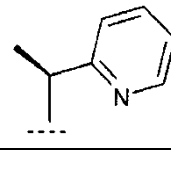
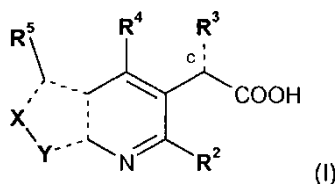
1063			H		7,5	514,3
1064			H		7,3	514,3
1065			H		6,8	535,3
1066			H		4,7	536,2

TABLA 2

						
Cpt	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	t <sub>R</sub> (min)	EM (M+H) <sup>+</sup>
2001			H		5,6	551,2
2002			H		4,0	501,3

## REIVINDICACIONES

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



5

en la que

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

10 **X** es N cuando **Y** es N-**R**<sup>7</sup>; o

**X** es N-**R**<sup>6</sup> cuando **Y** es N;

**R**<sup>2</sup> y **R**<sup>5</sup> se seleccionan cada uno de forma independiente de

a) halo;

15 b) **R**<sup>8</sup>, -C(=O)-**R**<sup>8</sup>, -C(=O)-O-**R**<sup>8</sup>, -O-**R**<sup>8</sup>, -S-**R**<sup>8</sup>, -SO-**R**<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>-**R**<sup>8</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-**R**<sup>8</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-**R**<sup>8</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-O-**R**<sup>8</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-O-**R**<sup>8</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-S-**R**<sup>8</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-SO-**R**<sup>8</sup> o -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-SO<sub>2</sub>-**R**<sup>8</sup>;

en donde **R**<sup>8</sup> se selecciona en cada caso de forma independiente de H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), alqueno (C<sub>2-6</sub>), alquino (C<sub>2-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo y **Het**; y

20 en donde cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente de:

i) halo, oxo, tioxo, alqueno (C<sub>2-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-, -OH, -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), O-haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), -SH, -S-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -SO-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (C<sub>1-6</sub>) y -N((alquilo (C<sub>1-6</sub>))<sub>2</sub>);

25

ii) alquilo (C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido con -OH, -O-haloalquilo (C<sub>1-6</sub>) o -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>); y

iii) arilo o **Het**, en donde cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con halo o alquilo (C<sub>1-6</sub>); y

30 c) -N(**R**<sup>9</sup>)**R**<sup>10</sup>, -C(=O)-N(**R**<sup>9</sup>)**R**<sup>10</sup>, -O-C(=O)-N(**R**<sup>9</sup>)**R**<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>-N(**R**<sup>9</sup>)**R**<sup>10</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-N(**R**<sup>9</sup>)**R**<sup>10</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-N(**R**<sup>9</sup>)**R**<sup>10</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-O-C(=O)-N(**R**<sup>9</sup>)**R**<sup>10</sup> o -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-SO<sub>2</sub>-N(**R**<sup>9</sup>)**R**<sup>10</sup> en donde

**R**<sup>9</sup> se selecciona en cada caso de forma independiente de H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>); y

**R**<sup>10</sup> se selecciona en cada caso de forma independiente de **R**<sup>8</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-**R**<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>-**R**<sup>8</sup>, -C(=O)-**R**<sup>8</sup>, -C(=O)O**R**<sup>8</sup> y -C(=O)N(**R**<sup>9</sup>)**R**<sup>8</sup>; en donde **R**<sup>3</sup> y **R**<sup>9</sup> son como se ha definido con anterioridad;

35 **R**<sup>6</sup> y **R**<sup>7</sup> se seleccionan cada uno de forma independiente de

a) **R**<sup>8</sup>, -C(=O)-**R**<sup>8</sup>, -C(=O)-O-**R**<sup>8</sup>, -O-**R**<sup>8</sup>, -S-**R**<sup>8</sup>, -SO-**R**<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>-**R**<sup>8</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-**R**<sup>8</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-**R**<sup>8</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-O-**R**<sup>8</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-O-**R**<sup>8</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-S-**R**<sup>8</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-SO-**R**<sup>8</sup> o -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-SO<sub>2</sub>-**R**<sup>8</sup>;

40 en donde **R**<sup>8</sup> se selecciona en cada caso de forma independiente de H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), alqueno (C<sub>2-6</sub>), alquino (C<sub>2-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), arilo y **Het**; y

en donde cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente de:

i) halo, oxo, tioxo, alqueno (C<sub>2-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-, -OH, -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>), O-haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), -SH, -S-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -SO-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1-6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo (C<sub>1-6</sub>) y -N((alquilo (C<sub>1-6</sub>))<sub>2</sub>);

45

ii) alquilo (C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido con -OH, -O-haloalquilo (C<sub>1-6</sub>) o -O-alquilo (C<sub>1-6</sub>); y

iii) arilo o **Het**, en donde cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con halo o alquilo (C<sub>1-6</sub>); y

50

b) -N(**R**<sup>9</sup>)**R**<sup>10</sup>, -C(=O)-N(**R**<sup>9</sup>)**R**<sup>10</sup>, -O-C(=O)-N(**R**<sup>9</sup>)**R**<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>-N(**R**<sup>9</sup>)**R**<sup>10</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-N(**R**<sup>9</sup>)**R**<sup>10</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-C(=O)-N(**R**<sup>9</sup>)**R**<sup>10</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-O-C(=O)-N(**R**<sup>9</sup>)**R**<sup>10</sup> o -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-SO<sub>2</sub>-N(**R**<sup>9</sup>)**R**<sup>10</sup> en donde

**R**<sup>9</sup> se selecciona en cada caso de forma independiente de H, alquilo (C<sub>1-6</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>); y

**R**<sup>10</sup> se selecciona en cada caso de forma independiente de **R**<sup>8</sup>, -alquileo (C<sub>1-6</sub>)-**R**<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>-**R**<sup>8</sup>, -C(=O)-**R**<sup>8</sup>, -C(=O)O**R**<sup>8</sup> y -C(=O)N(**R**<sup>9</sup>)**R**<sup>8</sup>; en donde **R**<sup>8</sup> y **R**<sup>9</sup> son como se ha definido con anterioridad;

55

**R**<sup>3</sup> es alquilo (C<sub>1-6</sub>), haloalquilo (C<sub>1-6</sub>), alqueno (C<sub>2-6</sub>), alquino (C<sub>2-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-, aril-alquilo (C<sub>1-6</sub>)-, **Het**-alquilo (C<sub>1-6</sub>)- o -**W**-**R**<sup>31</sup>, y

60 el enlace **c** es un enlace sencillo; o

$R^3$  es alquilideno ( $C_{1-6}$ ) y el enlace *c* es un doble enlace;

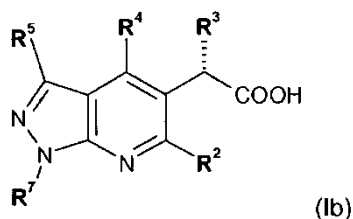
en donde **W** es O o S y  $R^{31}$  es alquilo ( $C_{1-6}$ ), haloalquilo ( $C_{1-6}$ ), alquenido ( $C_{2-6}$ ), alquinilo ( $C_{2-6}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-7}$ ), arilo, cicloalquilo ( $C_{3-7}$ )-alquilo ( $C_{1-6}$ )-, aril-alquilo ( $C_{1-6}$ )- o **Het**-alquilo ( $C_{1-6}$ )-;

5 en donde cada uno del alquilideno ( $C_{1-6}$ ), alquilo ( $C_{1-6}$ ), haloalquilo ( $C_{1-6}$ ), alquenido ( $C_{2-6}$ ), alquinilo ( $C_{2-6}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-7}$ )-alquilo ( $C_{1-6}$ )-, aril-alquilo ( $C_{1-6}$ )-, **Het**-alquilo ( $C_{1-6}$ )- y **-WR<sup>31</sup>** está sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente de alquilo ( $C_{1-6}$ ), halo, ciano, oxo y -O-alquilo ( $C_{1-6}$ );

10  $R^4$  es arilo o **Het**, en donde cada uno del arilo y **Het** está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente de halo, alquilo ( $C_{1-6}$ ), alquenido ( $C_{2-6}$ ), haloalquilo ( $C_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-7}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-7}$ )-alquilo ( $C_{1-6}$ )-, -OH, -O-alquilo ( $C_{1-6}$ ), -SH, -S-alquilo ( $C_{1-6}$ ), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo ( $C_{1-6}$ ) y -N(alquilo ( $C_{1-6}$ ))<sub>2</sub>; en donde el alquilo ( $C_{1-6}$ ) está sustituido opcionalmente con hidroxilo, -O-alquilo ( $C_{1-6}$ ), ciano u oxo; y

15 en donde **Het** es un heterociclo aromático, saturado o insaturado de 4 o 7 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionado cada uno de forma independiente de N, O y S; o un heteropoliciclo aromático, saturado o insaturado de 7 a 14 miembros que tiene, siempre que sea posible, de 1 a 5 heteroátomos cada uno seleccionado de forma independiente de N, O y S; o una sal del mismo.

20 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



25 en la que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^7$  son como se ha definido en la reivindicación 1.

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

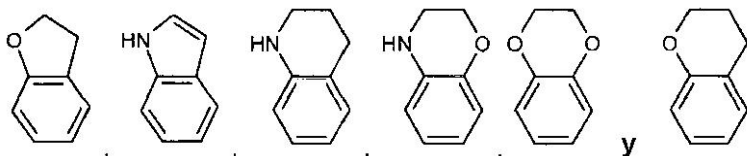
30 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^2$  es -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

35 5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^3$  es -O-alquilo ( $C_{1-4}$ ); y el enlace *c* es un enlace sencillo.

40 6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^4$  es fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente de halo, alquilo ( $C_{1-4}$ ), alquenido ( $C_{2-4}$ ), haloalquilo ( $C_{1-4}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-7}$ ), -OH, -O-alquilo ( $C_{1-4}$ ), -SH, -S-alquilo ( $C_{1-4}$ ), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo ( $C_{1-4}$ ) y -N(alquilo ( $C_{1-4}$ ))<sub>2</sub>.

45 7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^4$  es **Het** opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente de halo, alquilo ( $C_{1-6}$ ), alquenido ( $C_{2-6}$ ), haloalquilo ( $C_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-7}$ ), -OH, -O-alquilo ( $C_{1-6}$ ), -SH, -S-alquilo ( $C_{1-6}$ ), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo ( $C_{1-6}$ ) y -N(alquilo ( $C_{1-6}$ ))<sub>2</sub>; en donde el alquilo ( $C_{1-6}$ ) está sustituido opcionalmente con hidroxilo o -O-alquilo ( $C_{1-6}$ ).

50 8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^4$  es fenilo o **Het** opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno seleccionado de forma independiente de halo, alquilo ( $C_{1-6}$ ) y -O-alquilo ( $C_{1-6}$ ); y **Het** se selecciona de:

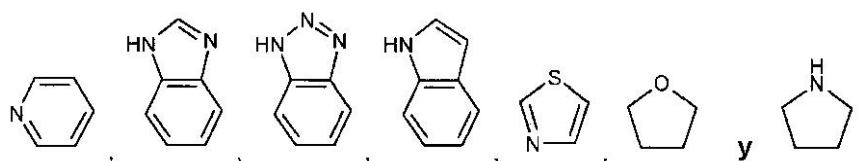


9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^5$  es H o alquilo ( $C_{1-4}$ ).

5 10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^7$  es H, alquileno ( $C_{1-6}$ )-O-alquilo ( $C_{1-6}$ ), alquileno ( $C_{1-6}$ )-O-arilo, haloalquilo ( $C_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-7}$ ), alquilen ( $C_{1-6}$ )-cicloalquilo ( $C_{3-7}$ ), **Het**, arilo, alquileno ( $C_{1-6}$ )-**Het** o alquilen ( $C_{1-6}$ )-arilo, en donde dichos arilo, **Het**, alquileno ( $C_{1-6}$ )-**Het** y alquilen ( $C_{1-6}$ )-arilo están sustituidos opcionalmente con (alquilo ( $C_{1-6}$ ), -O-alquilo ( $C_{1-6}$ ), u -O-haloalquilo ( $C_{1-6}$ )).

10 11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^7$  es alquileno ( $C_{1-6}$ )-O-alquilo ( $C_{1-6}$ ), alquileno ( $C_{1-6}$ )-O-arilo, haloalquilo ( $C_{1-6}$ ), cicloalquilo ( $C_{3-7}$ ), alquileno ( $C_{1-6}$ )-cicloalquilo ( $C_{3-7}$ ), -OH o -O-alquilo ( $C_{1-6}$ ), **Het**, arilo, alquileno ( $C_{1-6}$ )-**Het** o alquileno ( $C_{1-6}$ )-arilo, en el que dichos arilo, **Het**, alquileno ( $C_{1-6}$ )-**Het** y alquileno ( $C_{1-6}$ )-arilo están opcionalmente sustituidos con alquilo ( $C_{1-6}$ ), -O-alquilo ( $C_{1-6}$ ) o -O-haloalquilo ( $C_{1-6}$ ):

15 y **Het** es:



20 12. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como medicamento.

25 13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, que además comprende al menos otro agente antiviral.

30 15. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una infección por VIH en un mamífero que tiene o está en riesgo de tener la infección.