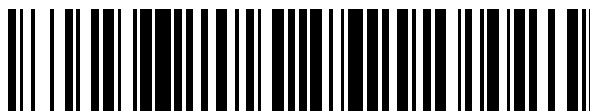


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 216**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/14** (2006.01)

**A61K 31/4995** (2006.01)

**A61P 31/18** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.07.2014 PCT/US2014/046415**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.01.2015 WO15006733**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2014 E 14745053 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 3019499**

54 Título: **Compuestos policíclicos de carbamoilpiridona y su uso farmacéutico**

30 Prioridad:

**12.07.2013 US 201361845807 P**

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

**20.12.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**JI, MINGZHE;  
MARTIN, TERESA ALEJANDRA TREJO;  
DESAI, MANOJ C.;  
JIN, HAOLUN y  
PYUN, HYUNG-JUNG**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 647 216 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

**Compuestos policíclicos de carbamoilpiridona y su uso farmacéutico**

## ANTECEDENTES

5 Campo de la invención

Se desvelan compuestos, composiciones y métodos para el tratamiento de las infecciones del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En particular, se desvelan compuestos policíclicos de carbamoilpiridona novedosos y métodos para su preparación y uso como agentes terapéuticos o profilácticos.

10

Descripción de las técnicas e invenciones relacionadas

Las infecciones del virus de la inmunodeficiencia humana, y las enfermedades relacionadas, suponen un grave problema de salud pública en todo el mundo. El virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) codifica tres enzimas que son necesarias para la replicación viral (o replicación vírica): la transcriptasa inversa, la proteasa y la integrasa. A pesar de que los medicamentos que están dirigidos a la transcriptasa inversa y la proteasa gozan de un amplio uso y han demostrado su eficacia, particularmente cuando se emplean de manera conjunta, la toxicidad y el desarrollo de cepas resistentes ha limitado su utilidad (Palella, et al., N. Engl. J Med., (1998), 338:853-860; Richman, D. D., Nature, (2001), 410:995-1001).

20

Uno de los objetivos de las terapias antirretrovirales es conseguir la supresión viral en los pacientes infectados con VIH. Las pautas de tratamiento actuales publicadas por el Departamento de Salud y Servicios Sociales de los Estados Unidos ('United States Department of Health and Human Services', en inglés) afirman que para obtener dicha supresión viral es necesario utilizar una combinación de terapias, esto es, diversos medicamentos pertenecientes a al menos dos o más tipos de medicamentos ('Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents'. Departamento de Salud y Servicios Sociales de los Estados Unidos. Disponible en <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Acceso obtenido el 14 de marzo de 2013). Además, las decisiones relacionadas con el tratamiento de los pacientes infectados con VIH se complican cuando el paciente también requiere tratamiento para otros trastornos médicos (ver E-12). Ya que los cuidados estándares requieren usar múltiples medicamentos para suprimir el VIH, además de tratar otros trastornos o afecciones que el paciente pueda padecer, el potencial de interacción entre los medicamentos es un criterio que se toma en cuenta para escoger un régimen farmacológico. Así, existe una necesidad de contar con terapias antirretrovirales que tengan un potencial reducido de interacción entre medicamentos.

35

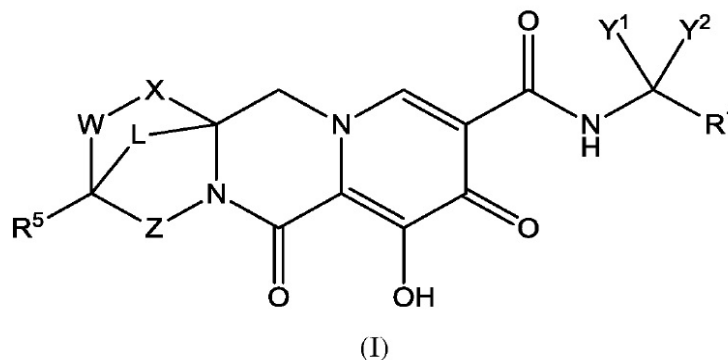
Por lo tanto, existe una necesidad de contar con nuevos agentes que inhiban la replicación del VIH y minimicen el potencial de interacciones medicamento-medicamento cuando se administren junto con otros fármacos o medicamentos.

## 40 BREVE RESUMEN

La presente invención está relacionada con compuestos policíclicos de carbamoilpiridona novedosos, que tienen una actividad antiviral e incluyen los estereoisómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables, y con el uso de estos compuestos en el tratamiento de infecciones de VIH. Los compuestos de la invención pueden usarse para inhibir la actividad de la integrasa del VIH y también pueden usarse para reducir la replicación del VIH.

45

En una realización de la presente invención, se proporcionan compuestos que tienen la siguiente Fórmula (I):



50

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

de manera que Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> son ambos, de manera independiente, un hidrógeno, un C<sub>1-3</sub>alquilo o un C<sub>1-3</sub>haloalquilo;

R<sup>1</sup> es un fenilo sustituido con entre uno y tres halógenos;

X es -CHR<sup>2</sup>-;

W es un enlace o -CHR<sup>3</sup>-;

Z es un enlace o -CHR<sup>4</sup>-;

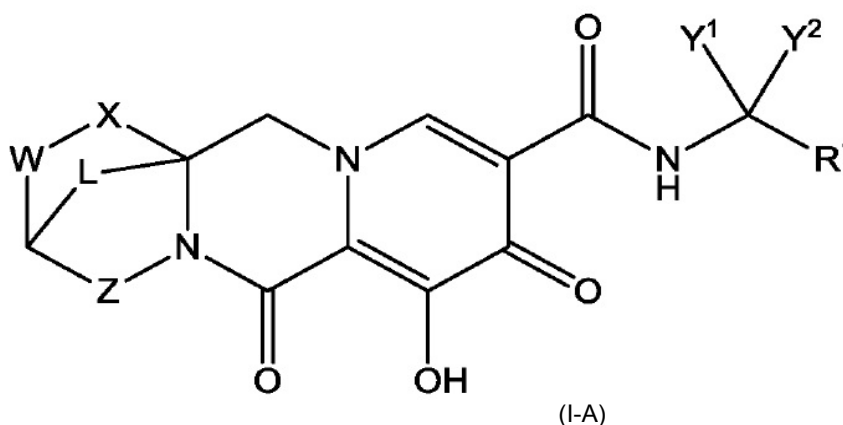
R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno, de manera independiente, un hidrógeno o un C<sub>1-3</sub>alquilo;

R<sup>5</sup> es un hidrógeno, un C<sub>1-3</sub>alquilo o un C<sub>1-3</sub>haloalquilo;

L es -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>- o -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-; y

cada R<sup>a</sup> es, de manera independiente, un hidrógeno, un halo, un hidroxilo o un C<sub>1-4</sub>alquilo.

En otra realización adicional, se proporcionan compuestos que tienen la siguiente Fórmula (I-A):



o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

de manera que Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> son ambos, de manera independiente, un hidrógeno, un C<sub>1-3</sub>alquilo o un C<sub>1-3</sub>haloalquilo;

R<sup>1</sup> es un fenilo sustituido con entre uno y tres halógenos;

X es -CHR<sup>2</sup>-;

W es un enlace o -CHR<sup>3</sup>-;

Z es un enlace o -CHR<sup>4</sup>-;

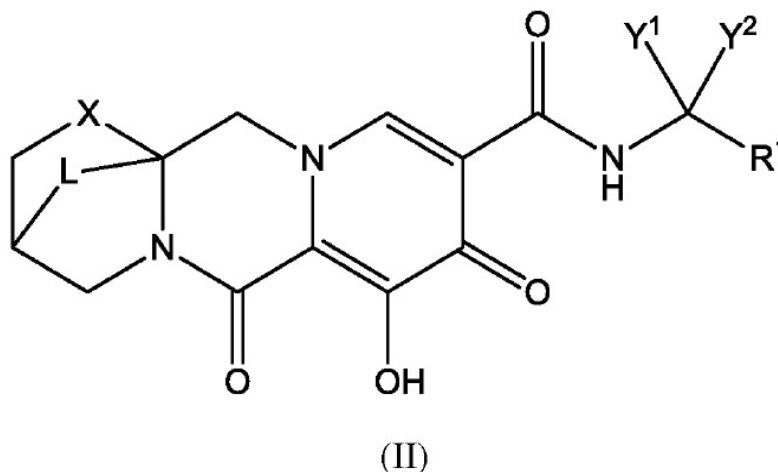
R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno, de manera independiente, un hidrógeno o un C<sub>1-3</sub>alquilo;

R<sup>5</sup> es un hidrógeno, un C<sub>1-3</sub>alquilo o un C<sub>1-3</sub>haloalquilo;

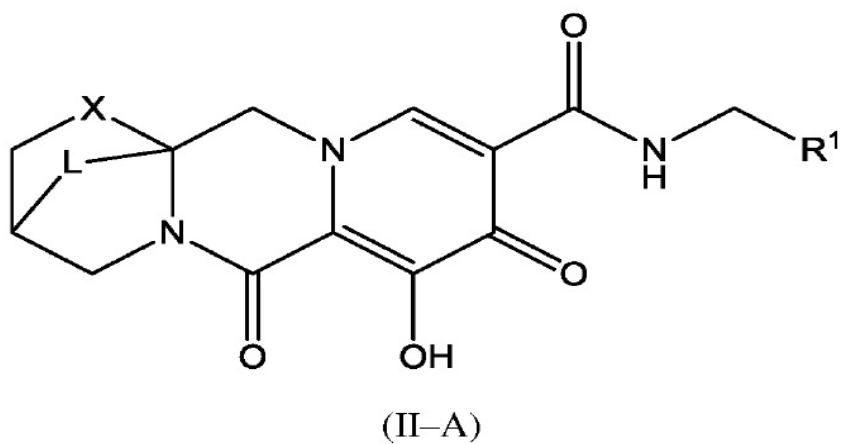
L es -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>- o -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-; y

cada R<sup>a</sup> es, de manera independiente, un hidrógeno, un halo, un hidroxilo o un C<sub>1-4</sub>alquilo.

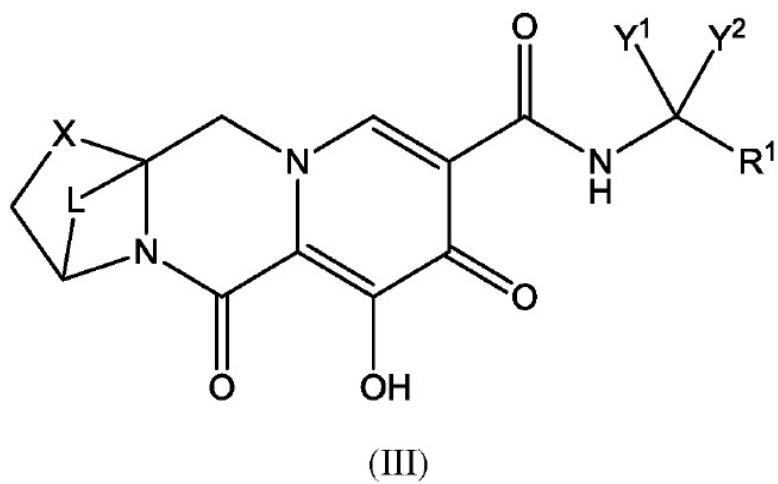
En otra realización, se proporcionan compuestos que tienen la siguiente Fórmula (II):



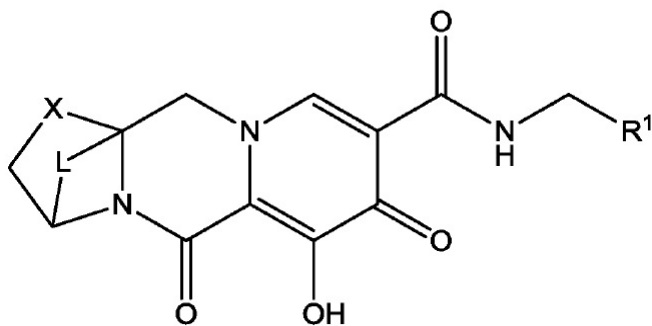
En una realización adicional, se proporcionan compuestos que tienen la siguiente Fórmula (II-A):



En otra realización, se proporcionan compuestos que tienen la siguiente Fórmula (III):



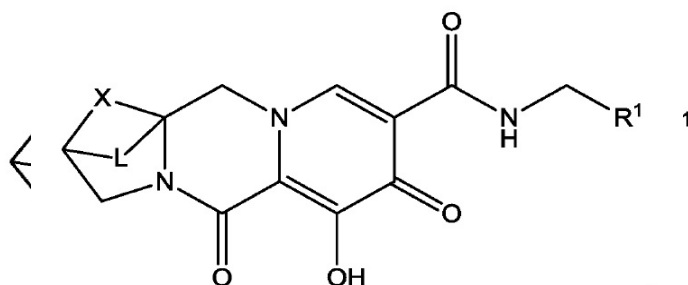
En una realización adicional, se proporcionan compuestos que tienen la siguiente Fórmula (III-A):



(III-A)

En otra realización, se proporcionan compuestos que tienen la siguiente Fórmula (IV):

En una realización adicional, se proporcionan compuestos que tienen la siguiente Fórmula (IV-A):



(IV-A)

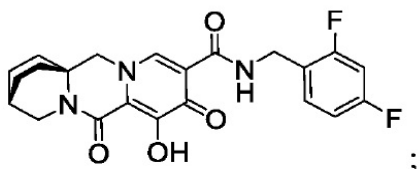
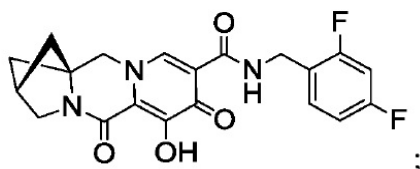
5 En otra realización, L es  $-C(R^a)_2-$ . En una realización adicional, L es  $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ . En otra realización adicional, L es  $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ . En otra realización adicional, cada  $R^a$  es hidrógeno.

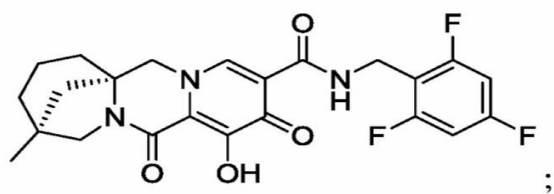
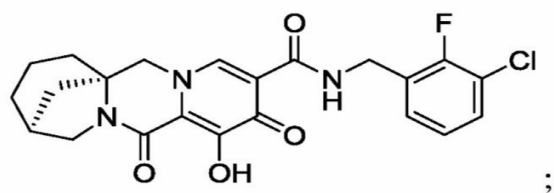
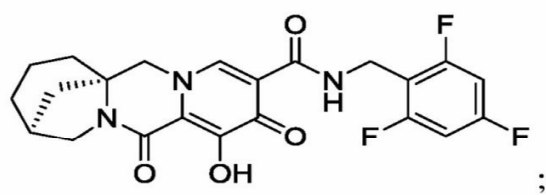
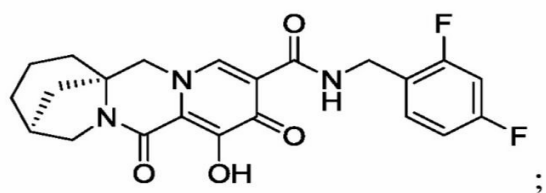
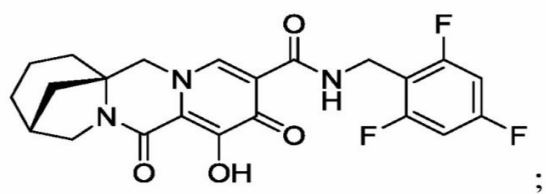
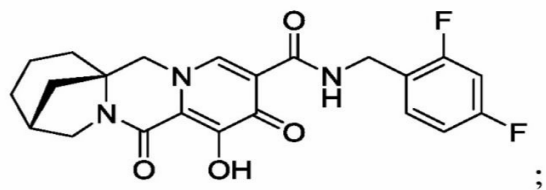
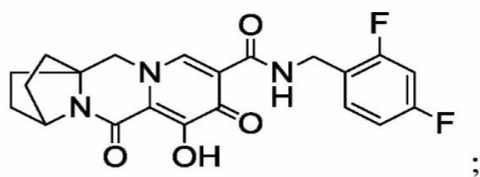
En otra realización,  $R^1$  está sustituido con un halógeno. En una realización adicional,  $R^1$  es 4-fluorofenil o 2-fluorofenil.

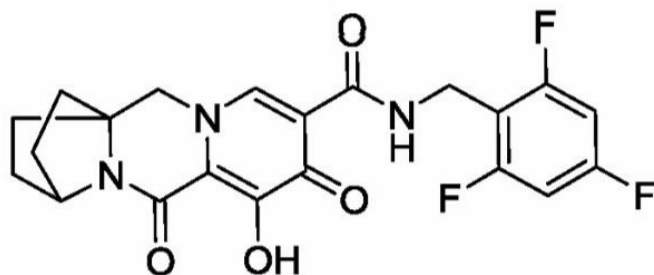
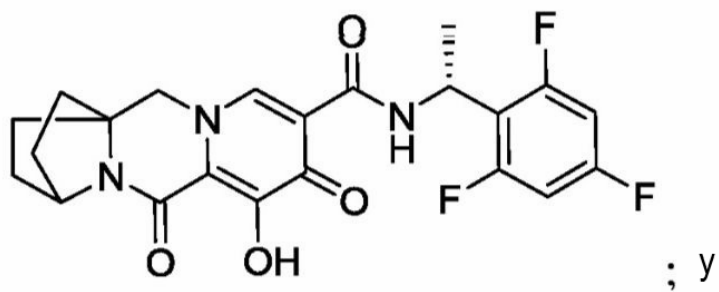
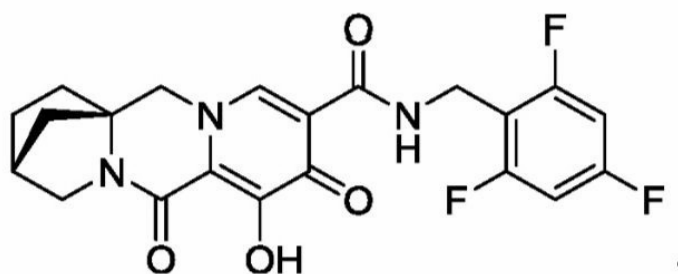
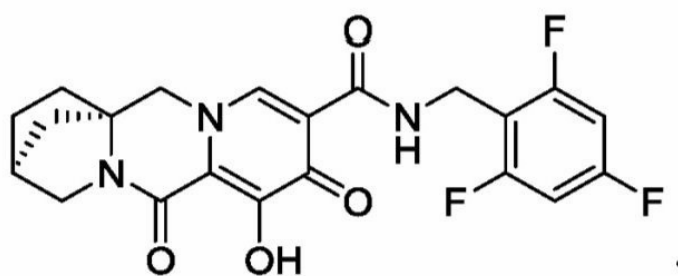
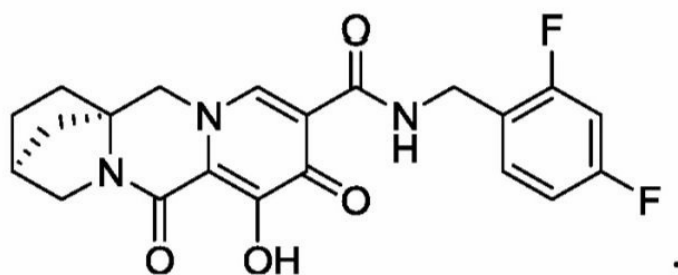
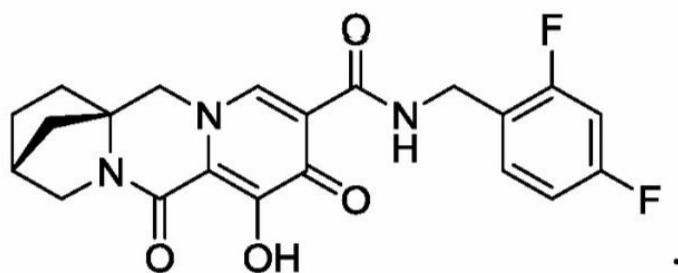
10 En otra realización,  $R^1$  está sustituido con dos halógenos. En una realización adicional,  $R^1$  es 2,4-difluorofenil, 2,3-difluorofenil, 2,6-difluorofenil, 3-fluoro-4-clorofenil, 3,4-difluorofenil, 2-fluoro-4-clorofenil o 3,5-difluorofenil. En otra realización adicional,  $R^1$  es 2,4-difluorofenil.

15 En otra realización,  $R^1$  está sustituido con tres halógenos. En una realización adicional,  $R^1$  es 2,4,6-trifluorofenil o 2,3,4-trifluorofenil. En otra realización adicional,  $R^1$  es 2,4,6-trifluorofenil.

En otra realización adicional, se proporcionan compuestos que tienen las siguientes estructuras:







En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la Fórmula (I), (I-A), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV), (IV-A) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de estos compuestos, y un vehículo (o portador), diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

La invención también proporciona una composición farmacéuticamente aceptable, tal y como se ha descrito previamente, para su uso en el tratamiento de una infección de VIH en un ser humano que padezca dicha infección o que corra el riesgo de padecer dicha infección.

En otra realización, se proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (I), (I-A), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV), (IV-A), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de estos compuestos, para su uso en una terapia. En particular, se desvela un compuesto que tiene la Fórmula (I), (I-A), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV), (IV-A) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de estos compuestos, y un vehículo (o portador), diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables, para su uso en un método para tratar la proliferación del virus de VIH, tratar el SIDA o retrasar la aparición de los síntomas del SIDA o el complejo relacionado con el SIDA (o ARC, por sus siglas en inglés) en un mamífero (por ejemplo, un humano), de manera que dicho método incluye administrar al mamífero un compuesto que tiene la Fórmula (I), (I-A), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV), (IV-A) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de estos compuestos, y un vehículo (o portador), diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, se desvela un compuesto que tiene la Fórmula (I), (I-A), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV), (IV-A), tal y como se describe en el presente texto, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos compuestos, para su uso en el tratamiento de una infección de VIH en un ser humano que padezca dicha infección o que corra el riesgo de padecer dicha infección.

En otra realización, se desvela el uso de un compuesto que tiene la Fórmula (I), (I-A), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV) o (IV-A), tal y como se describe en el presente texto, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos compuestos, para la fabricación o elaboración de un medicamento para el tratamiento de una infección de VIH en un ser humano que padezca dicha infección o que corra el riesgo de padecer dicha infección.

En otra realización, se desvela un artículo de fabricación que contiene una composición eficaz para tratar una infección de VIH; y material de embalaje que comprende una etiqueta que señala que la composición puede usarse para tratar las infecciones de VIH. Las composiciones ejemplares comprenden un compuesto que tiene la Fórmula (I), (I-A), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV) o (IV-A), de acuerdo con la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos compuestos.

También se desvela un método para inhibir la replicación del VIH. El método incluye exponer el virus a una cantidad eficaz de un compuesto con la Fórmula (I), (I-A), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV) o (IV-A), o una sal de estos compuestos, en unas condiciones en las que se inhibe la replicación del VIH.

También se desvela el uso de un compuesto con la Fórmula (I), (I-A), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV), (IV-A), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos compuestos, para inhibir la actividad de la enzima integrasa del VIH.

En otra realización, se desvela el uso de un compuesto con la Fórmula (I), (I-A), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV), (IV-A), o una sal de estos compuestos, para inhibir la replicación del VIH.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

### Definiciones

A menos que se infiera lo contrario por el contexto, a lo largo de la presente especificación y de las reivindicaciones, el término 'comprender' y sus variantes, como 'comprende(n)' y 'que comprende(n)', deben entenderse en un sentido amplio e inclusivo, es decir, 'que incluye(n), pero no se limita(n) a'.

A lo largo de la presente especificación, las referencias a 'una realización' significan que un rasgo, una estructura o una característica particulares descritos en relación con la realización se incluye(n) en al menos una realización de la presente invención. Así, no todas las apariciones de la frase 'en una realización' en diversos apartados a lo largo de esta especificación se refieren necesariamente a la misma realización. Además, los rasgos, estructuras o características particulares pueden combinarse de cualquier forma adecuada en una o más realizaciones.

'Hidroxi' o 'hidroxil(o)' hacen referencia al radical -OH.

'Oxo' hace referencia al sustituyente =O.

'Alquilo' hace referencia a un radical de una cadena recta o ramificada de hidrocarburos que está

compuesta únicamente de átomos de carbono o hidrógeno, que está saturada, que tiene entre uno y cuatro átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo) y que está unida al resto de la molécula mediante un enlace simple, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, l-metiletilo (isopropilo), n-butilo, l,l-dimetiletilo (t-butilo), y similares.

5 'Halo' o 'halógeno' hace referencia a bromo-, cloro-, fluoro- o yodo-.

'Haloalquilo' hace referencia a un radical alquilo, tal y como se ha explicado previamente, que se ha sustituido con uno o más radicales halo, tal y como se ha explicado previamente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo, y similares.

15 La invención que se desvela en el presente texto también pretende abarcar todos los compuestos farmacéuticamente aceptables con la Fórmula (I), (I-A), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV), (IV-A), y los estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, que están marcados isotópicamente al tener uno o más átomos sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o un número atómico diferentes. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos desvelados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>N, <sup>15</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F, <sup>36</sup>Cl, <sup>123</sup>I y <sup>125</sup>I, respectivamente. Estos compuestos radiomarcados podrían ser útiles para ayudar a determinar o medir la eficacia de los compuestos, determinando, por ejemplo, el sitio o el modo de acción, o relacionando la afinidad y los sitios de acción farmacológicamente importantes. Algunos compuestos marcados isotópicamente que tienen la Fórmula (I), (I-A), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV), (IV-A), y los estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles para los estudios sobre la distribución de los medicamentos y/o sustratos de los tejidos. Los isótopos radiactivos tritio (esto es, <sup>3</sup>H) y carbono-14 (esto es, <sup>14</sup>C) son particularmente útiles para este propósito debido a su facilidad para incorporar y los rápidos métodos de detección.

20 La sustitución con isótopos más pesados como el deuterio (esto es, <sup>2</sup>H) puede lograr algunas ventajas terapéuticas que son el resultado de una mayor estabilidad metabólica. Por ejemplo, la vida media (o semivida) 'in vivo' puede aumentar o pueden reducirse los requisitos de dosificación. Por ello, en algunas circunstancias pueden preferirse los isótopos más pesados.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, como <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>15</sup>O y <sup>13</sup>N, puede ser útil en los estudios de tomografía por emisión de positrones o PET (por las siglas en inglés de 'Positron Emission Tomography') para examinar la ocupación de los receptores del sustrato. En general, los compuestos marcados isotópicamente que tienen la Fórmula (I), (I-A), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV), (IV-A), y los estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, pueden prepararse mediante técnicas convencionales que resultan conocidas para las personas versadas en la materia, o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos que se ofrecen más adelante, usando un reactivo adecuado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado previamente utilizado.

40 En el presente texto también se desvelan los productos metabólicos 'in vivo' de los compuestos desvelados. Estos productos pueden ser resultado de, por ejemplo, la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, debido -principalmente- a procesos enzimáticos. Por consiguiente, la divulgación incluye compuestos producidos mediante un proceso que incluye administrar un compuesto de la presente invención a un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para obtener un producto metabólico de este. Normalmente, estos productos se identifican administrando a un animal -como una rata, un ratón, una cobaya, un mono o un humano- un compuesto radiomarcado de la invención en una dosis detectable, lo que da al metabolismo el tiempo suficiente para actuar, y aislando sus productos de conversión de la orina, la sangre u otras muestras biológicas.

50 'Compuesto estable' o 'estructura estable' pretenden denominar un compuesto que es lo suficientemente resistente como para sobrevivir al aislamiento -con un nivel de pureza útil- de una mezcla de reacción, y que después se utiliza para desarrollar un agente terapéutico eficaz.

55 El término 'mamífero' incluye a los humanos y a los animales domésticos como los animales de laboratorio y las mascotas domésticas (por ejemplo, gatos, perros, cerdos, ganado, ovejas, cabras, caballos y conejos), y también a los animales no domésticos como los animales salvajes y similares.

60 'Opcional' y 'opcionalmente' significa que el suceso y/o las circunstancias que se describen a continuación pueden suceder o no, y que la descripción incluye casos o ejemplos en los que tienen lugar estos sucesos o circunstancias y casos o ejemplos en los que no. Por ejemplo, 'arilo opcionalmente sustituido' quiere decir que el radical arilo puede estar sustituido o no y que la descripción incluye tanto los radicales arilos sustituidos como los radicales arilos que no tienen una sustitución.

65 'Vehículo (o portador), diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables' incluye, sin limitación algunas, cualquier adyuvante, portador, vehículo, excipiente, deslizante o 'glidante', agente edulcorante, diluyente,

conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, surfactante, agente humectante, agente dispersor, agente suspensor, estabilizador, agente isotónico, solvente, disolvente o emulsionante que haya sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos y cuyo uso se considere aceptable para humanos o animales domésticos.

Los ejemplos de 'sales farmacéuticamente aceptables' de los compuestos desvelados en el presente documento incluyen las sales derivadas de una base adecuada, como un metal alcalino (por ejemplo, sodio), un metal de tierra alcalino (por ejemplo, magnesio), amonio y  $NX_4^+$  (donde X es un alquilo  $C_1-C_4$ ). Las sales farmacéuticamente aceptables de un átomo de nitrógeno o un grupo amino incluyen, por ejemplo, las sales de ácidos carboxílicos orgánicos como ácido acético, benzoico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; ácidos sulfónicos orgánicos, como ácido metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico; y ácidos inorgánicos, como ácido hidrocórico, hidrobromico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico. Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado como  $Na^+$  y  $NX_4^+$  (donde X se selecciona independientemente de un H o un grupo alquilo  $C_1-C_4$ ).

Para uso terapéutico, normalmente las sales de ingredientes activos de los compuestos desvelados en el presente documento serán farmacéuticamente aceptables, es decir, serán sales derivadas de un ácido o una base fisiológicamente aceptables. Sin embargo, también puede encontrarse un uso para las sales de ácidos o bases que no son farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en la preparación o la purificación de un compuesto con la Fórmula (I), (I-A), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV), (IV-A), un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de estos compuestos, o de otro compuesto de la presente invención. Todas las sales, sean derivadas o no de un ácido o una base fisiológicamente aceptables, se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

Normalmente, las sales metálicas se preparan haciendo reaccionar el hidróxido de metal con un compuesto de la presente invención. Los ejemplos de sales metálicas que se preparan de este modo son sales que contienen  $Li^+$ ,  $Na^+$  y  $K^+$ . Una sal metálica menos soluble puede precipitarse a partir de la solución de una sal más soluble mediante la adición de un compuesto metálico adecuado.

Además, las sales pueden formarse mediante la adición de ácidos pertenecientes a ciertos ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, HCl, HBr,  $H_2SO_4$  o ácidos sulfónicos orgánicos, centros básicos, normalmente aminas. Por último, debe entenderse que las composiciones del presente documento comprenden compuestos desvelados en el presente documento en su forma no ionizada, así como en su forma zwitteriónica, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en los hidratos.

A menudo, la cristalización produce un solvato del compuesto de la invención. Tal y como se utiliza en el presente texto, el término 'solvato' hace referencia a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención junto con una o más moléculas de solvente. El solvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. De forma alternativa, el solvente puede ser un solvente orgánico. De este modo, los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, incluyendo un monohidrato, dihidrato, semihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las formas solvatadas correspondientes. Los compuestos de la invención pueden ser auténticos solvatos, mientras que en otros casos los compuestos de la invención simplemente pueden retener agua adventicia o ser una mezcla de agua y algún solvente adventicio.

Una 'composición farmacéutica' hace referencia a una formulación o preparación de un compuesto de la invención y un medio generalmente aceptado en este campo para la administración del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, a humanos. Dicho medio incluye todos los vehículos (o portadores), diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

'Cantidad eficaz' o 'cantidad terapéuticamente eficaz' hace referencia a una cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención que, cuando se administra a un paciente que la necesita, es suficiente para proporcionar tratamiento para enfermedades, trastornos, desórdenes o estados patológicos para los que los compuestos resultan útiles. Dicha cantidad debería ser suficiente para provocar la respuesta médica o biológica de un sistema tisular (o un paciente) que un investigador o un clínico pretenden obtener. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo de diversos factores como el compuesto y su actividad biológica, la composición utilizada para la administración, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, el tipo de enfermedad o desorden que se esté tratando y su gravedad, los fármacos utilizados en combinación con o junto con los compuestos de la invención, y la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente. Esta cantidad terapéuticamente eficaz puede ser determinada de forma rutinaria por una persona con habilidades ordinarias en este campo, tomando en cuenta sus propios conocimientos, las técnicas y métodos previos y esta divulgación.

Tal y como se utiliza en el presente texto, el término tratamiento pretende hacer referencia a la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención que se utilizan para paliar o eliminar los síntomas de una infección de VIH y/o reducir la carga viral de 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 sujeto al virus pero antes de la aparición de síntomas relacionados con la enfermedad, y/o previamente a la detección del virus en la sangre, para prevenir la aparición de los síntomas de la enfermedad y/o prevenir que el virus alcance niveles detectables en la sangre, y la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para prevenir la transmisión perinatal del VIH desde la madre al bebé, mediante la administración a la madre antes de que dé a luz y al bebé durante sus primeros días de vida.

Tal y como se utiliza en el presente texto, el término 'agente antiviral' pretende hacer referencia a un agente (compuesto o biológico) que es eficaz para inhibir la formación y/o replicación de un virus en un ser humano, incluyendo -pero sin limitarse a- los agentes que interactúan con los mecanismos virales o del huésped que son necesarios para la formación y/o replicación de un virus en un ser humano.

Tal y como se utiliza en el presente texto, el término 'inhibidor de la replicación del VIH' pretende hacer referencia a un agente capaz de reducir o eliminar la capacidad que tiene el VIH para reproducirse en una célula huésped, ya sea 'in vitro', 'ex vivo' o 'in vivo'.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisómeras que pueden denominarse, en términos absolutos de estereoquímica, (R)- o (S)-, o (D)- o (L)- en el caso de los aminoácidos. La presente invención pretende abarcar todos estos posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R)- y (S)-, o (D)- y (L)- pueden prepararse usando tintones quirales o reactivos quirales, o mediante técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor adecuado y ópticamente puro o la resolución o separación del racemato (o del racemato de una sal o un derivativo) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión -o eficacia- (HPLC, por sus siglas en inglés) quiral. Cuando los compuestos que se describen en el presente documento tienen enlaces olefínicos dobles u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos E y Z. Asimismo, se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

Un 'estereoisómero' hace referencia a los compuestos que están compuestos por los mismos átomos unidos mediante los mismos enlaces, pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes y que no son intercambiables. En la presente invención se contemplan diversos estereoisómeros y mezclas de estos y se incluyen los 'enantiómeros', que hacen referencia a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles.

Un 'tautómero' hace referencia a un cambio de protón de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente invención incluye tautómeros de cualquiera de los compuestos mencionados.

#### Compuestos

Tal y como se ha explicado previamente, en una realización de la presente invención se proporcionan compuestos que tienen la Fórmula (I), (I-A), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV) o (IV-A), tal y como se ha explicado previamente.

En otra realización, L es  $-C(R^a)_2-$ . En una realización adicional, L es  $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ . En otra realización adicional, L es  $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ .

En una realización, cada  $R^a$  es, de manera independiente, hidrógeno, halo, hidroxilo o metilo. En una realización, cada  $R^a$  es, de manera independiente, hidrógeno o metilo. En una realización adicional, cada  $R^a$  es hidrógeno.

En otra realización,  $R^1$  está sustituido con un halógeno. En una realización adicional,  $R^1$  es 4-fluorofenil o 2-fluorofenil.

En otra realización,  $R^1$  está sustituido con dos halógenos. En una realización adicional,  $R^1$  es 2,4-difluorofenil, 2,3-difluorofenil, 2,6-difluorofenil, 3-fluoro-4-clorofenil, 3,4-difluorofenil, 2-fluoro-4-clorofenil o 3,5-difluorofenil. En otra realización adicional,  $R^1$  es 2,4-difluorofenil.

En otra realización,  $R^1$  está sustituido con tres halógenos. En una realización adicional,  $R^1$  es 2,4,6-trifluorofenil o 2,3,4-trifluorofenil. En otra realización adicional,  $R^1$  es 2,4,6-trifluorofenil.

En una realización,  $Y^1$  e  $Y^2$  son ambos, de manera independiente, hidrógeno, metilo,  $CF_2$  o  $CF_3$ . En una realización,  $Y^1$  e  $Y^2$  son ambos, de manera independiente, hidrógeno o metilo.

En una realización, X es  $-CHR^2-$ ; W es  $-CHR^3-$ ; y Z es  $-CHR^4-$ . En una realización, X es  $-CHR^2-$ ; W es un

enlace; y Z es  $-\text{CHR}^4-$ . En una realización, X es  $-\text{CHR}^2-$ ; W es  $-\text{CHR}^3-$ ; y Z es un enlace.

En una realización,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son cada uno, de manera independiente, hidrógeno o metilo. En una realización,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son cada uno hidrógeno.

En otra realización adicional de la presente invención, se proporcionan unos compuestos con cualquiera de las Fórmulas (I), (I-A), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV) o (IV-A), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, que tienen actividad antiviral.

En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto con cualquiera de las Fórmulas (I), (I-A), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV) o (IV-A), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, y un vehículo (o portador), diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

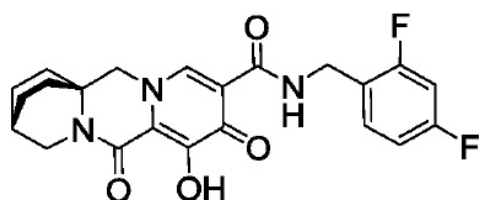
Se proporciona otra realización que comprende un compuesto con cualquiera de las Fórmulas (I), (I-A), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV) o (IV-A), o una composición farmacéutica de este, para su uso en un método para tratar o prevenir una infección de VIH en un ser humano que padezca dicha infección o que corra el riesgo de padecer dicha infección, de manera que dicho método incluye administrar al humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto con cualquiera de las Fórmulas (I), (I-A), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV), (IV-A) o una composición farmacéutica de este.

En otra realización, se proporciona un compuesto con cualquiera de las Fórmulas (I), (I-A), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV) o (IV-A), o una composición farmacéutica de este, para su uso en el tratamiento o prevención de una infección de VIH en un ser humano que padezca dicha infección o que corra el riesgo de padecer dicha infección.

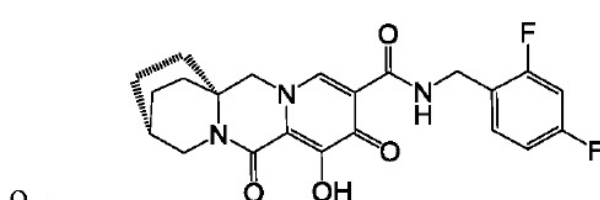
En otra realización, se proporciona un compuesto con cualquiera de las Fórmulas (I), (I-A), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV) o (IV-A), o una composición farmacéutica de este, para su uso en una terapia médica.

En otra realización, se proporciona un compuesto con cualquiera de las Fórmulas (I), (I-A), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV) o (IV-A), o una composición farmacéutica de este, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección de VIH.

Tal y como puede apreciar una persona versada en la materia, los compuestos con las Fórmulas (I), (I-A), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV) o (IV-A) pueden mostrarse de diversas maneras. Por ejemplo, el siguiente compuesto puede mostrarse de estas dos maneras:



2



2

#### Composiciones farmacéuticas

En lo referente a su administración, en algunas realizaciones, los compuestos que se describen en el presente texto se administran como un producto químico sin procesar o se formulan o preparan como composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto con la Fórmula (I), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV), (IV-A), y un vehículo (o portador), diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables. También se desvelan composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos (I-A).

El compuesto con la Fórmula (I), (I-A), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV) y (IV-A) está presente en la composición en una cantidad que es eficaz para tratar una enfermedad particular o un trastorno de interés. La actividad de los compuestos con la Fórmula (I), (I-A), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV) y (IV-A) puede ser determinada por una persona versada en la materia, por ejemplo, tal y como se describe en los Ejemplos de más adelante. Una persona versada en la materia puede determinar con facilidad las concentraciones y dosis adecuadas.

La administración de los compuestos de la invención, o de las sales farmacéuticamente aceptables de estos, en su forma pura o en una composición farmacéuticamente aceptable, puede realizarse mediante cualquiera de los métodos aceptados para administrar agentes que tienen usos similares. Las composiciones farmacéuticas de

la invención pueden prepararse combinando un compuesto de la invención con un vehículo (o portador), diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables y adecuados, y pueden formularse para obtener preparaciones con una forma sólida, semisólida, líquida o gaseosa, como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, ungüentos, soluciones, supositorios, inyecciones, inhaladores, geles, microesferas y aerosoles. Las vías habituales para administrar estas composiciones farmacéuticas incluyen -sin limitación alguna- la vía oral, tópica, transdérmica, inhalada, parenteral, sublingual, bucal, rectal, vaginal e intranasal. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan de tal manera que permitan que los ingredientes activos que están contenidos en las mismas sean biodisponibles tras la administración de la composición a un paciente. Las composiciones se administran a un sujeto o paciente en forma de una o más unidades de dosificación, de manera que, por ejemplo, un comprimido puede ser una única unidad de dosificación, y un recipiente o contenedor del compuesto de la invención en forma de aerosol puede contener diversas unidades de dosificación. Los métodos para preparar estas formas de dosificación resultan conocidos, o resultarán evidentes, para aquellas personas versadas en este campo; ver, por ejemplo, 'Remington: The Science and Practice of Pharmacy', 20ª Edición (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). En todos los casos, la composición que se va a administrar contendrá una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para el tratamiento de un trastorno o enfermedad de interés de acuerdo con los principios de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse siguiendo una metodología bien conocida en el campo farmacéutico. Por ejemplo, una composición farmacéutica que está pensada para administrarse mediante inyección puede prepararse combinando un compuesto de la invención con agua destilada y esterilizada para formar una solución. Puede añadirse un surfactante para facilitar la formación de una solución o suspensión homogéneas. Los surfactantes son compuestos que interactúan de forma no covalente con el compuesto de la invención a fin de facilitar la disolución o la suspensión homogénea del compuesto en el sistema de administración acuoso.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz, que variará dependiendo de diversos factores que incluyen la actividad del compuesto específico utilizado; la estabilidad metabólica y la duración activa del compuesto; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el modo y el tiempo de administración; la tasa o ritmo de excreción; la combinación de fármacos; la gravedad de la enfermedad o el trastorno particulares; y el hecho de que el sujeto se someta a una terapia.

#### Terapia de combinación

También se desvela un método para tratar o prevenir una infección de VIH en un ser humano que padezca dicha infección o que corra el riesgo de padecer dicha infección, lo cual incluye administrar al humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o de uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. También se desvela un método para tratar una infección de VIH en un ser humano que padezca dicha infección o que corra el riesgo de padecer dicha infección, lo cual incluye administrar al humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o de uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

También se desvelan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o de uno a tres) agentes terapéuticos adicionales, y un vehículo (o portador), diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

También se desvela una combinación de agentes farmacéuticos que comprenden un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o de uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

En las realizaciones previas de la divulgación, los agentes terapéuticos adicionales -uno o más- pueden ser un agente anti VIH. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales -uno o más- se seleccionan de un grupo que comprende inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de integrasa de sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de entrada (por ejemplo, inhibidores de CCR5, inhibidores de gp41 -por ejemplo, inhibidores de fusión- e inhibidores de unión de CD4), inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, compuestos dirigidos a la cápsida del VIH ('inhibidores de la cápsida', por ejemplo, inhibidores de la polimerización de la cápsida o compuestos de interrupción de la cápsida como los desvelados en WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Universidad de Pennsylvania) y WO 2013/006792 (Pharma Resources)), potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos o medicamentos para tratar el VIH, y combinaciones de estos.

En algunas realizaciones de la divulgación, los agentes terapéuticos adicionales -uno o más- se

seleccionan de un grupo que comprende inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de integrasa de sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, potenciadores farmacocinéticos, y combinaciones de estos.

En algunas realizaciones de la divulgación, los agentes terapéuticos adicionales -uno o más- se seleccionan de un grupo que comprende inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, y combinaciones de estos.

En realizaciones adicionales de la divulgación, el agente terapéutico adicional -uno o más- se selecciona de uno o mas de entre los siguientes:

(1) Inhibidores de la proteasa del VIH seleccionados de un grupo que se compone de amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brexanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35 y AG 1859.

(2) Inhibidores del VIH no nucleósidos o no nucleótidos de transcriptasa inversa seleccionados de un grupo que se compone de capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolide A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, rilpivirena, BILR 355 BS, VRX 840773, lersivirina, (UK-453061), RDEA806, KM023 y MK-1439;

(3) Inhibidores del VIH nucleósidos o nucleótidos de transcriptasa inversa seleccionados de un grupo que se compone de zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, sulfato de abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210,  $\pm$ -FTC, D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxilo, apricitabina (AVX754), KP-1461, GS-9131 (Gilead Sciences) y fosalvudina tidoxilo (antiguamente HDP 99.0003), tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir (Gilead Sciences), semifumarato de alafenamida de tenofovir (Gilead Sciences), GS-9148 (Gilead Sciences), adefovir, dipivoxilo de adefovir, CMX-001 (Chimerix) o CMX-157 (Chimerix);

(4) Inhibidores de integrasa de VIH seleccionados de un grupo que se compone de curcumina, derivados de curcumina, ácido cicórico, derivados de ácido cicórico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster de fenetilo de ácido cafeico, derivados de éster de fenetilo de ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, AR-177, L-870812 y L-870810, raltegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011, elvitegravir, dolutegravir y GSK-744;

(5) Inhibidores de integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH (NCINI), incluyendo -pero sin limitarse a- BI-224436, CX0516, CX05045, CX14442, compuestos desvelados en WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences)

(6) inhibidores de gp41 seleccionados de un grupo que se compone de enfuvirtida, sifuvirtida, albuvirtida, FB006M y TRI-1144;

(7) el inhibidor de CXCR4 AMD-070;

(8) el inhibidor de entrada SP01A;

(9) el inhibidor de gp120 BMS-488043;

(10) el inhibidor de G6PD y NADH-oxidasa inmunitina;

(11) inhibidores de CCR5 seleccionados de un grupo que se compone de aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer) y CCR5mAb004;

(12) inhibidores de la unión con el CD4 seleccionados de un grupo que se compone de ibalizumab (TMB-355) y BMS-068 (BMS-663068);

(13) potenciadores farmacocinéticos seleccionados de un grupo que se compone de cobicistato y SPI-452;

y

(14) otros fármacos o medicamentos para tratar el VIH seleccionados de un grupo que se compone de BAS-100, SPI-452, REP9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimato), HRG214, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889 y PA-1050040 (PA-040),

y combinaciones de estos compuestos.

En algunas realizaciones de la presente divulgación, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. Los dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser agentes terapéuticos diferentes seleccionados de la misma categoría de agentes terapéuticos, o pueden seleccionarse de diferentes

categorías de agentes terapéuticos. En una realización específica de la divulgación, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con un inhibidor de VIH nucleósido o nucleótido de transcriptasa inversa y un inhibidor de VIH no nucleósido de transcriptasa inversa. En otra realización específica de la divulgación, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con un inhibidor de VIH nucleósido o nucleótido de transcriptasa inversa y un compuesto inhibidor de proteasa del VIH. En otra realización de la divulgación, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con un inhibidor de VIH no nucleósido de transcriptasa inversa, un inhibidor de VIH no nucleósido de transcriptasa inversa y un potenciador farmacocinético. En otra realización de la divulgación, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con dos inhibidores de VIH nucleósidos o nucleótidos de transcriptasa inversa

En una realización particular de la divulgación, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con sulfato de abacavir, tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir o semifumarato de alafenamida de tenofovir.

En una realización particular de la divulgación, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir o semifumarato de alafenamida de tenofovir.

En una realización particular de la divulgación, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado de un grupo que se compone de: sulfato de abacavir, tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir o semifumarato de alafenamida de tenofovir, y con un segundo agente terapéutico adicional seleccionado de un grupo que se compone de emtricitibina y lamivudina.

En una realización particular de la divulgación, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado de un grupo que se compone de: tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir o semifumarato de alafenamida de tenofovir, y con un segundo agente terapéutico adicional, de manera que el segundo agente terapéutico adicional es emtricitibina.

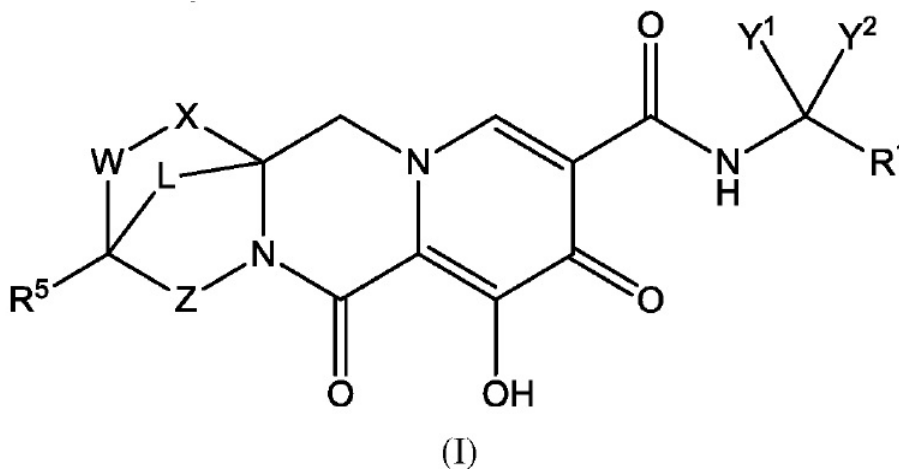
En algunas realizaciones de la divulgación, cuando un compuesto desvelado en el presente documento se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales tal y como se ha descrito previamente, los componentes de la composición se administran en un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administran de forma secuencial, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones.

En algunas realizaciones de la divulgación, un compuesto desvelado en el presente documento se combina con uno o más agentes terapéuticos en forma de una dosis unitaria para administrarse simultáneamente a un paciente, por ejemplo en forma de dosis sólidas de administración oral.

En algunas realizaciones de la divulgación, un compuesto desvelado en el presente documento se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Generalmente, la coadministración de un compuesto desvelado en el presente documento junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales hace referencia a la administración simultánea o secuencial de un compuesto desvelado en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de manera que las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto desvelado en el presente documento y de uno o más agentes terapéuticos adicionales están presentes en el cuerpo del paciente.

La coadministración incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos desvelados en el presente documento antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más de los agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, la administración del compuesto desvelado en el presente documento unos segundos, minutos u horas después de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, en algunas realizaciones de la divulgación, primero se administra una dosis unitaria de un compuesto desvelado en el presente documento, y segundos o minutos después se administra una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. De manera alternativa, en otras realizaciones de la divulgación, primero se administra una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, y segundos o minutos después se administra una dosis unitaria de un compuesto desvelado en el presente documento. En algunas realizaciones de la divulgación, primero se administra una dosis unitaria de un compuesto desvelado en el presente documento y, después, tras un periodo de tiempo de unas horas (por ejemplo, 1-12 horas), se administra una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, primero se administra una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales y, después, tras un periodo de tiempo de unas horas (por ejemplo, 1-12 horas), se administra una dosis unitaria de un compuesto desvelado en el presente documento.

Los siguientes Ejemplos ilustran diversos métodos para preparar los compuestos de la presente invención, es decir, los compuestos de la Fórmula (I):



5 donde L, R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup>, W, X, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> y Z son tal y como se explicado previamente. Debe entenderse que una persona versada en este campo puede ser capaz de preparar estos compuestos usando métodos similares o combinando otros métodos que resultan conocidos para alguien versado en la materia. También debe entenderse que una persona versada en este campo debería ser capaz de preparar, de forma similar a como se ha explicado previamente, otros compuestos con las Fórmulas (I), (I-A), (II), (II-A), (III), (III-A), (IV) y (IV-A), que no se ilustran específicamente más adelante, usando los componentes de partida adecuados y modificando los parámetros de la síntesis según convenga. En general, los componentes iniciales (o componentes de partida) pueden obtenerse de proveedores como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, Fluorochem USA, etc., o pueden sintetizarse de acuerdo con fuentes que resultan conocidas para las personas versadas en este campo (ver, por ejemplo, 'Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure', 5ª Edición (Wiley, diciembre del 2000)) o prepararse tal y como se describe en el presente documento.

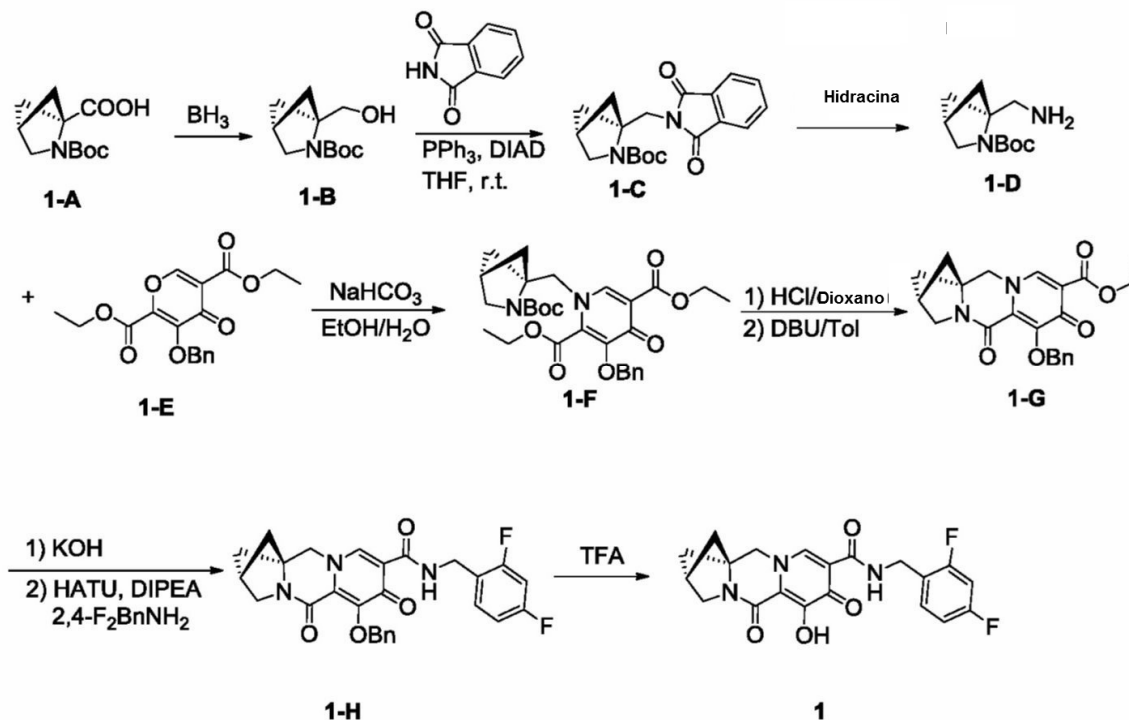
Los siguientes ejemplos se proporcionan con el propósito de ilustrar, no de limitar.

## EJEMPLOS

### COMPUESTOS REPRESENTATIVOS

#### **Ejemplo 1**

Preparación del Compuesto 1



#### 5 Paso 1

Un matraz de fondo redondo, 1 cuello y 100 mL se llenó con el reactivo 1-A (2,0 g, 8,8 mmol) en THF (20 mL). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0° C, y lentamente se añadió borano dimetilsulfuro (2 N en THF, 17,6 mL). Después, la mezcla de reacción se removió a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió hasta 0° C y se añadió metanol (8 mL) gota a gota para apagar la reacción. Tras la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice usando hexanos – acetato de etilo como eluyentes para obtener el **1-B**.

**LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z):** [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 214; se encontró: 214.

#### 15 Paso 2

Un matraz de fondo redondo, 1 cuello y 100 mL se llenó con el reactivo **1-B** (1,5 g, 7,0 mmol), trifenilfosfina (4,1 g, 15,6 mmol) y ftalimida (1,7 g, 11,3 mmol) en THF (30 mL). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0° C mientras se removía. Lentamente se añadió DIAD (3,1 g, 15,6 mmol) a la mezcla de reacción. Después, la mezcla de reacción se removió a temperatura ambiente durante la noche. Tras la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice usando hexanos – acetato de etilo como eluyentes para obtener el **1-C**.

**LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z):** [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 343; se encontró: 343.

#### 25 Paso 3

A una solución de reactivo 1-C (2,3 g, 6,7 mmol) en EtOH (40 mL) se añadió monohidrato de hidracina (1,3 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 70° C removiendo durante 3 horas. Después de realizar un proceso de filtrado para eliminar el sólido, el filtrado se concentró para obtener el compuesto **1-D**.

**LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z):** [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 213; se encontró: 213.

#### 30 Paso 4

Un matraz de fondo redondo, 1 cuello y 100 mL se llenó con el reactivo **1-D** (0,3 g, 1,4 mmol) y el reactivo **1-E** en etanol (7 mL). Se añadió bicarbonato sódico (0,24 g, 2,8 mmol) en agua (7 mL) a la mezcla de reacción. Después, la mezcla de reacción se removió a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua (x 2). Las partes acuosas se extrajeron con acetato de etilo (x 1) y las partes orgánicas se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El **1-F** crudo o sin tratar se usó para el paso siguiente sin ninguna purificación adicional.

**LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z):** [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 541; se encontró: 541.

#### Paso 5

Un matraz de fondo redondo, 1 cuello y 100 mL se llenó con el reactivo **1-F** (0,75 g, 1,4 mmol) en 4 N de HCl en dioxano (8 mL). Después, la mezcla de reacción se removió a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras la concentración, se obtuvieron 0,65 g de intermediario. El intermediario y DBU (1,0 g, 6,8 mmol) se disolvieron en tolueno (10 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 110° C removiendo durante 1 hora. Tras la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice usando hexanos – acetato de etilo como eluyentes para obtener el **1-G**.

**LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z):** [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 395; se encontró: 395.

#### Paso 6

Un matraz de fondo redondo, 1 cuello y 100 mL se llenó con el reactivo **1-G** (0,24 g, 0,61 mmol) en THF (2 mL) y MeOH (2 mL). Se añadió 1 N de KOH (1,8 mL) a la mezcla de reacción. Después, la mezcla de reacción se removió a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó añadiendo 1 N de HCl (1,8 mL). Tras la concentración, el residuo se coevaporó con tolueno (3 x). El ácido crudo, 2,4-difluobencilamina (0,17 g, 1,22 mmol), DIPEA (0,39 g, 3,04 mmol) y HATU (0,46 g, 1,22 mmol) se disolvieron en DMF (10 mL). La mezcla de reacción se removió a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat (x 2), NH<sub>4</sub>Cl sat (x 2) y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Tras la concentración, el crudo se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice usando hexanos – acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto **1-H**.

**LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z):** [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 492; se encontró: 492.

#### Paso 7

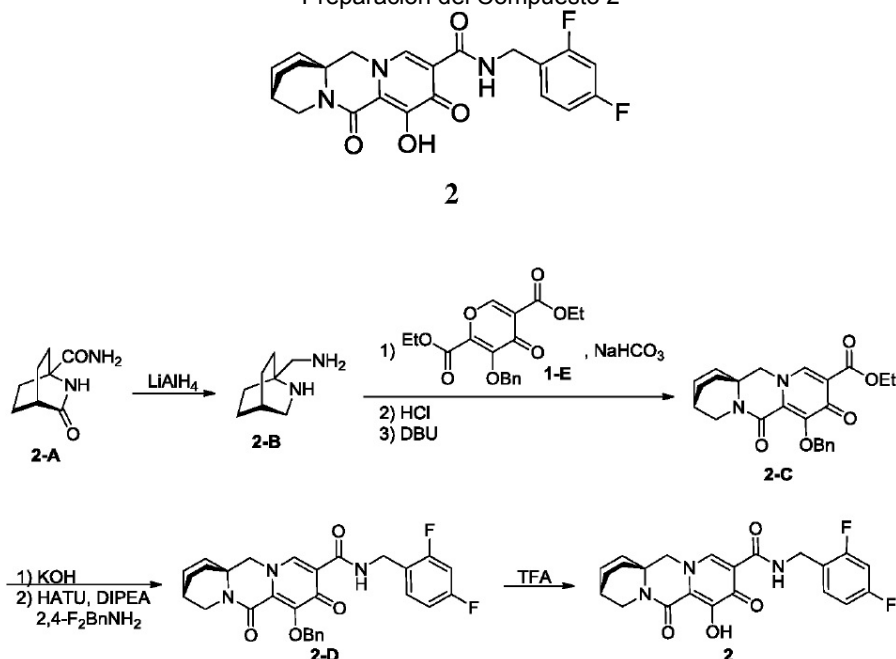
Un matraz de fondo redondo, 1 cuello y 50 mL se llenó con el reactivo **1-H** (0,24 g, 0,49 mmol) en TFA (3 mL). La mezcla de reacción se removió a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras la concentración, el crudo se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice usando acetato de etilo – metanol para obtener el compuesto **1**.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 12,63 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,36 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,64 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,72 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 3,11 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 1,71 (d, J = 4,7 Hz, 2H).

**<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, Cloroformo-d) δ -112,31 -112,36 (m, 1F), -114,75 (m, 1F).

**LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z):** [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 402; se encontró: 402.

#### Ejemplo 2 Preparación del Compuesto 2



#### Paso 1 y Paso 2

A un 'slurry' o lechada de LAH (1893 mg, 44,88 mmol) en THF (40 mL) se le añadió el compuesto **2-A** (894

mg, 5,315 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se sometió a reflujo. Tras 5 horas, la mezcla se enfrió a 0° C, se añadió LAH (1103 mg, 29,06 mmol) y THF (40 mL) adicionales y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 16 horas. La mezcla se revolvió a 0° C mientras se añadía lentamente agua (3 mL), 15% de NaOH (3 mL) y agua (9 mL) en la secuencia. Después de remover durante 2 horas a 0° C, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró hasta obtener una pequeña cantidad, se diluyó con acetato de etilo y se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró.

**LCMS-ESI+** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>: 141,14; se encontró: 141,1.

El residuo (**2-B** crudo), el compuesto **1-E** (496 mg, 1,432 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (326 mg, 3,881 mmol) en EtOH (~6 mL) y agua (~4 mL) se removieron a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se concentró, se coevaporó con tolueno (x 2) y se secó al vacío durante 3 minutos. El residuo se disolvió en 4N de HCl/dioxano (10 mL) y la suspensión se removió a temperatura ambiente durante 30 minutos. La suspensión resultante se concentró y se secó al vacío durante 30 minutos.

Al residuo crudo de la reacción anterior se añadió DBU (1 mL, 6,687 mmol) y tolueno (10 mL). El 'slurry' o lechada resultante se removió en un baño a 110° C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo antes de lavarlo con agua (x 2). Después de extraer las partes acuosas con acetato de etilo (x 1), se combinaron las dos partes orgánicas, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice usando acetato de etilo – 20% de MeOH en acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto **2-C**.

**LCMS-ESI+** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 423,19; se encontró: 423,2.

### Paso 3

Una mezcla del compuesto **2-C** (32 mg, 0,076 mmol) en THF (1 mL) y MeOH (1 mL) se removió a temperatura ambiente mientras se añadía 1 N de KOH (1 mL). Tras 15 minutos, la mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua antes de lavarla con éter (x 1). La parte acuosa se acidificó con 1 N de HCl (~1,1 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x 2). Los extractos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se usaron para la siguiente reacción.

A la solución de ácido crudo se añadió 2,4-difluorobencilamina (26 mg, 0,182 mmol) y HATU (56 mg, 0,147 mmol) a temperatura ambiente, seguidos de DIPEA (0,2 mL, 1,148 mmol). Tras 45 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (x 1) y NaHCO<sub>3</sub> saturado (x 1). Después de extraer las partes acuosas con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x 1), se combinaron las dos partes orgánicas, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice usando acetato de etilo – 20% de MeOH/acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto **2-D**.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,49 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,60 (dt, J = 6,5, 1,5 Hz, 2H), 7,44 – 7,27 (m, 4H), 6,87 – 6,75 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,64 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,66 – 3,57 (m, 2H), 2,15 – 2,07 (m, 1H), 1,85 – 1,56 (m, 8H).

**<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, Cloroformo-d) δ -112,20 (p, J = 7,7 Hz), -114,73 (q, J = 8,6 Hz).

**LCMS-ESI+** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 520,20; se encontró: 520,2.

### Paso 4

El compuesto **2-D** (26 mg, 0,050 mmol) se disolvió en TFA (2 mL) y se removió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa y la parte o fracción recogida se liofilizó o deshidrató por congelación para obtener el compuesto **2**.

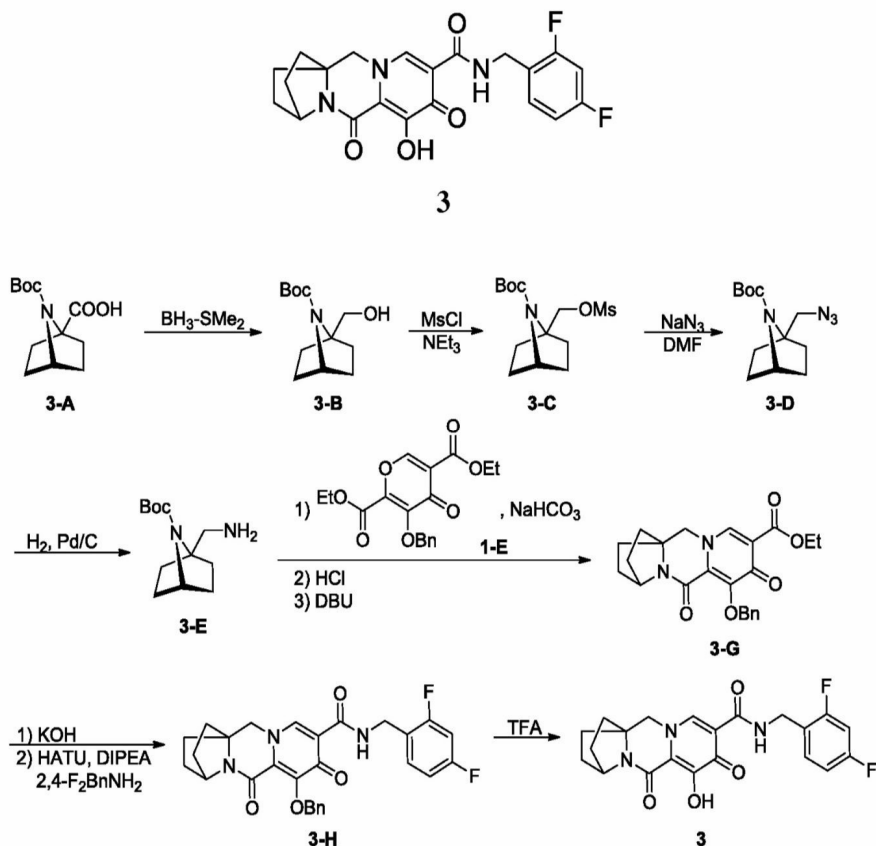
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 12,60 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,87 – 6,73 (m, 2H), 4,64 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,69 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,20 (s, 1H), 2,03 – 1,89 (m, 2H), 1,78 (d, J = 26,7 Hz, 7H).

**<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, Cloroformo-d) δ -112,36 (m, 1F), -114,73 (m, 1F).

**LCMS-ESI+** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 430,16; se encontró: 430,2.

## Ejemplo 3 Preparación del Compuesto 3

## Paso 1



Una solución del compuesto **3-A** (2,562 g, 10,62 mmol) en THF (26 mL) se removió a 0° C mientras se añadían 2,0 M de borano dimetilsulfuro en THF (21,4 mL). La mezcla se removió a temperatura ambiente. Tras 21 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0° C antes de añadir metanol para apagar la reacción. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice usando hexanos – acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto **3-B**.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 4,24 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 1,93 – 1,70 (m, 4H), 1,49 – 1,36 (m, 5H), 1,45 (s, 9H).

**LCMS-ESI+** (m/z): [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>: 228,16; se encontró: 227,8.

## Paso 2

Una solución del compuesto **3-B** (1106 mg, 4,866 mmol) y NEt<sub>3</sub> (0,90 mL, 6,457 mmol) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11 mL) se removió a 0° C mientras se añadía MsCl (0,42 mL, 5,426 mmol). Tras 45 minutos a 0° C, la mezcla se diluyó acetato de etilo y se lavó con agua (x 2). Las partes acuosas se extrajeron con acetato de etilo (x 1), y las partes orgánicas se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice usando hexanos – acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto **3-C**.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 4,84 (s, 2H), 4,29 (p, J = 2,4 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 1,90 – 1,73 (m, 4H), 1,72 – 1,57 (m, 2H), 1,51 – 1,45 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

**LCMS-ESI+** (m/z): [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub>S: 306,14; se encontró: 305,6.

## Paso 3

A una solución del compuesto **3-C** (1398 mg, 4,578 mmol) en DMF (7 mL) se añadió azida de sodio (1494 mg, 22,98 mmol). La mezcla se removió a 110° C durante 8 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de LiCl de 5% y el producto se extrajo con acetato de etilo (x 2). Después de extraer las partes acuosas con acetato de etilo (x 1), las dos partes orgánicas se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice usando hexanos – acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto **3-D**.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  4,35 – 4,22 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 1,91 – 1,71 (m, 4H), 1,64 – 1,49 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,48 – 1,41 (m, 2H).

#### 5 Paso 4

A una solución del compuesto **3-D** (227 mg, 0,900 mmol) en EtOH (3 mL) se añadió Pd/C al 10% (29 mg) y la mezcla se removió en un ambiente de H<sub>2</sub> durante 30 minutos. La mezcla se filtró por medio de una almohadilla de celite y se concentró. El compuesto crudo **3-E** se usó para la siguiente reacción.

**LCMS-ESI+** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 227,18; se encontró: 226,8.

#### 10 Paso 5

Una mezcla del compuesto crudo **3-E**, el compuesto **1-E** (328 mg, 0,947 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (152 mg, 1,812 mmol) en agua (3 mL) y EtOH (9 mL) se removió a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró a ~1/2 del volumen, se diluyó con agua y el producto se extrajo (x 2). Las partes orgánicas se lavaron con agua (x 1), se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se usó para la siguiente reacción.

A una solución del residuo anterior en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) se añadieron 4 N de HCl en dioxano (6 ml) a temperatura ambiente. Tras 2 horas, se añadieron 4 N adicionales de HCl (3 mL). Tras 2,5 horas, la mezcla se concentró y se coevaporó con tolueno (x 1). El residuo se usó para la siguiente reacción.

Una mezcla del residuo anterior y DBU (0,68 mL, 4,547 mmol) en tolueno (10 mL) se removió en un baño de 110° C. Tras 3 horas a 110° C, la mezcla de reacción se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice usando acetato de etilo – 20% MeOH/acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto **3-G**.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  8,09 (s, 1H), 7,73 – 7,63 (m, 2H), 7,38 – 7,21 (m, 3H), 5,29 (s, 2H), 4,76 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,44 – 4,34 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,29 (s, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,82 – 1,56 (m, 6H), 1,45 – 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

**LCMS-ESI+** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 409,18; se encontró: 409,3.

#### 35 Paso 6

Una mezcla del compuesto **3-G** (233 mg, 0,570 mmol) en THF (3 mL) y MeOH (3 mL) se removió a temperatura ambiente mientras se añadía 1 N de KOH (3 mL). Tras 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua antes de lavarla con éter (x 1). La parte acuosa se acidificó con 1 N de HCl (~3,3 mL) y se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se usaron para la siguiente reacción. Los extractos se lavaron con salmuera (x 1), se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para obtener 207 mg (95%) del ácido crudo. El ácido crudo se usó para la siguiente reacción.

Una mezcla del ácido crudo (207 mg, 0,544 mmol), 2,4-difluorobencilamina (100 mg, 0,699 mmol) y HATU (259 mg, 0,681 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) se removió a temperatura ambiente mientras se añadía DIPEA (0,68 mL, 3,904 mmol). Tras 45 minutos, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (x 1) y NaHCO<sub>3</sub> saturado (x 1). Después de extraer las partes acuosas con acetato de etilo (x 1), se combinaron las partes orgánicas, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice usando acetato de etilo – 20% de MeOH/acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto **3-H**.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  10,41 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,63 – 7,57 (m, 2H), 7,41 – 7,27 (m, 4H), 6,87 – 6,76 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,81 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 2,03 – 1,92 (m, 2H), 1,86 – 1,75 (m, 2H), 1,74 – 1,62 (m, 4H).

**<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  -112,16 (q, J = 8,0 Hz, 1F), -114,71 (q, J = 8,5 Hz, 1F).

**LCMS-ESI+** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 506,19; se encontró: 506,2.

#### 60 Paso 7

El compuesto **3-H** (246 mg, 0,487 mmol) se disolvió y se removió en TFA (5 mL) a temperatura ambiente. Tras 30 minutos, la solución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-20% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyentes. Las partes recogidas se concentraron y el residuo se disolvió en MeCN (1 mL) a temperatura ambiente y se diluyó con MeOH (4 mL), lo que produjo sólidos. La mezcla resultante se guardó en un baño a 0° C durante 20 minutos y los sólidos se filtraron, se lavaron con MeOH y se secaron al vacío para obtener el compuesto **3**.

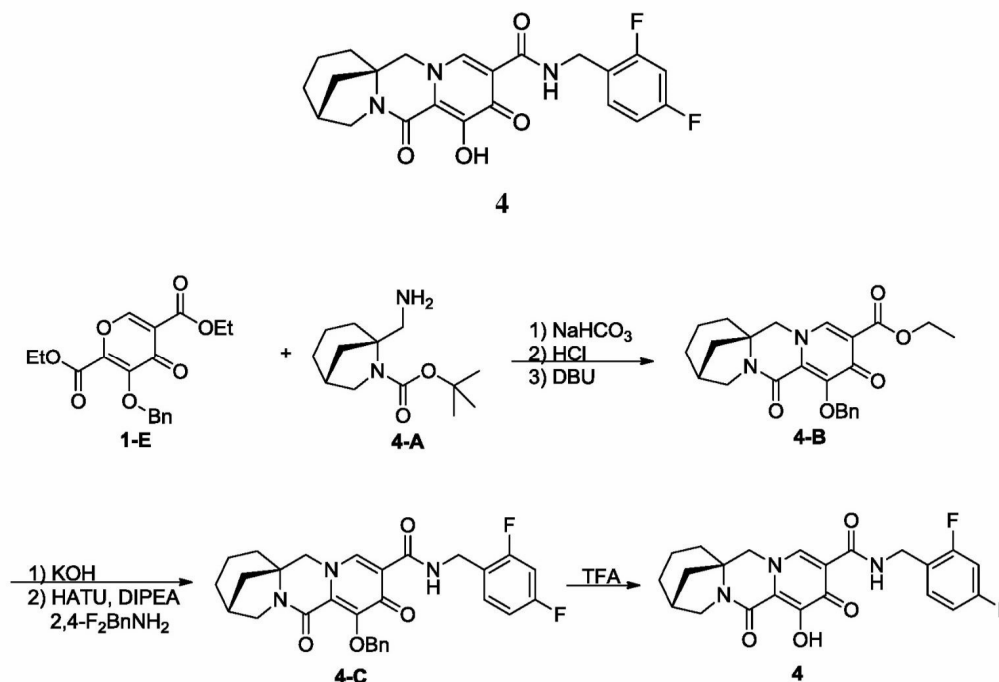
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  12,58 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,44 – 7,30 (m, 1H), 6,90 – 6,72 (m, 2H), 4,82 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 4,71 – 4,59 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,39 (s, 2H), 2,06 – 2,01 (m, 2H), 1,91 – 1,84 (m, 2H), 1,81 – 1,71 (m, 4H).

**<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  -112,34 (m, 1F), -114,73 (m, 1F).

**LCMS-ESI+** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 416,14; se encontró: 416,20.

#### Ejemplo 4

##### Preparación del Compuesto 4



#### Paso 1

La mezcla del compuesto **1-E** (320 mg, 0,924 mmol), el compuesto **4-A** ('Tetrahedron: Asymmetry', 2006, 17, 252-258; 220 mg, 0,915 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (156 mg, 1,857 mmol) en agua (3 mL) y EtOH (3 mL) se removió a temperatura ambiente. Tras 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Después de lavar los extractos con agua, las partes orgánicas se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se secó al vacío y se usó para la siguiente reacción.

A una solución del residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) se añadieron 4 N de HCl en dioxano (4 mL) a temperatura ambiente. Tras 1,5 horas, la solución se concentró y se secó al vacío durante 1 hora. Una suspensión del residuo y DBU (0,55 mL, 3,678 mmol) en tolueno (5 mL) se removió en un baño a 110° C durante 30 minutos. Después de que la mezcla se concentrara, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice usando acetato de etilo – 20% de MeOH/acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto **4-B**.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d)  $\delta$  8,06 (s, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 2H), 7,33 (ddt, J = 8,0, 6,6, 1,1 Hz, 2H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 5,54 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,40 (qd, J = 7,1, 2,3 Hz, 2H), 4,03 – 3,92 (m, 2H), 3,78 – 3,67 (m, 1H), 3,52 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,66 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 1,82 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 1,75 – 1,43 (m, 6H), 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

**LCMS-ESI+** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 423,19; se encontró: 423,3.

#### Paso 2

Una mezcla del compuesto **4-B** (70 mg, 0,166 mmol) en THF (2 mL) y MeOH (2 mL) se removió a temperatura ambiente mientras se añadía 1 N de KOH (0,35 mL). Tras 2,25 horas, la mezcla de reacción se concentró, se acidificó con HCl de 1 N (~0,4 mL) y se diluyó con salmuera antes de la extracción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (tres veces). Los extractos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El ácido crudo residual se usó para la

siguiente reacción.

Una mezcla del ácido crudo, 2,4-difluorobencilamina (33 mg, 0,231 mmol) y HATU (93 mg, 0,245 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) se removió a temperatura ambiente mientras se añadía DIPEA (0,20 mL, 1,148 mmol). Tras ~35 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl saturado, agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera. Después de extraer las partes acuosas con acetato de etilo, se combinaron las dos partes orgánicas, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice usando acetato de etilo – 20% de MeOH/acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto **4-C**.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,61 – 10,40 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,66 – 7,54 (m, 2H), 7,44 – 7,22 (m, 4H), 6,89 – 6,74 (m, 2H), 5,42 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,73 – 4,54 (m, 2H), 4,11 – 3,97 (m, 2H), 3,72 (dd, J = 12,4, 5,4 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,65 (dt, J = 5,7, 3,1 Hz, 1H), 1,88 – 1,77 (m, 2H), 1,77 – 1,31 (m, 6H).

**<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, Cloroformo-d) δ -112,19 (p, J = 8,0 Hz, 1F), -114,73 (q, J = 8,5 Hz, 1F).  
**LCMS-ESI+** (m/z): [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 520,20; se encontró: 520,3.

### Paso 3

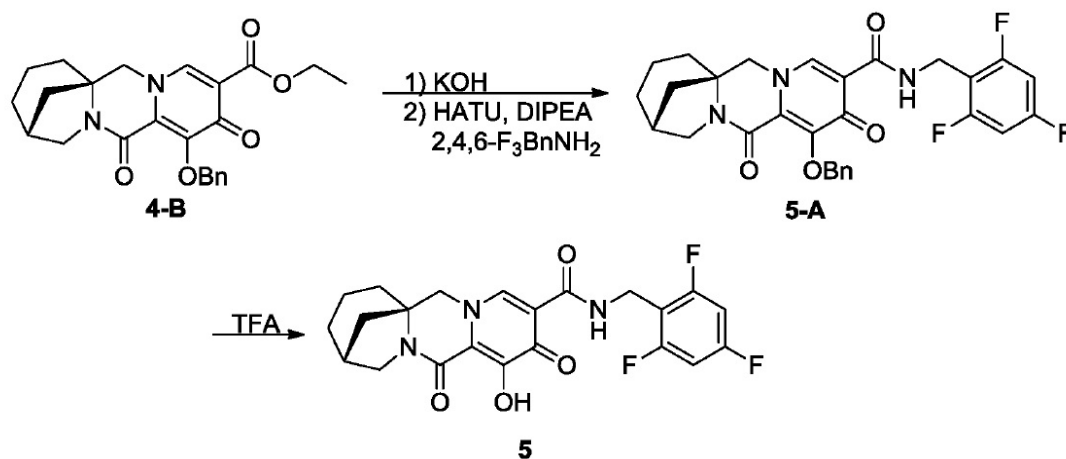
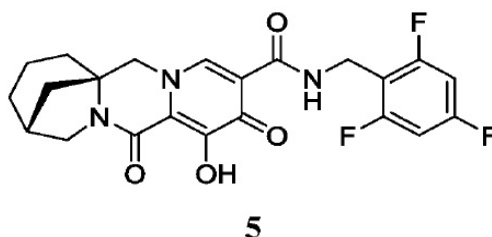
El compuesto **4-C** (76 mg, 0,146 mmol) se disolvió en TFA (1 mL) y se removió a temperatura ambiente. Tras 30 minutos, la solución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–20% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyentes para obtener el compuesto **4**.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,50 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,34 (td, J = 8,7, 6,5 Hz, 1H), 6,86 – 6,71 (m, 2H), 4,68 – 4,53 (m, 2H), 4,20 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,73 – 3,56 (m, 2H), 2,72 (t, J = 3,9 Hz, 1H), 1,99 – 1,82 (m, 2H), 1,83 – 1,67 (m, 3H), 1,62 (td, J = 12,7, 4,5 Hz, 1H), 1,56 – 1,39 (m, 2H).

**<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, Cloroformo-d) δ -112,16 (p, J = 7,7 Hz, 1F), -114,77 (q, J = 8,5 Hz, 1F).

**LCMS-ESI+** (m/z): [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 430,16; se encontró: 430,3.

### Ejemplo 5 Preparación del Compuesto 5



### Paso 1

Una mezcla del compuesto **4-B** (70 mg, 0,166 mmol) en THF (2 mL) y MeOH (2 mL) se removi6 a temperatura ambiente mientras se a6adía KOH de 1 N (0,35 mL). Tras 2,25 horas, la mezcla de reacci6n se concentr6, se acidific6 con HCl de 1 N (~0,4 mL) y se diluy6 con salmuera antes de la extracci6n con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (tres veces). Los extractos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El 6cido crudo residual se us6 para la siguiente reacci6n.

Una mezcla del 6cido crudo, 2,4,6-trifluorobencilamina (41 mg, 0,254 mmol) y HATU (97 mg, 0,255 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) se removi6 a temperatura ambiente mientras se a6adía DIPEA (0,20 mL, 1,148 mmol). Tras ~30 minutos, la mezcla de reacci6n se diluy6 con acetato de etilo y se lav6 con NH<sub>4</sub>Cl saturado, agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera. Despu6s de extraer las partes acuosas con acetato de etilo, se combinaron las dos partes org6nicas, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purific6 mediante cromatografía de columna con gel de sílice usando acetato de etilo – 20% de MeOH/acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto **5-A**.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,40 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,64 – 7,53 (m, 2H), 7,35 – 7,23 (m, 3H), 6,74 – 6,57 (m, 2H), 5,41 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,76 – 4,54 (m, 2H), 4,03 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 3,76 – 3,63 (m, 1H), 3,50 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,64 (dq, J = 5,0, 2,4 Hz, 1H), 1,87 – 1,76 (m, 2H), 1,76 – 1,30 (m, 6H).

**<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, Cloroformo-d) δ -109,10 (tt, J = 8,8, 6,3 Hz, 1F), -111,87 (t, J = 7,0 Hz, 2F).

**LCMS-ESI+** (m/z): [M+H]<sup>+</sup> se calcul6 para C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 538,20; se encontr6: 538,3.

## Paso 2

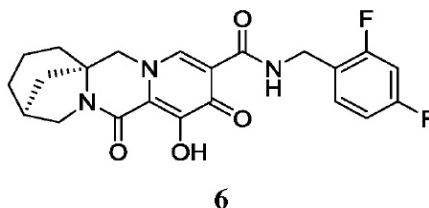
El compuesto **5-A** (78 mg, 0,145 mmol) se disolvi6 en TFA (1 mL) y se removi6 a temperatura ambiente. Tras 30 minutos, la soluci6n se concentr6 y el residuo se purific6 mediante cromatografía de columna con gel de sílice usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–20% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyentes para obtener el compuesto **5**.

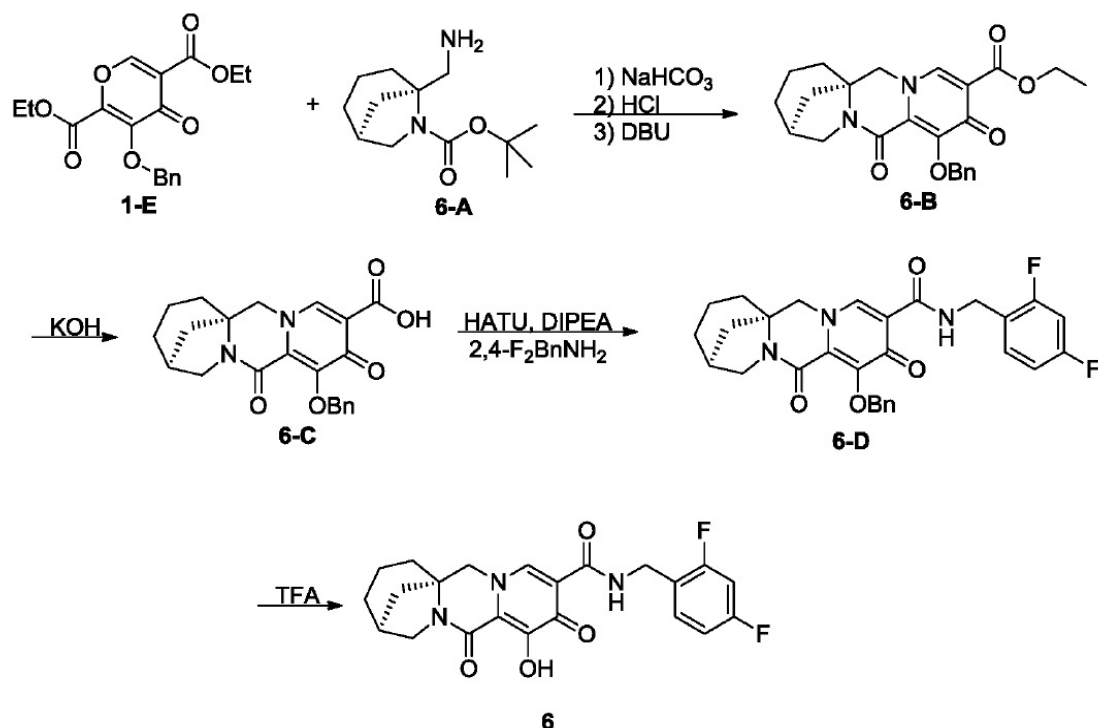
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,42 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 6,65 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 2H), 4,66 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,13 – 3,96 (m, 2H), 3,72 – 3,60 (m, 2H), 2,73 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 1,92 (s, 2H), 1,84 – 1,41 (m, 6H).

**<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, Cloroformo-d) δ -109,18 (tt, J = 8,7, 6,3 Hz, 1F), -111,98 (t, J = 6,9 Hz, 2F).

**LCMS-ESI+** (m/z): [M+H]<sup>+</sup> se calcul6 para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 448,15; se encontr6: 448,3.

## Ejemplo 6 Preparaci6n del Compuesto 6





#### Paso 1

La mezcla del compuesto **1-E** (970 mg, 2,801 mmol), el compuesto **6-A** ('Tetrahedron: Asymmetry', 2006, 17, 252-258; 778 mg, 2,811 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (472 mg, 1,857 mmol) en agua (5 mL) y EtOH (5 mL) se removió a temperatura ambiente. Tras 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 veces). Después de lavar los extractos con agua, las partes orgánicas se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se secó al vacío y se usó para la siguiente reacción.

A una solución del residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) se añadió HCl de 4 N en dioxano (7 mL) a temperatura ambiente. Tras 2 horas, la solución se concentró y se coevaporó con tolueno (x 1). Una suspensión del residuo y DBU (1,75 mL, 11,70 mmol) en tolueno (17,5 mL) se removió en un baño a 110° C durante 1 hora. Después de que la mezcla se concentrara, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice usando acetato de etilo – 20% de MeOH/acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto **6-B**.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,07 (s, 1H), 7,71 – 7,64 (m, 2H), 7,37 – 7,27 (m, 3H), 5,54 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,41 (qd, J = 7,2, 2,4 Hz, 2H), 3,98 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 3,73 (dd, J = 12,1, 5,6 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,65 (s, 1H), 1,82 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 1,75 – 1,43 (m, 6H), 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 423,19; se encontró: 423,3.

#### Paso 2 y Paso 3

Una mezcla del compuesto **6-B** (962 mg, 2,277 mmol) en THF (5 mL) y MeOH (5 mL) se removió a temperatura ambiente mientras se añadía KOH de 1 N (4,85 mL). Tras 1 hora, la mezcla de reacción se concentró a ~5 mL, se acidificó con HCl de 1 N (~5 mL) y se diluyó con salmuera antes de la extracción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL x 2).

Los extractos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para obtener el compuesto **6-C**.

Una mezcla del compuesto **6-C** (102 mg, 0,259 mmol), 2,4-difluorobencilamina (58 mg, 0,405 mmol) y HATU (152 mg, 0,400 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) se removió a temperatura ambiente mientras se añadía DIPEA (0,35 mL, 2,009 mmol). Tras 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl saturado, agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera. Después de extraer las partes acuosas con acetato de etilo, se combinaron las dos partes orgánicas, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice usando acetato de etilo – 20% de MeOH/acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto **6-D**.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,50 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,66 – 7,52 (m, 2H), 7,42 – 7,20

(m, 4H), 6,90 – 6,72 (m, 2H), 5,41 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,74 – 4,53 (m, 2H), 4,05 (q, J = 12,9 Hz, 2H), 3,71 (dd, J = 12,3, 5,4 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,64 (dt, J = 5,7, 2,9 Hz, 1H), 1,86 – 1,78 (m, 2H), 1,78 – 1,30 (m, 6H).

**<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, Cloroformo-d) δ -112,20 (p, J = 7,6 Hz, 1F), -114,76 (q, J = 8,6 Hz, 1F).

**LCMS-ESI+** (m/z): [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 520,20; se encontró: 520,3.

#### Paso 4

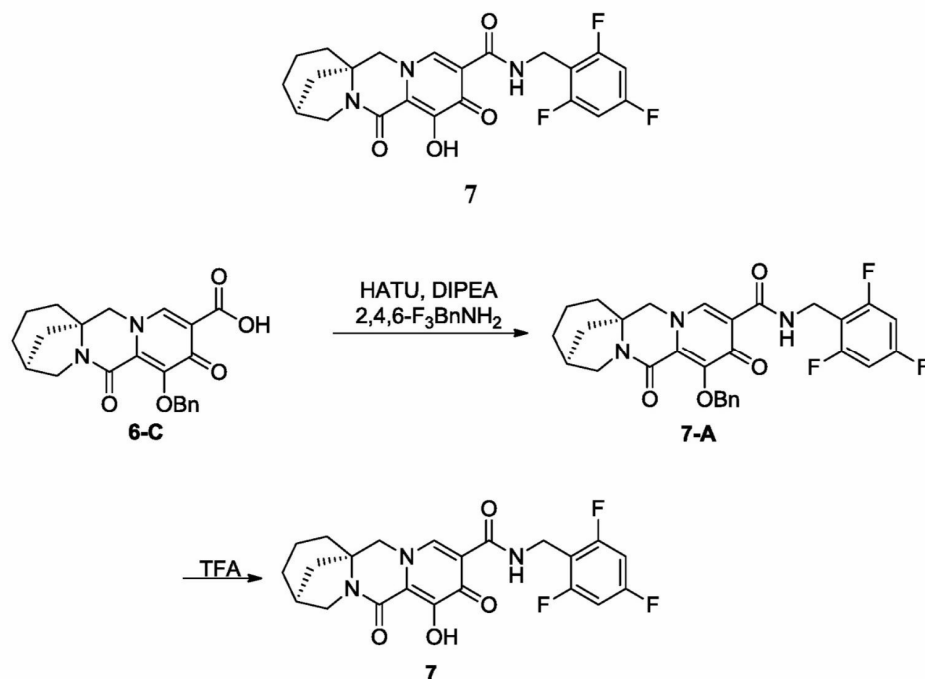
El compuesto **6-D** (122 mg, 0,235 mmol) se disolvió en TFA (1,5 mL) y se removió a temperatura ambiente. Tras 30 minutos, la solución se concentró y el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> antes de lavarlo con HCl de 0,1 N. Después de extraer las partes acuosas con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (dos veces), se combinaron las partes orgánicas, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – 20% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyentes para obtener el compuesto **6**.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 12,16 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,36 (td, J = 8,7, 6,3 Hz, 1H), 6,88 – 6,70 (m, 2H), 4,64 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,06 (q, J = 12,8 Hz, 2H), 3,75 – 3,62 (m, 2H), 2,74 (s, 1H), 1,93 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 1,87 – 1,70 (m, 3H), 1,70 – 1,42 (m, 3H).

**<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, Cloroformo-d) δ -112,40 (p, J = 7,7 Hz, 1F), -114,76 (q, J = 8,6 Hz, 1F).

**LCMS-ESI+** (m/z): [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 430,16; se encontró: 430,2.

#### Ejemplo 7 Preparación del Compuesto 7



#### Paso 1

Una mezcla del compuesto **6-C** (266 mg, 0,674 mmol), 2,4,6-trifluorobencilamina (150 mg, 0,931 mmol) y HATU (390 mg, 1,026 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) se removió a temperatura ambiente mientras se añadía DIPEA (0,82 mL, 4,708 mmol). Tras 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl saturado, agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado y agua. Después de extraer las partes acuosas con acetato de etilo, se combinaron las dos partes orgánicas, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice usando acetato de etilo – 20% de MeOH/acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto **7-A**.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,40 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,65 – 7,51 (m, 2H), 7,38 – 7,20

(m, 3H), 6,74 – 6,58 (m, 2H), 5,41 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,66 (qd, J = 14,5, 5,8 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,71 (dd, J = 12,4, 5,5 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,64 (dt, J = 6,0, 3,2 Hz, 1H), 1,88 – 1,77 (m, 2H), 1,77 – 1,51 (m, 3H), 1,40 (m, 3H).

**<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, Cloroformo-d) δ -109,12 (ddd, J = 15,2, 8,9, 6,4 Hz, 1F), -111,87 (t, J = 7,0 Hz, 2F).

**LCMS-ESI+** (m/z): [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 538,20; se encontró: 538,3.

## Paso 2

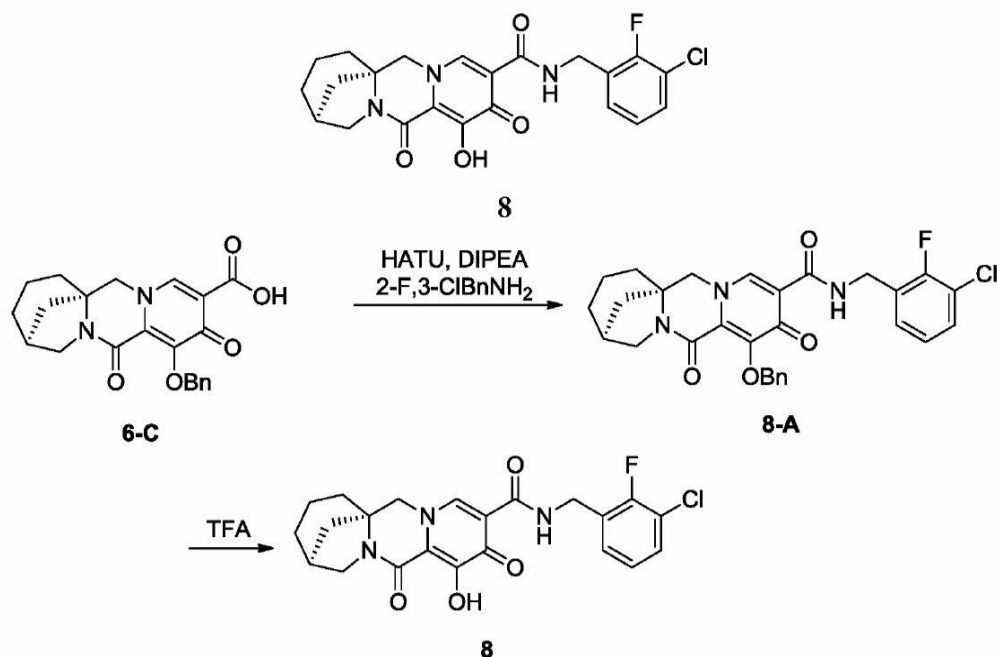
El compuesto **7-A** (266 mg, 0,495 mmol) se disolvió en TFA (3 mL) y se removió a temperatura ambiente. Tras 20 minutos, la solución se concentró y el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> antes de lavarlo con HCl de 0,1 N. Después de extraer las partes acuosas con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (dos veces), se combinaron las partes orgánicas, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – 20% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyentes para obtener el compuesto **7**. El producto obtenido se purificó aún más mediante trituración en metanol (1,5 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora y después a 0° C durante 1 hora. Los sólidos se filtraron, se lavaron con metanol y se secaron al vacío durante la noche.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 12,11 (s, 1H), 10,39 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,74 – 6,57 (m, 2H), 4,73 – 4,58 (m, 2H), 4,12 – 3,97 (m, 2H), 3,73 – 3,61 (m, 2H), 2,73 (s, 1H), 1,98 – 1,85 (m, 2H), 1,85 – 1,69 (m, 3H), 1,69 – 1,42 (m, 3H).

**<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, Cloroformo-d) δ -109,26 (tt, J = 8,9, 6,3 Hz, 1F), -111,99 (t, J = 6,9 Hz, 2F).

**LCMS-ESI+** (m/z): [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 448,15; se encontró: 448,3.

## Ejemplo 8 Preparación del Compuesto 8



## Paso 1

Una mezcla del compuesto **6-C** (151 mg, 0,383 mmol), 3-cloro-2-fluorobencilamina (91 mg, 0,570 mmol) y HATU (239 mg, 0,629 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) se removió a temperatura ambiente mientras se añadía DIPEA (0,5 mL, 2,871 mmol). Tras 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (dos veces), NaHCO<sub>3</sub> saturado (dos veces) y agua. Después de extraer las partes acuosas con acetato de etilo, se combinaron las dos partes orgánicas, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice usando acetato de etilo – 20% de MeOH/acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto **8-A**.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,57 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,67 – 7,51 (m, 2H), 7,41 – 7,15 (m, 5H), 7,03 (td, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 10 Hz, 1H), 4,80 – 4,56 (m, 2H), 4,16 – 4,06 (m, 2H), 4,01 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 12,4, 5,3 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,64 (s, 1H), 1,74 – 1,29 (m, 7H).

**<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, Cloroformo-d) δ -120,95 (t, J = 6,9 Hz).

**LCMS-ESI+** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 536,18; se encontró: 536,2.

## Paso 2

El compuesto **8-A** (73 mg, 0,136 mmol) se disolvió en TFA (3 mL) y se removió a temperatura ambiente. Tras 1 hora, la solución se concentró y el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> antes de lavarlo con HCl de 0,1 N. Después de extraer las partes acuosas con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (dos veces), se combinaron las partes orgánicas, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – 20% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyentes para obtener el compuesto 8. El producto obtenido se purificó aún más mediante trituración en metanol (1 mL) a 0° C durante 1 hora. Los sólidos se filtraron, se lavaron con metanol y se secaron al vacío durante la noche.

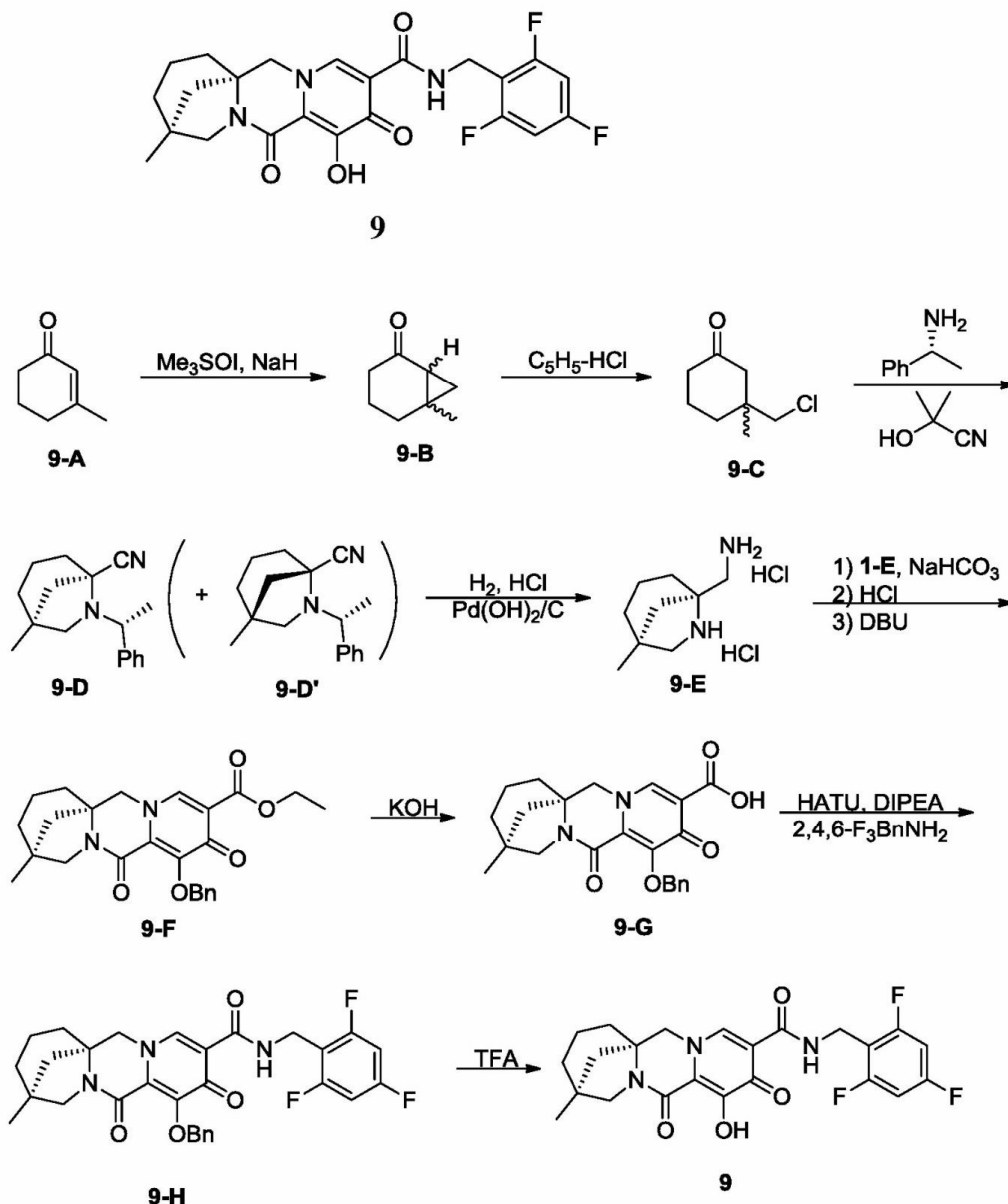
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 12,18 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,32 – 7,26 (m, 2H), 7,06 – 6,98 (m, 1H), 4,71 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,16 – 3,97 (m, 2H), 3,67 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 2,74 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 1,93 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 1,87 – 1,70 (m, 3H), 1,70 – 1,58 (m, 1H), 1,58 – 1,43 (m, 2H).

**<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, Cloroformo-d) δ -120,94 (s).

**LCMS-ESI+** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 446,13; se encontró: 446,3.

## Ejemplo 9

### Preparación del Compuesto 9



### Paso 1

Un matraz que contenía DMSO (22 mL) se removió en un baño de agua (~18° C) mientras se añadían lentamente pequeñas cantidades de NaH (60%, 1,235 g, 30,88 mmol) y mientras la temperatura interior de la mezcla se mantenía por debajo de 20° C. Tras la adición, se añadió Me<sub>3</sub>SOI (6,79 g, 30,85 mmol) en cantidades o porciones mientras la temperatura se mantenía por debajo de 20° C. Tras la adición, la mezcla se removió en el baño de agua (~16 ~18° C) durante 45 minutos. A la mezcla se le añadió una solución del compuesto 9-A (3,15 mL, 27,77 mmol) en DMSO (3,95 mL) gota a gota. La mezcla resultante se removió a temperatura ambiente durante 30 minutos y después a 50° C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió a ~60 g de hielo y la mezcla resultante se pasó por un embudo de decantación antes de extraer el producto con éter (~50-70 mL dos veces). Los extractos se lavaron con agua, se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice usando hexanos – acetato de etilo como eluyentes. Las partes que se recogieron se concentraron hasta un pequeño volumen en un baño a ~20° C utilizando una 'rotorvap' para obtener el compuesto **9-B**.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 2,35 – 2,23 (m, 1H), 2,08 – 1,89 (m, 2H), 1,78 – 1,66 (m, 2H), 1,60 (qd,

J = 8,7, 7,8, 4,8 Hz, 2H), 1,40 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 1,21 (s, 3H), 0,91 (dd, J = 10,0, 5,1 Hz, 1H).

## Paso 2

Una mezcla del compuesto **9-B** (3,824 g, 54% de pureza, 16,57 mmol) y piridina HCl (7,680 g, 66,46 mmol) en acetonitrilo (40 mL) fue sometida a reflujo a 90° C durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 mL) y el producto se extrajo con éter (~80 mL x 3). Los extractos se lavaron con agua, se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice usando hexanos – acetato de etilo como eluyentes. Las partes o fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron utilizando una 'rotorvapor' para obtener el compuesto **9-C**.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 3,38 (s, 2H), 2,39 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 2,30 (dddd, J = 14,7, 13,4, 7,8, 4,7 Hz, 2H), 2,17 (dt, J = 13,8, 1,7 Hz, 1H), 2,01 – 1,79 (m, 3H), 1,58 (dd, J = 10,0, 5,1 Hz, 1H), 1,03 (s, 3H).

## Paso 3

Una solución de gamma-clorocetona y compuesto **9-C** (3,666 g, 56% de pureza, 12,78 mmol), (R)-1-feniletilamina (1,72 mL, 13,46 mmol) y cianohidrina de acetona (3,5 mL, 38,25 mmol) en MeOH (11 mL) se sometió a reflujo en un baño a 75° C. Después de 41,5 horas, la mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> y agua. Después de extraer las partes acuosas con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, las partes orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice usando hexanos – acetato de etilo como eluyentes para obtener los compuestos **9-D** y **9-D'**.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,34 (m, 4H), 7,28 – 7,19 (m, 1H), 4,10 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 2,80 – 2,62 (m, 1H), 2,37 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 2,28 (dd, J = 21,2, 10,4 Hz, 2H), 1,78 (q, J = 10,0, 7,9 Hz, 3H), 1,70 – 1,47 (m, J = 5,8, 4,4 Hz, 4H), 1,46 – 1,29 (m, 2H), 0,96 (s, 3H).

**LCMS-ESI+** (m/z): [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>: 255,19; se encontró: 254,9.

## Paso 4

Una mezcla del compuesto **9-D** (229 mg, 0,900 mmol) y 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (118 mg) en EtOH (7 mL) y HCl de 4 N en dioxano (0,9 mL) se removió en una atmósfera de H<sub>2</sub>. Tras 3 horas, se añadió 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (55 mg) adicional. Tras 2,5 horas, se añadió 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (61 mg) adicional. Tras 2,5 horas, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para obtener el compuesto **9-E**.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,49 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,37 – 3,32 (m, 1H), 3,17 – 3,09 (m, 1H), 2,05 – 1,86 (m, 3H), 1,86 – 1,70 (m, 3H), 1,70 – 1,61 (m, 1H), 1,61 – 1,43 (m, 1H), 1,19 (s, 3H).

**LCMS-ESI+** (m/z): [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>: 155,15; se encontró: 155,1.

## Paso 5

La mezcla del compuesto **9-E**, el compuesto **1-E** (314 mg, 0,907 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (305 mg, 3,631 mmol) en agua (3 mL) y EtOH (3 mL) se removió a temperatura ambiente. Tras 1 hora, la mezcla de reacción se concentró hasta secarse y el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> antes de secarse (MgSO<sub>4</sub>). Después de que la solución seca estuviera concentrada, el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 mL) y HCl de 4 N en dioxano (4,5 mL). Después de removerla a temperatura ambiente durante 20 minutos, la solución se concentró hasta secarse y se coevaporó con tolueno.

Una suspensión del residuo y DBU (0,7 mL, 4,681 mmol) en tolueno (7 mL) se removió en un baño a 100° C durante 20 minutos. Después de que la mezcla se concentrara, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice usando acetato de etilo – 20% de MeOH/acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto **9-F**.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,21 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 7,2, 1,4 Hz, 2H), 7,36 – 7,22 (m, 3H), 5,49 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,39 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,15 – 4,06 (m, 1H), 4,01 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,48 – 3,33 (m, 2H), 1,67 (s, 3H), 1,65 – 1,48 (m, 2H), 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,48 – 1,30 (m, 3H), 1,17 (s, 3H).

**LCMS-ESI+** (m/z): [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 437,21; se encontró: 437,3.

## Paso 6

Una mezcla del compuesto **9-F** (243 mg, 0,557 mmol) en THF (2 mL) y EtOH (2 mL) se removió a temperatura ambiente mientras se añadía KOH de 1 N (1,15 mL). Tras 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se acidificó con HCl de 1 N (1,5 mL) y el producto se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x 2). Los extractos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto **9-G**.

**LCMS-ESI+** ( $m/z$ ):  $[M+H]^+$  se calculó para  $C_{23}H_{25}N_2O_5$ : 409,18; se encontró: 409,2.

#### Paso 7

Una mezcla del compuesto **9-G** (188 mg, 0,460 mmol), 2,4,6-trifluorobencilamina (99 mg, 0,614 mmol) y HATU (270 mg, 0,710 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (5 mL) se removió a temperatura ambiente mientras se añadía DIPEA (0,595 mL, 3,414 mmol). Tras 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con  $NH_4Cl$  saturado (x 2), agua,  $NaHCO_3$  saturado (x 2) y salmuera. Después de extraer las partes acuosas con acetato de etilo, se combinaron las dos partes orgánicas, se secaron ( $Na_2SO_4$ ) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice usando acetato de etilo – 20% de MeOH/acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto **9-H**.

**$^1H$  NMR** (400 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  10,48 – 10,31 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,57 (dt,  $J$  = 6,1, 1,5 Hz, 2H), 7,37 – 7,21 (m, 3H), 6,74 – 6,57 (m, 2H), 5,40 (d,  $J$  = 10,0 Hz, 1H), 5,18 (d,  $J$  = 10,0 Hz, 1H), 4,69 (dd,  $J$  = 14,5, 5,7 Hz, 1H), 4,61 (dd,  $J$  = 14,5, 5,5 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,43 (d,  $J$  = 12,2 Hz, 1H), 3,36 (d,  $J$  = 12,2 Hz, 1H), 1,73 – 1,52 (m, 4H), 1,52 – 1,27 (m, 4H), 1,17 (s, 3H).

**$^{19}F$  NMR** (377 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  -72,06 (s, 1F), -109,08, -111,85 (s, 2F).

**LCMS-ESI+** ( $m/z$ ):  $[M+H]^+$  se calculó para  $C_{30}H_{29}F_3N_3O_4$ : 552,21; se encontró: 552,3.

#### Paso 8

El compuesto **9-H** (200 mg, 0,363 mmol) se disolvió en TFA (2 mL) y se removió a temperatura ambiente. Tras 30 minutos, la solución se concentró y el residuo se disolvió en  $CH_2Cl_2$  antes de lavarlo con HCl de 0,1 N. Después de extraer las partes acuosas con  $CH_2Cl_2$  (x 2), se combinaron las partes orgánicas, se secaron ( $MgSO_4$ ) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice usando  $CH_2Cl_2$  – 20% de MeOH en  $CH_2Cl_2$  como eluyentes para obtener el compuesto **9**.

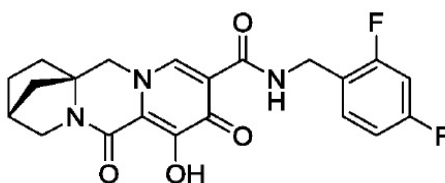
**$^1H$  NMR** (400 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  10,42 (s, 1H), 8,62 – 7,93 (m, 1H), 6,76 – 6,53 (m, 2H), 4,71 – 4,56 (m, 2H), 4,24 – 3,94 (m, 2H), 3,61 (d,  $J$  = 12,3 Hz, 1H), 3,35 – 3,20 (d,  $J$  = 12,3 Hz, 1H), 1,87 – 1,71 (m, 4H), 1,66 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 1,58 – 1,36 (m, 3H), 1,22 (s, 3H).

**$^{19}F$  NMR** (377 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  -108,11 – -110,11 (s, 1F), -111,95 (s, 2F).

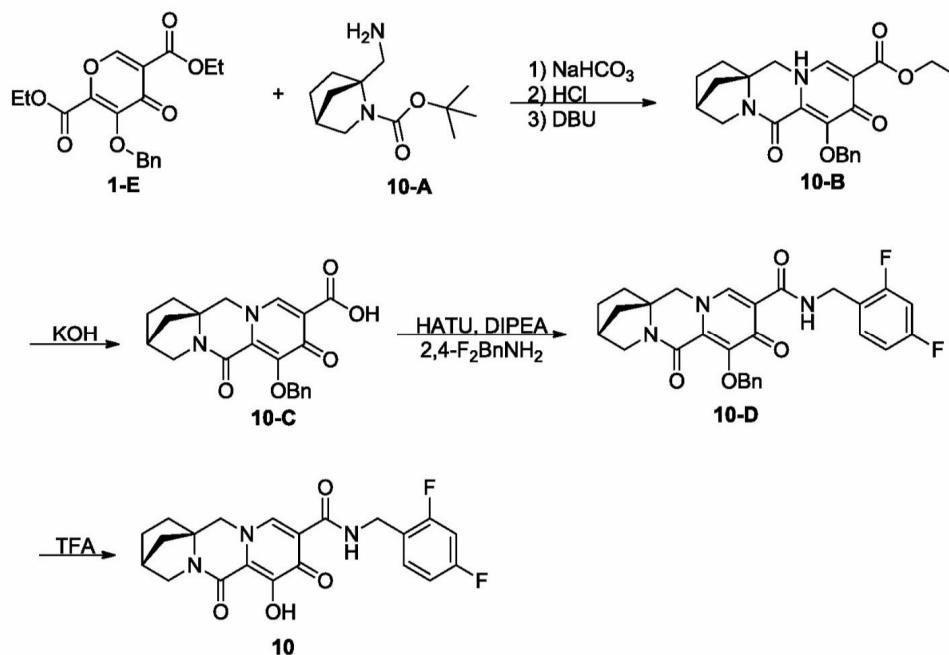
**LCMS-ESI+** ( $m/z$ ):  $[M+H]^+$  se calculó para  $C_{23}H_{23}F_3N_3O_4$ : 462,16; se encontró: 462,3.

#### Ejemplo 10

##### Preparación del Compuesto 10



**10**



#### Paso 1

Una mezcla del compuesto **1-E** (300 mg, 0,876 mmol), el compuesto **10-A** ('Tetrahedron: Asymmetry', 2006, 17, 252-258; 220 mg, 0,837 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (156 mg, 1,857 mmol) en agua (3 mL) y EtOH (3 mL) se removió a temperatura ambiente. Tras 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Después de lavar los extractos con agua, las partes orgánicas se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se secó al vacío y se usó para la siguiente reacción.

A una solución del residuo anterior en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) se añadió HCl de 4 N en dioxano (4 mL) a temperatura ambiente. Tras 1,5 horas, la solución se concentró y se secó al vacío durante 1 hora. Una suspensión del residuo y DBU (0,55 mL, 3,678 mmol) en tolueno (5 mL) se removió en un baño a 110° C durante 30 minutos. Después de que la mezcla se concentrara, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice usando acetato de etilo – 20% de MeOH/acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto **10-B**.

**LCMS-ESI+ (m/z):** [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 409,18; se encontró: 409,4.

#### Paso 2 y Paso 3

Una solución del compuesto **10-B** (200 mg, 0,49 mmol) en THF (2 mL) y MeOH (2 mL) se removió a temperatura ambiente mientras se añadía KOH de 1 N (0,35 mL). Tras 2,25 horas, la mezcla de reacción se concentró, se acidificó con HCl de 1 N (~0,4 mL) y se diluyó con salmuera antes de la extracción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El **10-C** crudo resultante se usó directamente para la siguiente reacción.

Una mezcla del compuesto 10-C crudo, 2,4-difluorobencilamina (40 mg, 0,355 mmol) y HATU (93 mg, 0,245 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) se removió a temperatura ambiente mientras se añadía DIPEA (0,20 mL, 1,148 mmol). Tras ~30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl saturado, agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera. Después de extraer las partes acuosas con acetato de etilo, se combinaron las partes orgánicas, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice usando acetato de etilo – 20% de MeOH/acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto **10-D**.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,40 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,45 – 7,36 (m, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 3H), 6,90 – 6,73 (m, 2H), 5,38 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,74 – 4,56 (m, 2H), 4,49 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,61 (dt, J = 11,4, 3,0 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,74 (s, 1H), 1,92 (dd, J

= 16,5, 7,4 Hz, 2H), 1,71 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 1,67 – 1,57 (m, 1H), 1,57 – 1,46 (m, 2H), 1,36 – 1,12 (m, 3H), 0,94 – 0,63 (m, 1H).

**LCMS-ESI+** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 506,19; se encontró: 506,6.

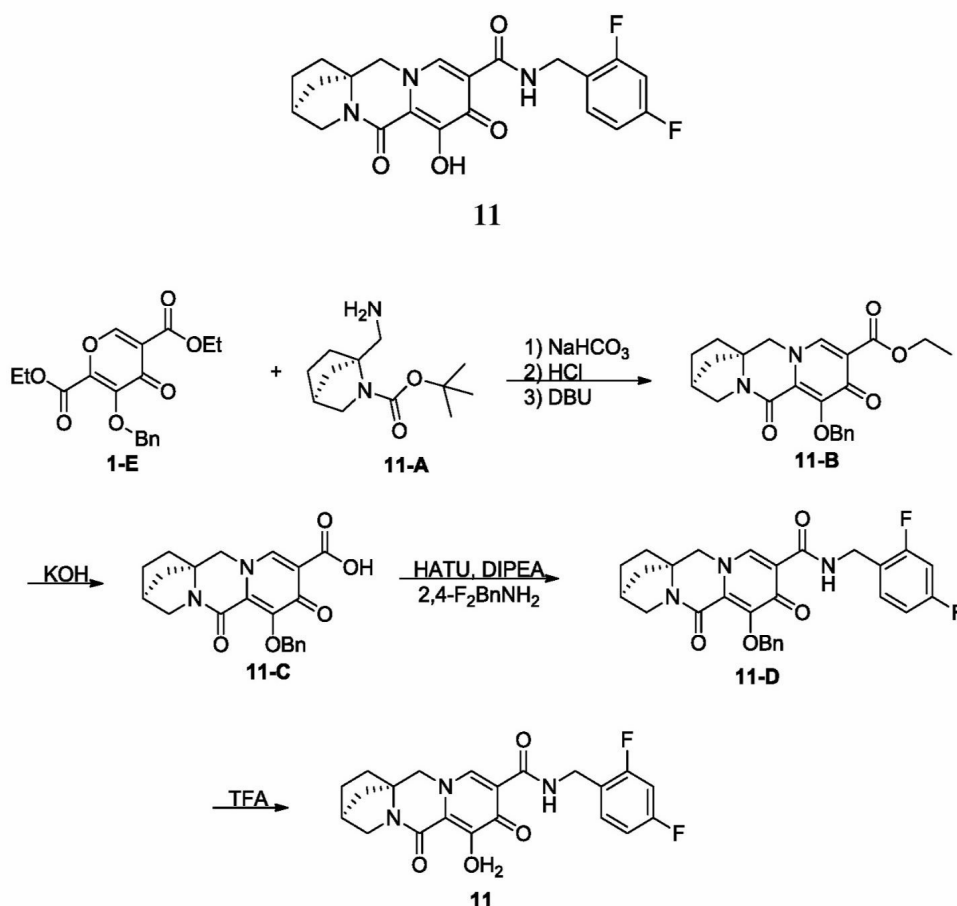
#### Paso 4

El compuesto **10-D** (90 mg, 0,146 mmol) se disolvió en TFA (1 mL) y se removió a temperatura ambiente. Tras 30 minutos, la solución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – 20% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyentes para obtener el compuesto **10** (3R,12aS)-N-(2,4-difluorobencil)-7-hidroxi-6,8-dioxo-2,3,4,6,8,12-hexahidro-1H-3,12a-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida:

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, Acetonitrilo-d<sub>3</sub>) δ 12,75 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 1H), 7,00 – 6,93 (m, 2H), 4,60 – 4,56 (m, 2H), 4,53 – 4,40 (m, 2H), 3,51 – 3,43 (m, 2H), 2,72 (s, 1H), 1,86 – 1,71 (m, 3H), 1,61 – 1,53 (m, 2H).

**LCMS-ESI+** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 416,14; se encontró: 416,3.

#### Ejemplo 11 Preparación del Compuesto 11



El compuesto **11** se sintetizó tal y como se ha explicado previamente en relación con el compuesto **10**, usando 220 mg, 0,837 mmol del compuesto **11-A** ('Tetrahedron: Asymmetry', 2006, 17, 252-258) en vez del compuesto **10-A**.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, Acetonitrilo-d<sub>3</sub>) δ 12,75 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,99 – 6,93 (m, 2H), 4,59 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,47 (q, J = 12,8 Hz, 2H), 3,55 – 3,42 (m, 2H), 2,75 (s, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,82 – 1,79

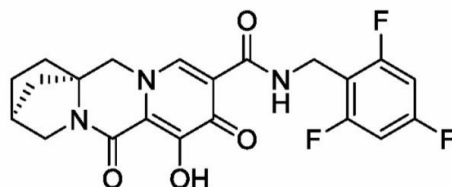
(m, 3H), 1,60 – 1,53 (m, 2H).

**LCMS-ESI+** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 416,14; se encontró: 416,3.

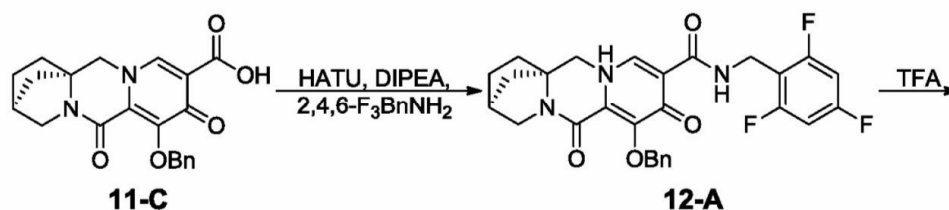
5

### Ejemplo 12

Preparación del Compuesto 12

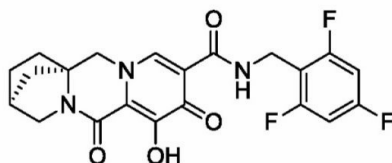


12



11-C

12-A



12

1

#### Paso 1

10

Al compuesto **11-C** (0,0850 g, 0,223 mmol) y 2,4,6-trifluorobencilamina (0,0701 g, 0,435 mmol, 2 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) se añadió DIPEA (0,28 mL, 1,56 mmol, 7 equiv.) y HATU (0,1277 g, 0,335 mmol, 1,5 equiv.). Tras 60 minutos, la reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (10 mL) y agua (10 mL). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado 'in vacuo' (al vacío) y se purificaron mediante cromatografía de columna con gel de sílice (0-10% MeOH:EtOAc) para obtener el compuesto **12-A**.

15

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,45 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,18 (s, 0H), 7,63 – 7,45 (m, 2H), 7,39 – 7,27 (m, 3H), 7,21 (dd, J = 9,2, 8,1 Hz, 2H), 5,12 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 8,7, 3,7 Hz, 2H), 3,62 (pd, J = 6,6, 3,9 Hz, 1H), 3,29 – 3,22 (m, 1H), 3,14 (qd, J = 7,3, 4,2 Hz, 1H), 2,63 (s, 1H), 1,83 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 1,71 – 1,58 (m, 2H), 1,43 (q, J = 11,1 Hz, 2H).

20

**<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -109,28 (tt, J = 9,3, 6,4 Hz), -112,37 (t, J = 7,2 Hz).

**LCMS-ESI+** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 524,18; se encontró: 524,14.

#### Paso 2

Al compuesto **12-A** (0,117 g, 0,223 mmol) se añadió ácido trifluoroacético (5 mL). Tras 40 minutos, la mezcla se concentró 'in vacuo'. La tritución con Et<sub>2</sub>O proporcionó el compuesto **12**.

30

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,58 (s, 1H), 10,42 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,20 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,81 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,57 – 4,47 (m, 3H), 3,44 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,72 (m, 3H), 1,51 (m, 1H), 1,25 (m, 2H).

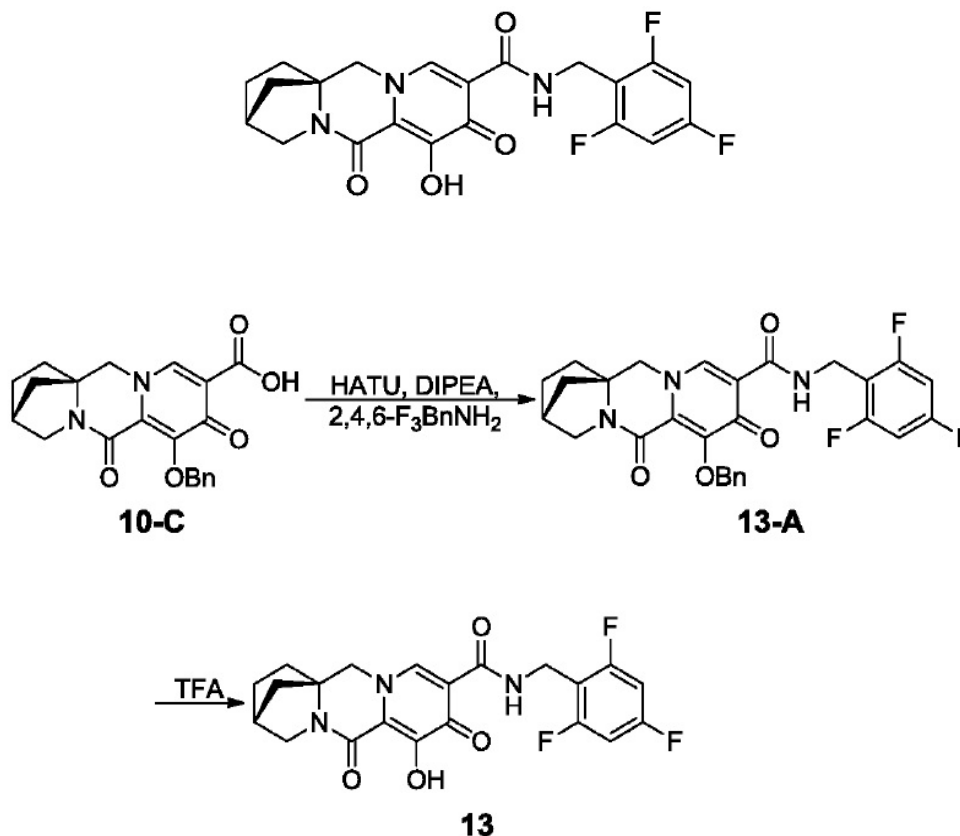
**<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -109,35 (ddd, J = 15,4, 9,3, 6,3 Hz), -112,48 (t, J = 7,3 Hz).

**LCMS-ESI+** ( $m/z$ ):  $[M+H]^+$  se calculó para  $C_{21}H_{19}F_3N_3O_4$ : 434,13; se encontró: 434,28.

### Ejemplo 13

Preparación del Compuesto 13

5



10

El compuesto **13** se sintetizó tal y como se explicado previamente en relación con el compuesto **10**, pero se usó 2,4,6-difluorobencilamina (0,0701 g, 0,435 mmol, 2 equiv.) en el Paso 3 en vez de 2,4-difluorobencilamina.

#### Paso 1

15

Al compuesto **10-C** (0,0601 g, 0,158 mmol) y 2,4,6-trifluorobencilamina (0,0463 g, 0,287 mmol, 1,8 equiv.) en  $CH_2Cl_2$  (5 mL) se añadió DIPEA (0,20 mL, 1,10 mmol, 7 equiv.) y HATU (0,0953 g, 0,237 mmol, 1,5 equiv.). Tras 60 minutos, la reacción se diluyó con  $CH_2Cl_2$  (10 mL) y se lavó con  $NH_4Cl$  saturado (10 mL) y agua (10 mL). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con  $CH_2Cl_2$  (2 x 20 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y se concentraron 'in vacuo' (al vacío). Mediante la purificación con cromatografía de columna con gel de sílice (0-10% MeOH:EtOAc) se obtuvo el compuesto **13-A** (0,1064 g, 97%).

20

**$^1H$  NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,45 (t,  $J$  = 5,8 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,61 – 7,45 (m, 2H), 7,38 – 7,27 (m, 3H), 7,27 – 7,16 (m, 2H), 5,12 (d,  $J$  = 10,3 Hz, 1H), 5,01 (d,  $J$  = 10,3 Hz, 1H), 4,79 (d,  $J$  = 13,2 Hz, 1H), 4,62 – 4,50 (m, 3H), 3,62 (pd,  $J$  = 6,5, 3,8 Hz, 1H), 3,26 (d,  $J$  = 10,9 Hz, 1H), 3,14 (qd,  $J$  = 7,3, 4,2 Hz, 1H), 1,83 (d,  $J$  = 9,3 Hz, 2H), 1,71 – 1,59 (m, 2H), 1,42 (p,  $J$  = 10,1, 9,4 Hz, 2H).

25

**$^{19}F$  NMR** (376 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -109,21 – -109,34 (m), -112,38 (t,  $J$  = 7,3 Hz).

30

**LCMS-ESI+** ( $m/z$ ):  $[M+H]^+$  se calculó para  $C_{28}H_{25}F_3N_3O_4$ : 524,18; se encontró: 524,28.

#### Paso 2

Al compuesto **13-A** (0,083 g, 0,159 mmol) se añadió ácido trifluoroacético (5 mL). Tras 45 minutos, la mezcla se concentró 'in vacuo'. La trituración con  $Et_2O$  proporcionó el compuesto **13**.

35

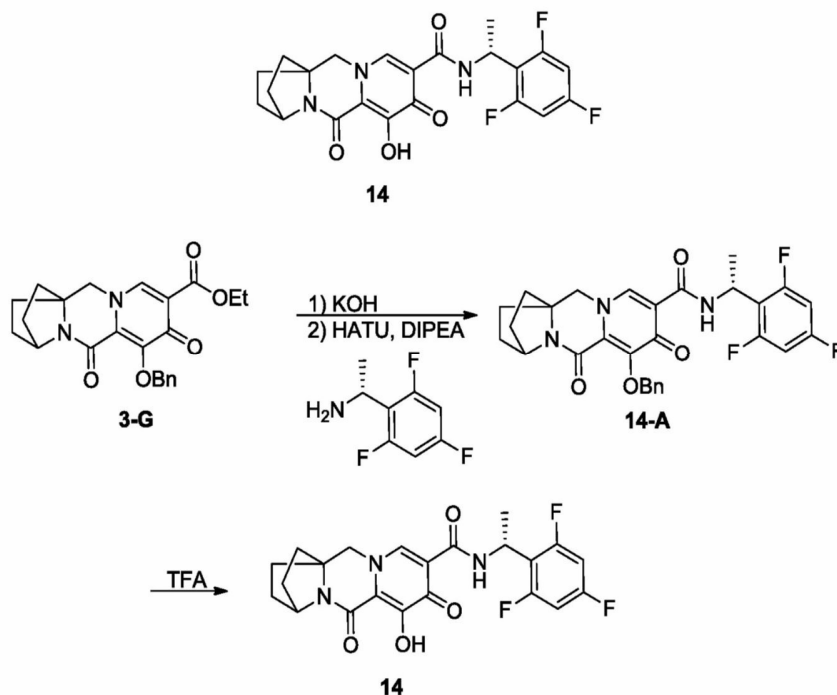
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,57 (s, 1H), 10,42 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,20 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,81 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,51 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,50 – 3,40 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,73 (m, 3H), 1,55 – 1,42 (m, 1H), 1,25 (m, 2H).

**<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -109,36 (ddd, J = 15,5, 9,6, 6,4 Hz), -112,49 (t, J = 7,3 Hz).

**LCMS-ESI+** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 434,13; se encontró: 434,21.

#### Ejemplo 14

Preparación del Compuesto 14



#### Paso 1

Una mezcla del compuesto **3-G** (75 mg, 0,184 mmol) en THF (1,25 mL) y MeOH (1,25 mL) se removió a temperatura ambiente mientras se añadía KOH de 1 N (0,97 mL). Tras 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua antes de lavarla con éter (x 1). La parte acuosa se acidificó con HCl de 1 N (~3,3 mL) y se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos se lavaron con salmuera (x 1), se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para obtener el ácido crudo.

**LCMS-ESI+** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 381,15; se encontró: 381,09.

Una mezcla del ácido crudo del paso anterior (64 mg, 0,168 mmol), (R)-1-(2,4,6-trifluorofenil)etilamina (34 mg, 0,193 mmol) y HATU (83 mg, 0,219 mmol) en DMF (2 mL) se removió a temperatura ambiente mientras se añadía DIPEA (0,21 mL, 1,178 mmol). Tras 2 horas, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl saturado y NaHCO<sub>3</sub> saturado. Después de extraer las partes acuosas con acetato de etilo, se combinaron las partes orgánicas, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para obtener el compuesto **14-A**.

**LCMS-ESI+** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 538,20; se encontró: 538,06.

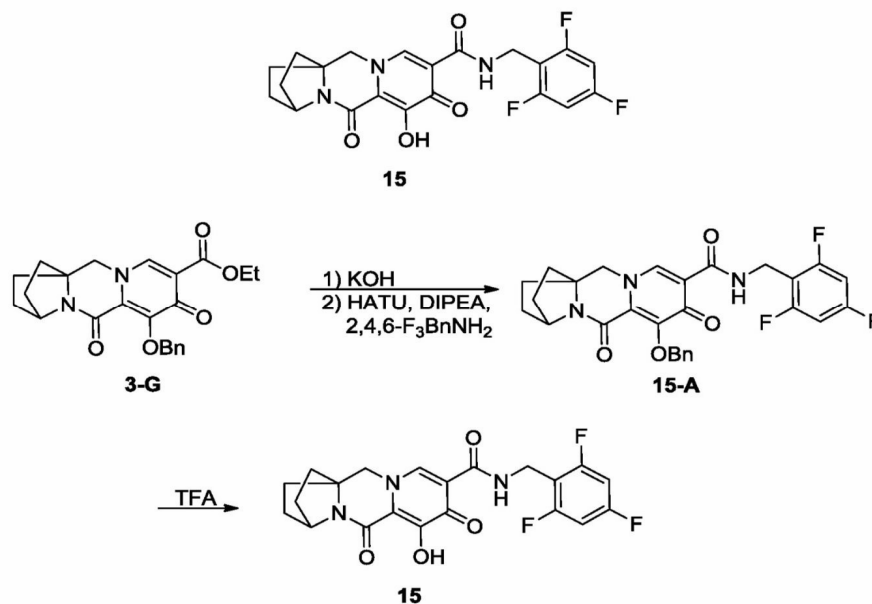
#### Paso 2

El compuesto **14-A** (85 mg, 0,158 mmol) se disolvió y se removió en TFA (1,2 mL) a temperatura ambiente. Tras 15 minutos, la solución se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa y la parte o fracción recogida se liofilizó (o deshidrató por congelación) para obtener el compuesto **14**.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 6,63 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 5,64 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 4,81 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,50 – 4,16 (m, 2H), 2,10 – 1,43 (m, 12H).

**LCMS-ESI+** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 448,15; se encontró: 448,18.

**Ejemplo 15**  
Preparación del Compuesto 15



5

10 Paso 1

Una mezcla del compuesto **3-G** (165 mg, 0,404 mmol) en THF (2,5 mL) y MeOH (2,5 mL) se removió a temperatura ambiente mientras se añadía KOH de 1 N (2,13 mL). Tras 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua, se acidificó con HCl de 1 N y se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para obtener el ácido crudo.

**LCMS-ESI+** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 381,15; se encontró: 381,13.

Una mezcla del ácido crudo del paso anterior (150 mg, 0,394 mmol), 2,4,6-trifluorobencilamina (76 mg, 0,47 mmol) y HATU (188 mg, 0,49 mmol) en DMF (3 mL) se removió a temperatura ambiente mientras se añadía DIPEA (0,48 mL, 2,76 mmol). Tras 2 horas, se añadieron 2,4,6-trifluorobencilamina (32 mg, 0,20 mmol), HATU (105 mg, 0,28 mmol) y DIPEA (0,14 mL, 0,79 mmol) adicionales y la mezcla resultante se removió a temperatura ambiente. Tras 2 días, se añadieron 2,4,6-trifluorobencilamina (32 mg, 0,20 mmol), HATU (105 mg, 0,28 mmol) y DIPEA (0,14 mL, 0,79 mmol) adicionales y la mezcla resultante se removió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x3), y los extractos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para obtener el compuesto crudo **15-A**.

**LCMS-ESI+** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 524,18; se encontró: 524,15.

30 Paso 2

El compuesto **15-A** (205 mg, 0,392 mmol) se disolvió y se removió en TFA (3 mL) a temperatura ambiente. Tras 15 minutos, la solución se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa y la parte o fracción recogida se liofilizó (o deshidrató por congelación) para obtener el compuesto **15**.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,65 (s, 1H), 10,38 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,30 – 7,07 (m, 2H), 4,65 (m, 3H), 4,55 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 1,91 – 1,75 (m, 4H), 1,69 (dtt, J = 21,9, 9,5, 3,9 Hz, 4H).

**LCMS-ESI+** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> se calculó para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 434,13; se encontró: 434,19.

ENSAYO ANTIVIRAL

**Ejemplo 16**  
**Ensayos antivirales en células MT4**

5 Para el ensayo antiviral con células MT4, se añadieron 0,4 µL de la concentración de prueba 198X (de un compuesto diluido en serie 3 veces en DMSO) a 40 µL de medio de crecimiento celular (RPMI 1640, 10% FBS, 1% penicilina/estreptomicina, 1% L-glutamina, 1% HEPES) en cada pocillo de las placas de ensayo de 384 pocillos (10 concentraciones) por cuadruplicado.

10 Alícuotas de 1 mL de  $2 \times 10^6$  células MT4 se preinfectaron durante 1 y 3 horas, respectivamente, a 37° C con 25 µL (MT4) o eran de un medio de crecimiento celular (simuladamente infectado) o de una dilución fresca 1:250 de una solución madre ABI concentrada de VIH-IIIb (0,004 m.o.i. para células MT4). Las células infectadas y no infectadas se diluyeron en un medio de crecimiento celular y 35 µL de 2000 (para MT4) células se añadieron a cada pocillo de las placas de ensayo.

15 Después, las placas de ensayo se incubaron a 37° C en una incubadora. Tras 5 días de incubación, 25 µL de Reactivo CellTiter-Glo™ doblemente concentrado (catálogo # G7573, Promega Biosciences, Inc., Madison, Wisconsin, EE UU) se añadieron a cada pocillo de la placa de ensayo. La lisis celular se llevó a cabo mediante incubación a temperatura ambiente durante 2-3 minutos, y después se analizó la quimioluminiscencia utilizando un lector Envision (PerkinElmer).

20 Los compuestos de la presente invención mostraron una actividad antiviral en este ensayo que se representa en la Tabla 1 de más abajo. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para tratar la proliferación del virus del VIH, tratar el SIDA o retrasar la aparición de los síntomas de SIDA o ARC.

25 Tabla 1

|                            | <b>nM en MT-4</b>      |                        |
|----------------------------|------------------------|------------------------|
| <b>Número de Compuesto</b> | <b>EC<sub>50</sub></b> | <b>CC<sub>50</sub></b> |
| 1                          | 3,5                    | 49911                  |
| 2                          | 4,4                    | 53192                  |
| 3                          | 1,9                    | 26191                  |
| 4                          | 1,6                    | 10963                  |
| 5                          | 1,3                    | 10630                  |
| 6                          | 2,6                    | 9659                   |
| 7                          | 2,8                    | 12992                  |
| 8                          | 2,3                    | 5303                   |
| 9                          | 1,4                    | 8665                   |
| 10                         | 2,3                    | 24021                  |
| 11                         | 3,2                    | 27861                  |
| 12                         | 3,2                    | 53192                  |
| 13                         | 1,7                    | 24340                  |
| 14                         | 6,2                    | 13196                  |
| 15                         | 2,3                    | 24021                  |

Los datos de la Tabla 1 representan un promedio a lo largo del tiempo para cada compuesto. En el caso de algunos compuestos, se realizaron múltiples ensayos durante el proyecto. Por ello, los datos que se ofrecen en la Tabla 1 incluyen los datos presentados en los documentos de referencia, así como los datos de los ensayos realizados en el periodo intermedio.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

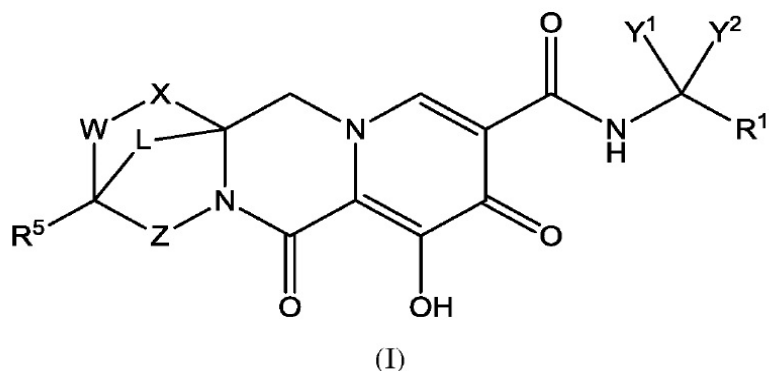
55

60

65

**Reivindicaciones**

1. Un compuesto que tiene la siguiente Fórmula (I):



o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
de manera que:

Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> son ambos, de manera independiente, hidrógeno, C<sub>1-3</sub>alquilo o C<sub>1-3</sub>haloalquilo;

R<sup>1</sup> es fenilo sustituido con entre uno y tres halógenos;

X es -CHR<sup>2</sup>-;

W es un enlace o -CHR<sup>3</sup>-;

Z es un enlace o -CHR<sup>4</sup>-;

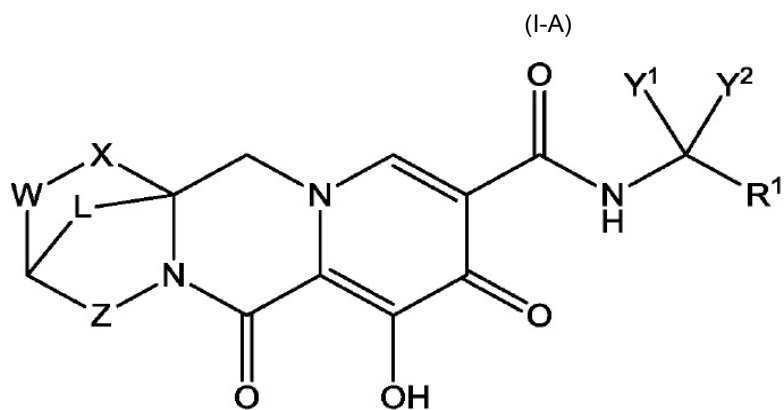
R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno, de manera independiente, hidrógeno o C<sub>1-3</sub>alquilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, C<sub>1-3</sub>alquilo o C<sub>1-3</sub>haloalquilo;

L es -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>- o -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-; y

cada R<sup>a</sup> es, de manera independiente, hidrógeno, halo, hidroxilo o C<sub>1-4</sub>alquilo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la siguiente Fórmula (I-A):



o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
de manera que:

Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> son ambos, de manera independiente, hidrógeno, C<sub>1-3</sub>alquilo o C<sub>1-3</sub>haloalquilo;

R<sup>1</sup> es fenilo sustituido con entre uno y tres halógenos;

X es -CHR<sup>2</sup>-;

W es un enlace o -CHR<sup>3</sup>-;

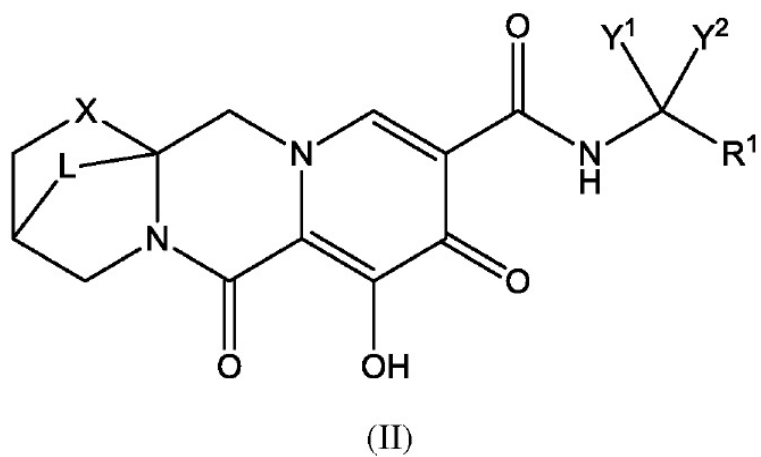
Z es un enlace o -CHR<sup>4</sup>-;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno, de manera independiente, hidrógeno o C<sub>1-3</sub>alquilo;

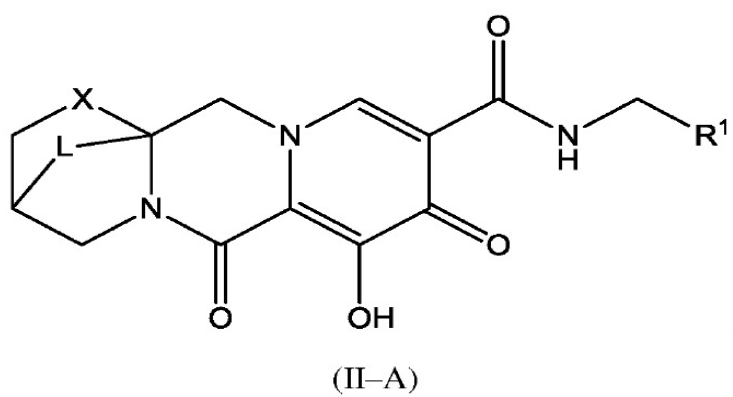
L es -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>- o -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-; y

cada R<sup>a</sup> es, de manera independiente, hidrógeno, halo, hidroxilo o C<sub>1-4</sub>alquilo.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la siguiente Fórmula (II):

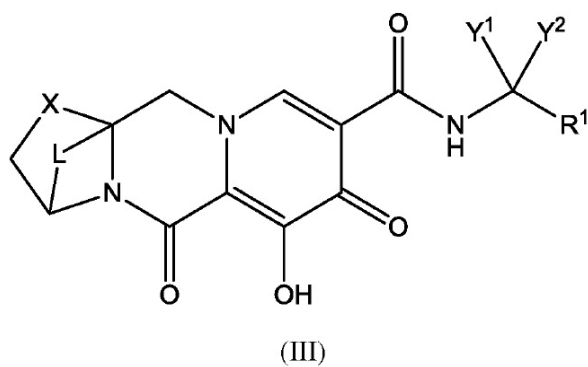


y que, opcionalmente, tiene la siguiente Fórmula (II-A):



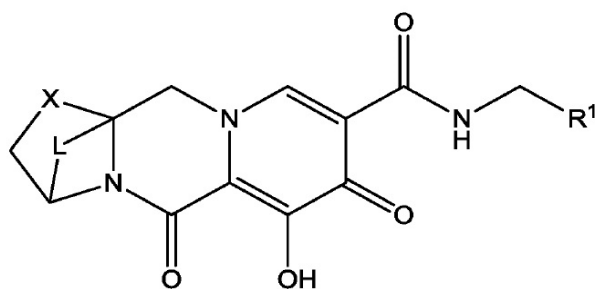
4. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la siguiente Fórmula (III):

5



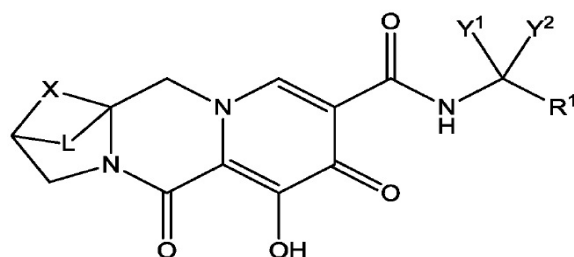
y que, opcionalmente, tiene la siguiente Fórmula (III-A):

10



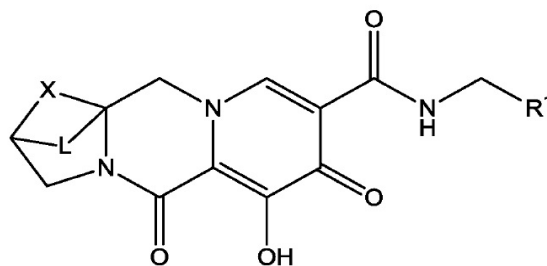
(III-A)

5. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la siguiente Fórmula (IV):



(IV)

y que, opcionalmente, tiene la siguiente Fórmula (IV-A):



(IV-A)

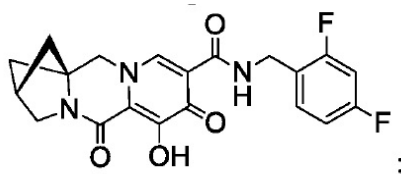
6. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, de manera que L es  $-C(R^a)_2-$ , o  $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ , o  $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ .

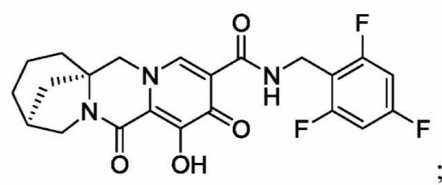
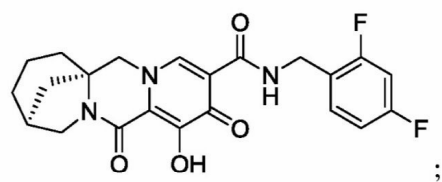
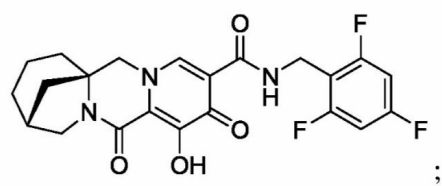
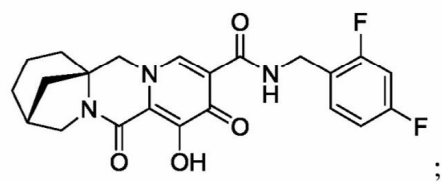
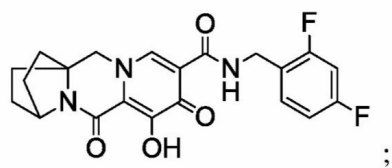
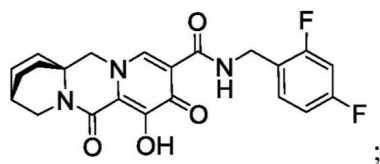
7. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, de manera que cada  $R^a$  es hidrógeno.

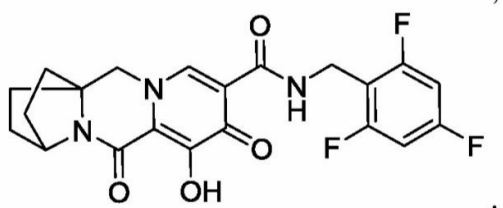
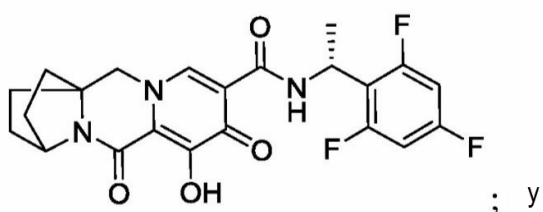
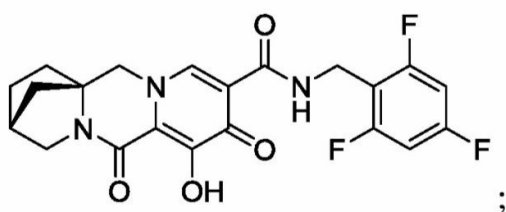
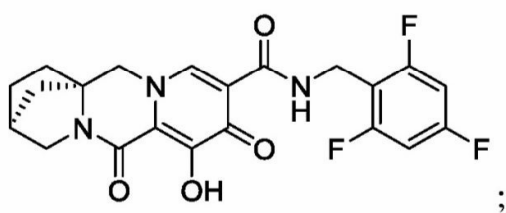
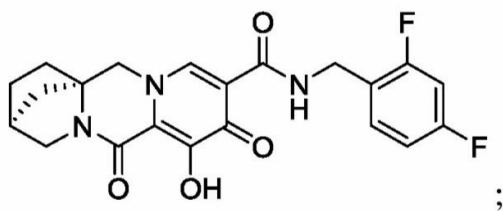
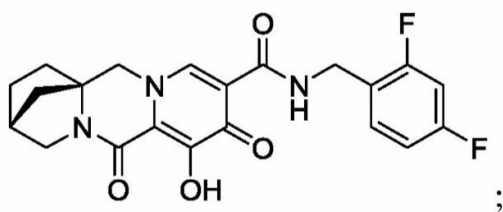
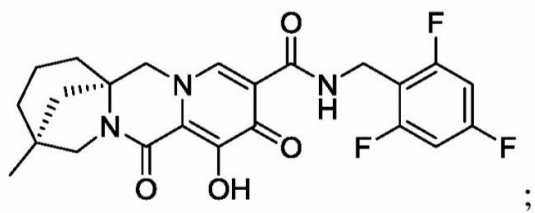
8. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, de manera que  $R^1$  está sustituido con  
 i) un halógeno; opcionalmente de manera que  $R^1$  es 4-fluorofenil o 2-fluorofenil; o  
 ii) dos halógenos; opcionalmente de manera que  $R^1$  es 2,4-difluorofenil, 2,3-difluorofenil, 2,6-difluorofenil, 3-fluoro-4-clorofenil, 3,4-difluorofenil, 2-fluoro-3-clorofenil, 2-fluoro-4-clorofenil o 3,5-difluorofenil; opcionalmente de manera que  $R^1$  es 2,4-difluorofenil; o  
 iii) tres halógenos; opcionalmente de manera que  $R^1$  es 2,4,6-trifluorofenil o 2,3,4-trifluorofenil; opcionalmente de manera que  $R^1$  es 2,4,6-trifluorofenil.

9. Un compuesto de la reivindicación 1, de manera que  $R^5$  es i) hidrógeno o  $C_{1-3}$ alquilo, o ii) hidrógeno, o iii) metilo.

10. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:







**11.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de estos compuestos, y un vehículo (o portador), diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

**12.** Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una composición farmacéutica de la reivindicación 14 para su uso en un método para tratar o prevenir una infección de VIH en un ser humano que padezca dicha infección o que corra el riesgo de padecer dicha infección, de manera que el mencionado método incluye administrar al humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una composición farmacéutica de la reivindicación 11.

**13.** Un compuesto como los que se describen en cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos compuestos, para su uso en una terapia médica.

**14.** Un compuesto como los que se describen en cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos compuestos, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección de VIH.