

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 242**

51 Int. Cl.:

C07D 513/16 (2006.01)

C07D 513/22 (2006.01)

C07D 515/22 (2006.01)

A61K 31/429 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.02.2015 PCT/US2015/015307**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2015 WO15123230**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2015 E 15706990 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 3105236**

54 Título: **Macrociclos de benzotiazol como inhibidores de la réplica del virus de la inmunodeficiencia humana**

30 Prioridad:

12.02.2014 US 201461938856 P

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

12.02.2018

73 Titular/es:

**VIIV HEALTHCARE (NO.5) LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**NAIDU, B. NARASIMHULU y
PATEL, MANOJ**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 654 242 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

Macrociclos de benzotiazol como inhibidores de la réplica del virus de la inmunodeficiencia humana

Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional USSN 61/938.856 presentada el 12 de febrero de 2014.

Antecedentes de la invención

La divulgación generalmente se refiere a compuestos, composiciones y sus usos en procedimientos para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La divulgación proporciona novedosos inhibidores del VIH, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y procedimientos de uso de estos compuestos en el tratamiento de la infección por VIH.

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha sido identificado como el agente etiológico responsable del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), una enfermedad letal caracterizada por la destrucción del sistema inmune y la incapacidad para combatir las infecciones oportunistas mortales. Las recientes estadísticas indican que hasta 35,3 millones de personas en todo el mundo están infectadas con el virus (informe de ONUSIDA sobre la epidemia mundial de sida 2013). Además del elevado número de personas ya infectadas, el virus continúa propagándose. Las estimaciones de 2012 apuntan a cerca de 2,3 millones de nuevas infecciones solo en ese año. En el mismo año hubo aproximadamente 1,6 millones de muertes asociadas con el VIH y el SIDA.

Actualmente hay varios fármacos antivirales disponibles para combatir la infección. Estos fármacos se pueden dividir en clases basadas en la proteína viral a la que se dirigen o en su modo de acción. En particular, saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfmavir, atazanavir, darunavir, amprenavir, fosamprenavir, lopinavir y tipranavir son inhibidores competitivos de la aspartil proteasa expresada por el VIH. Zidovudina, didanosina, estavudina, lamivudina, zalcitabina, emtricitibina, tenofovir y abacavir son inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa que se comportan como imitadores del sustrato para detener la síntesis viral de ADNc. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos nevirapamina, delavirdina, efavirenz y etravirina inhiben la síntesis del ADNc viral a través de un mecanismo no competitivo (o anticompetitivo). Enfuvirtide y maraviroc inhiben la entrada del virus en la célula huésped. Un inhibidor de la integrasa del VIH, raltegravir (MK-0518, isentress®), también ha sido aprobado para su uso en los pacientes experimentados en tratamientos, y está claro que esta clase de inhibidores es muy eficaz como parte de un régimen de combinación que contiene inhibidores del VIH de diferentes clases.

Si se usan solos, estos medicamentos son eficaces para reducir la réplica viral: sin embargo, el efecto es solo temporal ya que el virus desarrolla fácilmente resistencia a todos los agentes conocidos usados como monoterapia. Por otro lado, la terapia de combinación ha probado ser muy eficaz tanto en la reducción del virus como en la supresión de la aparición de resistencia en un número de pacientes. En los EE.UU., donde la terapia de combinación está ampliamente disponible, el número de muertes relacionadas con el VIH ha disminuido drásticamente (Palella, F. J.; Delany, KM.; Moorman, AC.; Loveless, MO.; Furher, J.; Satten, GA.; Aschman, DJ.; Holmberg, SDN Engl. J. Med. 1998, 338, 853-860).

Desafortunadamente, no todos los pacientes responden y un gran número fracasa en esta terapia. De hecho, los estudios iniciales sugieren que en última instancia, aproximadamente el 30-50 % de los pacientes fracasan al menos con un fármaco en la combinación supresiva. En la mayoría de los casos el fracaso del tratamiento es causado por la aparición de resistencia viral. La resistencia viral a su vez es causada por la velocidad de réplica del VIH-1 durante el curso de la infección combinada con la velocidad de mutación viral relativamente alta asociada con la polimerasa viral y la falta de adherencia de los individuos infectados con el VIH al tomar sus medicamentos recetados. Claramente, existe la necesidad de nuevos agentes antivirales, preferentemente con actividad contra los virus que ya son resistentes a los fármacos actualmente aprobados. Otros factores importantes incluyen una mayor seguridad y un régimen de dosificación más conveniente que muchos de los medicamentos actualmente aprobados.

Los compuestos que inhiben la réplica del VIH han sido desvelados. Véase el documento WO2007131350, WO2009062285, WO2009062288, WO2009062289, WO2009062308, WO2010130034, WO2010130842, WO2011015641, WO2011076765, WO2012003497, WO2012003498, WO2012033735, WO2012065963, WO201206644 y WO2012140243, WO2013012649, WO2013043553, WO2013073875, WO2013134113, WO2013134142, WO2014021867, WO20140028384 y WO2014164428.

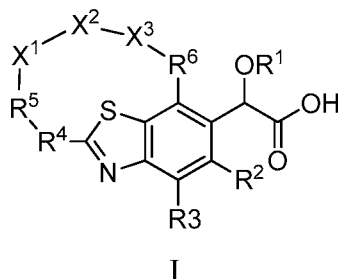
La invención proporciona ventajas técnicas, por ejemplo, los compuestos son novedosos y son útiles en el tratamiento del VIH. Además, los compuestos proporcionan ventajas para usos farmacéuticos, por ejemplo, con respecto a uno o más de sus mecanismos de acción, unión, eficacia de inhibición, selectividad objetivo, solubilidad, perfiles de seguridad y biodisponibilidad.

Descripción de la invención

La invención abarca los compuestos de Fórmula I, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables, sus

composiciones farmacéuticas y su uso en la inhibición de la integrasa del VIH y en el tratamiento de aquellos infectados con VIH o SIDA.

Un aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I



- 5 en la que:
- R¹ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;
 - R² es hidrógeno o alquilo;
 - R³ es hidrógeno, alquilo o halo;
 - R⁴ es (R⁷)-piperazinilo o Ar¹;
 - 10 R⁵ está ausente o es Ar²;
 - o R⁵ es azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo u homomorfolinilo, y está sustituido por 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo o oxetanilo;
 - R⁶ es cicloalquilo o Ar³;
 - R⁷ es hidrógeno o alquilo;
 - 15 Ar¹ es fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indazolilo, triazolilo o quinolinilo, y está sustituido por 0-3 sustituyentes alquilo;
 - Ar² es fenilo, piridinilo, ((R⁷)-piperazinil)piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indazolilo, pirazolopiridinilo, benzotriazolilo, quinolinilo o aminoquinolinilo, y está sustituido por 0-3 sustituyentes alquilo;
 - 20 Ar³ es fenilo, cromanilo o dihidrobenzoxazinilo, y está sustituido por 0-3 sustituyentes seleccionados entre ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;
 - X¹ es CH, CH₂, O, S o NR⁷;
 - X² es alquilenilo o alquenilenilo y
 - X³ es CH, CH₂, CH₂O, O, S o NR⁵;
 - o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 - 25 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I en la que R¹ es alquilo; R² es alquilo; R³ es hidrógeno; R⁴ es Ar¹; R⁶ es cromanilo; X¹ es CH₂, O o NR⁷; X² es alquilenilo y X³ es CH₂ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 - Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I en la que R¹ es alquilo, R² es alquilo y R³ es hidrógeno.
 - Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I en la que R⁴ es Ar¹.
 - 30 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I en la que R⁵ es Ar².
 - Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I en la que R⁵ es (R⁷)-piperazinilo.
 - Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I en la que Ar³ es cromanilo.
 - Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I en la que X¹ es CH₂, O o NR⁷; X² es alquilenilo y X³ es CH₂.
 - 35 Otro aspecto de la invención es un compuesto de Fórmula I en la que X¹ es CH₂ u O; X² es alquilenilo o alquenilenilo y X³ es CH, CH₂ u O.

A menos que se especifique lo contrario, estos términos tienen los siguientes significados. «Alquilo» significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 1 a 6 átomos de carbono. «Alquenilo» significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 2 a 6 átomos de carbono con al menos un doble enlace. «Alquilenilo» significa un grupo alquilo divalente lineal o ramificado compuesto por 1 a 6 carbonos. «Alquenileno» significa un grupo alqueno divalente lineal o ramificado compuesto por 2 a 6 carbonos con al menos un doble enlace. «Cicloalquilo» significa un sistema de anillos monocíclico compuesto por 3 a 7 carbonos. «Hidroalquilo», «alcoxi» y otros términos con un resto alquilo sustituido incluyen isómeros lineales y ramificados compuestos por 1 a 6 átomos de carbono para el resto alquilo. «Alquilenoxi» significa un grupo alquilo divalente lineal o ramificado compuesto por 1 a 6 carbonos, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$. «Alquenileneoxi» significa un grupo alqueno divalente lineal o ramificado compuesto por 2 a 6 carbonos con al menos un doble enlace, por ejemplo, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$. «Halo» incluye flúor, cloro, bromo y yodo. «Halo» incluye todos los isómeros halogenados de monohalo sustituido a perhalo sustituido en sustituyentes definidos con halo, por ejemplo, «haloalquilo» «haloalcoxi», «halofenilo» y «halofenoxi». «Ariilo» incluye sustituyentes aromáticos carbocíclicos y heterocíclicos. Los sustituyentes que se ilustran en los dibujos químicos para unir en las posiciones variables de un sistema de anillos múltiple (por ejemplo un sistema de anillos bicíclico) están destinados a unirse al anillo en el que se dibujan para anexar. Los términos entre paréntesis y entre multiparéntesis están destinados a aclarar las relaciones de enlace para los expertos en la técnica. Por ejemplo, un término tal como (alquilo (R)) significa un sustituyente alquilo adicionalmente sustituido por el sustituyente R.

La invención incluye todas las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas en las que las contraiones no contribuyen significativamente a la actividad fisiológica o a la toxicidad de los compuestos y, como tales, funcionan como equivalentes farmacológicos. Estas sales se pueden fabricar de acuerdo con técnicas orgánicas comunes que emplean reactivos disponibles en el mercado. Algunas formas de sales aniónicas incluyen acetato, acistrato, besilato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, glucuronato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato y xinofoato. Algunas formas de sales catiónicas incluyen amonio, aluminio, benzatina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio, magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperazina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

Algunos de los compuestos de la invención existen en formas estereoisoméricas. La invención incluye todas las formas estereoisoméricas de los compuestos que incluyen enantiómeros y diastereómeros. Los procedimientos de preparación y separación de estereoisómeros son conocidos en la técnica. La invención incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos. La invención incluye atropisómeros e isómeros rotacionales.

La invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos marcados con isótopos de la invención pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado con isótopos apropiado en vez del reactivo no marcado de otro modo empleado. Dichos compuestos pueden tener una diversidad de usos potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos para la determinación de la actividad biológica. En el caso de los isótopos estables, dichos compuestos pueden tener el potencial de modificar favorablemente las propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

Procedimientos biológicos

Inhibición de la réplica del VIH. Se construyó un clon proviral de NL-RLuc recombinante en el que se reemplazó una sección del gen nef de NL4-3 por el gen Luciferasa *Renilla*. Este virus es completamente infeccioso y puede experimentar múltiples ciclos de réplica en cultivo celular. Además, el indicador lucífero proporciona un procedimiento simple y fácil para cuantificar el grado de crecimiento del virus y, por consiguiente, la actividad antiviral de los compuestos de ensayo. El plásmido pNLRLuc contiene el ADN proviral de NL-RLuc clonado en pUC18 en el sitio *PvuII*. El virus NL-RLuc se preparó por transfección de células 293T con el plásmido pNLRLuc. Las transfecciones se realizaron usando el kit LipofectAMINE PLUS de Invitrogen (Carlsbad, CA) de acuerdo con el fabricante y el virus generado se tituló en células MT-2. Para los análisis de susceptibilidad, el virus titulado se usó para infectar células MT-2 en presencia de un compuesto, y después de 5 días de incubación, las células se procesaron y se cuantificaron para el crecimiento del virus mediante la cantidad de luciferasa expresada. El medio de ensayo fue RPMI 1640 suplementado con 10 % de suero fetal bovino inactivado por calor (SFB), 100 unidades/ml de penicilina G/100 unidades/ml de estreptomina, tampón HEPES 10 mM pH 7,55 y L-glutamina 2 mM. Los resultados de al menos 2 experimentos se usaron para calcular los valores de CE50. La luciferasa se cuantificó usando el kit Dual Luciferase de Promega (Madison, WI). La susceptibilidad de los virus a los compuestos se determinó por incubación en presencia de las diluciones en serie del compuesto. La concentración efectiva del 50 % (CE50) se calculó usando la forma exponencial de la ecuación del efecto mediano en la que $(\text{Fa}) = 1/[1 + (\text{ED}_{50}/\text{conc. del fármaco})^m]$ (Johnson VA, Byington RT. Ensayo de infectividad. En *Techniques in HIV Research*. ed. Aldovini A, Walker BD. 71-76. Nueva York: Stockton Press. 1990). Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1.

Ejemplo	CE50 μ M
1	5,624
2	0,350

Composición farmacéutica y procedimientos de uso

- 5 Los compuestos de la presente invención inhiben la réplica del VIH. En consecuencia, otro aspecto de la divulgación de la presente solicitud de patente es un procedimiento de tratamiento de la infección por VIH en un paciente humano que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del SIDA o la infección por VIH.
- 10 Otro aspecto de la presente divulgación es un procedimiento de tratamiento de la infección por VIH en un paciente humano que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos otro agente que se usa para el tratamiento del SIDA o la infección por VIH seleccionado entre el grupo que consiste en inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, inhibidores de la unión del VIH, Inhibidores de la CCR5, inhibidores de la CXCR4, inhibidores de la gemación o la maduración del VIH e inhibidores de la integrasa del VIH.
- 15 Otro aspecto de la presente divulgación es un procedimiento en el que el agente es un inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH nucleósido.
- Otro aspecto de la presente divulgación es un procedimiento en el que el inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH se selecciona entre el grupo que consiste en abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina y zidovudina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- Otro aspecto de la presente divulgación es un procedimiento en el que el agente es un inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH no nucleósido.
- 20 Otro aspecto de la presente divulgación es un procedimiento en el que el inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH se selecciona entre el grupo que consiste en delavirdina, efavirenz y nevirapina, o una farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- Otro aspecto de la presente divulgación es un procedimiento en el que el agente es un inhibidor de la proteasa del VIH.
- 30 Otro aspecto de la presente divulgación es un procedimiento en el que el inhibidor de la proteasa del VIH se selecciona entre el grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y fosamprenavir o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- Otro aspecto de la presente divulgación es un procedimiento en el que el agente es un inhibidor de la fusión del VIH.
- Otro aspecto de la presente divulgación es un procedimiento en el que el inhibidor de la fusión del VIH es enfuvirtida o T-1249 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 35 Otro aspecto de la presente divulgación es un procedimiento en el que el agente es un inhibidor de la unión del VIH.
- Otro aspecto de la presente divulgación es un procedimiento en el que el agente es un inhibidor de la CCR5.
- Otro aspecto de la presente divulgación es un procedimiento en el que el inhibidor de la CCR5 se selecciona entre el grupo que consiste en Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140 y UK-427.857 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 40 Otro aspecto de la presente divulgación es un procedimiento en el que el agente es un inhibidor de la CXCR4.
- Otro aspecto de la presente divulgación es un procedimiento en el que el inhibidor de la CXCR4 es AMD-3100 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Otro aspecto de la presente divulgación es un procedimiento en el que el agente es un inhibidor de la gemación o la maduración del VIH.
- 45 Otro aspecto de la presente divulgación es un procedimiento en el que el inhibidor de la gemación o la maduración del VIH es PA-457 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente divulgación es un procedimiento en el que el agente es un inhibidor de la integrasa del VIH.

5 Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con al menos otro agente que se usa para el tratamiento del SIDA o la infección por VIH seleccionado entre el grupo que consiste en inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, inhibidores de la unión del VIH, Inhibidores de la CCR5, inhibidores de la CXCR4, inhibidores de la gemación o la maduración del VIH e inhibidores de la integrasa del VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH nucleósido.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el inhibidor nucleósido de la transcriptasa del VIH se selecciona entre el grupo que consiste en abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina y zidovudina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH no nucleósido.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH se selecciona entre el grupo que consiste en delavirdina, efavirenz y nevirapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

20 Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de la proteasa del VIH.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el inhibidor de la proteasa del VIH se selecciona entre el grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y fosamprenavir o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de la fusión del VIH.

25 Otro aspecto de la invención es la composición en la que el inhibidor de la fusión del VIH es enfuvirtida o T-1249 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de unión al VIH.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de la CCR5.

30 Otro aspecto de la invención es la composición en la que el inhibidor de la CCR5 se selecciona entre el grupo que consiste en Sch-C, Sch-D, TAK-220, PRO-140 y UK-427.857 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la invención es una composición en la que el agente es un inhibidor de la CXCR4.

Otro aspecto de la invención es una composición en la que el inhibidor de la CXCR4 es AMD-3100 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

35 Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de la gemación o la maduración del VIH.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el inhibidor del agente de la gemación o la maduración es PA-457 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Otro aspecto de la invención es la composición en la que el agente es un inhibidor de la integrasa del VIH.

40 «Combinación», «coadministración», «simultáneo» y términos similares que se refieren a la administración de un compuesto de Fórmula I con al menos un agente anti-VIH, significan que los componentes son parte de una terapia de combinación antirretroviral o una terapia antirretroviral altamente activa tal como lo entienden los facultativos en el campo del SIDA y la infección por VIH.

45 «Terapéuticamente eficaz» significa la cantidad de un agente requerida para proporcionar un beneficio significativo para el paciente tal como lo entienden los facultativos en el campo del SIDA y la infección por VIH. En general, los objetivos del tratamiento son la supresión de la carga viral, la restauración y la preservación de la función inmunológica, la mejora de la calidad de vida y la reducción de la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el VIH.

«Paciente» significa una persona infectada con el virus VIH y adecuada para la terapia tal como lo entienden los facultativos en el campo del SIDA y la infección por el VIH.

«Tratamiento», «terapia», «régimen», «infección por VIH», «CRS», «SIDA» y términos relacionados se usan tal

como los entienden los facultativos en el campo del SIDA y la infección por el VIH.

Los compuestos de la presente invención se administran generalmente como composiciones farmacéuticas compuestas por una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable y pueden contener excipientes convencionales. Una cantidad terapéuticamente eficaz es la que se necesita para proporcionar un beneficio significativo para el paciente. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son aquellos vehículos convencionalmente conocidos que tienen aceptables perfiles de seguridad. Las composiciones abarcan todas las formas sólidas y líquidas comunes, incluidas las cápsulas, comprimidos, pastillas para chupar y polvos, así como suspensiones líquidas, jarabes, elixires y soluciones. Las composiciones se fabrican usando técnicas de formulación comunes y los excipientes convencionales (tales como agentes de unión y de humectación) y vehículos (tales como agua y alcoholes) se usan generalmente para las composiciones. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985).

Las composiciones sólidas se formulan normalmente en unidades de dosificación y se prefieren las composiciones que proporcionan de aproximadamente 1 a 1000 mg del principio activo por dosis. Algunos ejemplos de dosis son 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, y 1000 mg. En general, otros agentes antirretrovirales estarán presentes en un intervalo unitario similar al de los agentes de esa clase clínicamente usados. Típicamente, esto es 0,25-1000 mg/unidad.

Generalmente, las composiciones líquidas están en intervalos unitarios de dosificación. Generalmente, la composición líquida estará en un intervalo de dosificación unitaria de 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de dosificaciones son 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml. Generalmente, otros agentes antirretrovirales estarán presentes en un intervalo unitario similar al de los agentes de esa clase clínicamente usados. Típicamente, esto es 1-100 mg/ml.

La invención abarca todos los modos convencionales de administración; se prefieren los procedimientos oral y parenteral. Generalmente, el régimen de dosificación será similar al de otros agentes antirretrovirales clínicamente usados. Típicamente, la dosis diaria será de 1-100 mg/kg de peso corporal por día. Generalmente, se requiere más compuesto por vía oral y menos por vía parenteral. Sin embargo, el régimen de dosificación específico, será determinado por un médico que use un sólido criterio médico.

La presente divulgación también abarca los procedimientos en los que el compuesto se administra en terapia de combinación. Es decir, el compuesto se puede usar conjuntamente, con otros agentes útiles en el tratamiento del SIDA y la infección por VIH, pero por separado. Algunos de estos agentes incluyen inhibidores de la unión del VIH, inhibidores de la CCR5, inhibidores de la CXCR4, inhibidores de la fusión celular del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la gemación y la maduración, inmunomoduladores y antiinfecciosos. En estos procedimientos de combinación, el compuesto de Fórmula I generalmente se administrará en una dosis diaria de 1-100 mg/kg de peso corporal por día conjuntamente con otros agentes. Los otros agentes generalmente se administrarán en las cantidades usadas terapéuticamente. Sin embargo, el régimen de dosificación específico, será determinado por un médico que use un sólido criterio médico.

Procedimientos sintéticos

Los compuestos de la presente invención se pueden fabricar por diversos procedimientos conocidos en la técnica que incluyen los de los siguientes esquemas y de la sección de realizaciones específica. La numeración de la estructura y la numeración variable que se muestran en los esquemas sintéticos son distintas, y no deben confundirse con, la estructura o numeración variable de las reivindicaciones o el resto de la memoria descriptiva. Las variables de los esquemas están destinadas solo a ilustrar cómo se fabrican algunos de los compuestos de la presente invención. La divulgación no está limitada a los ejemplos ilustrativos anteriores y los ejemplos deben considerarse en todos los aspectos como ilustrativos y no restrictivos y, por lo tanto, todos los cambios que pertenecen al significado y al intervalo de equivalencia de las reivindicaciones están destinados a estar abarcados.

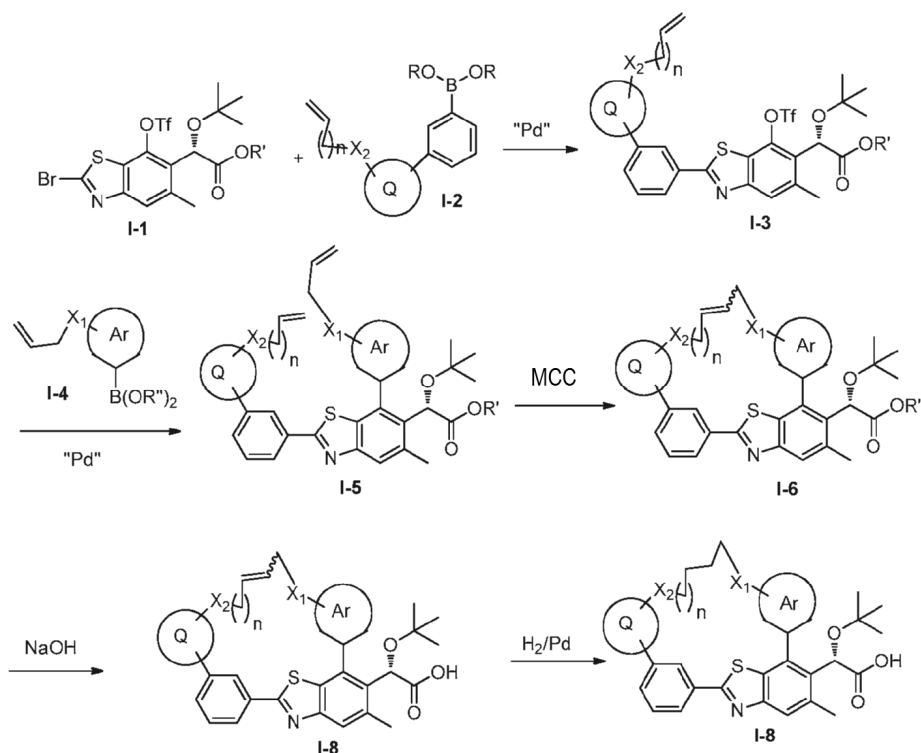
Las abreviaturas usadas en los esquemas y los ejemplos generalmente siguen las convenciones usadas en la técnica. Las abreviaturas químicas usadas en la memoria descriptiva y los ejemplos se definen de la siguiente manera: «KMDS» para bis(trimetilsilil)amida de potasio; «DMF» para N,N-dimetilformamida; «HATU» para hexafluorofosfato de O-(t-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, «MeOH» para metanol; «Ar» para arilo; «TFA» para ácido trifluoroacético, «DMSO» para dimetilsulfóxido; «h» para horas; «ta» para temperatura ambiente o tiempo de retención (el contexto dictará); «min» para minutos; «EtOAc» para acetato de etilo; «THF» para tetrahidrofurano; «Et₂O» para éter etílico; «DMAP» para 4-dimetilaminopiridina; «DCM» para diclorometano, «DCE» para 1,2-dicloroetano; «ACN» para acetonitrilo; «DME» para 1,2-dimetoxietano; «HOBt» para 1-hidroxibenzotriazol hidrato; «DIEA» para diisopropiletilamina, «DEAD» para azodicarboxilato de dietilo y «DIAD» para azodicarboxilato de diisopropilo.

Las abreviaturas tal como se usan en el presente documento, se definen de la siguiente manera: «1 x» para una vez, «2 x» para dos veces, «3 x» para tres veces, «°C» para grados Celsius, «eq» para equivalente o equivalentes, «g»

para gramo o gramos, «mg» para miligramo o miligramos, «l» para litro o litros, «ml» para mililitro o mililitros, «μl» para microlitro o microlitros, «N» para normal, «M» para molar, «mmol» para millimol o millimoles, «atm» para atmósfera, «psi» para libras por metro cuadrado, «conc.» para concentrado, «sat» o «sat'd» para saturado, «PM» para peso molecular, «pf» para punto de fusión, «ee» para exceso de enantiómero, «EM» o «esp masas» para espectrometría de masas, «IEP» para espectroscopía de masas de ionización por electropulverización, «AR» para alta resolución, «EMAR» para espectrometría de masas de alta resolución, «CLEM» para cromatografía líquida espectrometría de masas, «CLAP» para cromatografía líquida de alta presión, «CLAP FI» para CLAP de fase inversa, «CCP» o «ccf» para cromatografía de capa fina, «RMN» para espectrometría de resonancia magnética nuclear, «¹H» para protón, «δ» para delta, «s» para singlete, «d» para doblete, «t» para triplete, «c» para cuarteto, «m» para multiplete, «a» para ancho, «Hz» para hercio, y «α», «β», «R», «S», «E» y «Z» son designaciones estereoquímicas familiares para un experto en la técnica.

Algunos compuestos se pueden sintetizar a partir de un heterociclo **I-1** apropiadamente sustituido de acuerdo con el Esquema I, el Compuesto **I-1**, **I-2** y **I-4** se sintetizan por reacciones conocidas en la técnica. El acoplamiento mediado por paladio de los productos intermedios **I-1** y **I-2** mediante un procedimiento conocido en la técnica o como se establece en los ejemplos a continuación, proporcionó los productos intermedios **I-3**. La reacción de los productos intermedios **I-3** con los productos intermedios **I-4** usando condiciones conocidas por los expertos en la técnica proporcionó los productos intermedios **I-5**. Los productos intermedios **I-5** se convirtieron en los productos intermedios **I-6** por condiciones conocidas en la técnica, que incluyen la metátesis de cierre de anillo. La hidrólisis de los productos intermedios **I-6** proporcionó productos **I-7** que se convirtieron en productos **I-8** usando condiciones conocidas en la técnica.

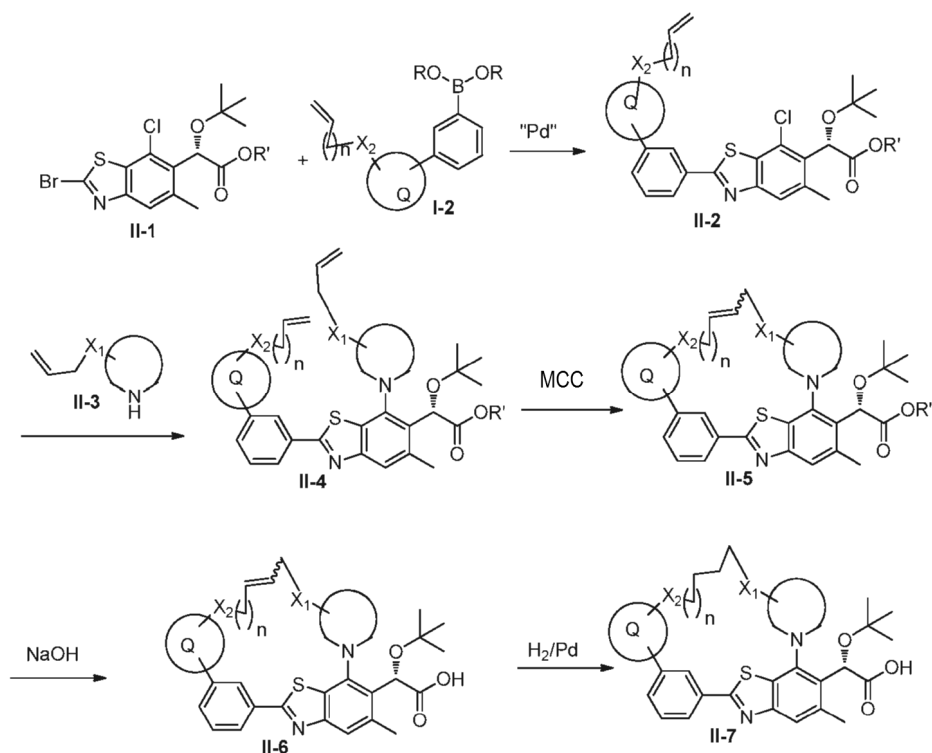
Esquema I



Los intermedios **II-1** se pueden transformar en los compuestos finales **II-6** y **II-7** por procedimientos conocidos en la técnica como se describe en el Esquema II.

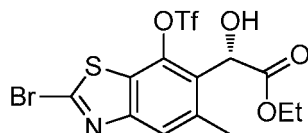
25

Esquema II



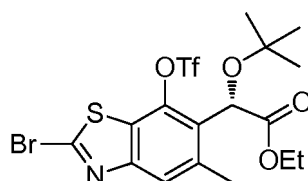
Los compuestos descritos en el presente documento se purificaron mediante los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica por cromatografía en columna de fase normal sobre columna de gel de sílice usando sistemas de disolventes apropiados. Las purificaciones de CLAP preparativa mencionadas en la presente sección de experimentación se llevaron a cabo por elución en gradiente sobre columnas prep C18 (5 µm) usando fase móvil A: 9:1 H₂O/acetonitrilo con NH₄OAc 10 mM y fase móvil B: A: 9:1 acetonitrilo/H₂O con: NH₄OAc 10 mM o fase móvil A: 95:5 H₂O/MeO con NH₄OAc 20 mM y fase móvil B: 95:5 MeOH/H₂O con NH₄OAc 20 mM.

Producto intermedio 1



- 10 *(S)*-Etil 2-(2-bromo-5-metil-7-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzo[d]tiazol-6-il)-2-hidroxiacetato: A una solución amarilla agitada de 2-(2-bromo-5-metil-7-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzo[d]tiazol-6-il)-2-oxoacetato de etilo (2,5 g, 5,25 mmol, ref. documento WO2012145728 en tolueno anhidro (50 ml) se añadió (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol/tolueno 1 M (2,100 ml, 2,100 mmol). La mezcla se enfrió a -35 °C y se añadió una solución al 50 % de catecoborano/tolueno (1,800 ml, 7,35 mmol) durante 5 min. Después de 30 min, la mezcla de reacción se calentó lentamente a -15 °C y se agitó durante 2 h adicionales y se diluyó con EtOAc (100 ml) y Na₂CO₃ sat. (50 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min, y la fase orgánica se lavó con Na₂CO₃ sat. (2 x 50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5-100 % EtOAc/hexano) para proporcionar el (*S*)-etil 2-(2-bromo-5-metil-7-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzo[d]tiazol-6-il)-2-hidroxiacetato deseado (2 g, 4,18 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (s, 1H), 5,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,39 - 4,22 (m, 2H), 3,50 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CLEM (M+2H) = 480.

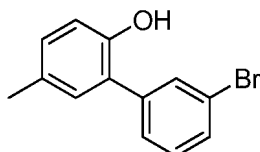
Producto intermedio 2



(S)-Etil 2-(2-bromo-5-metil-7-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzo[d]tiazol-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato: A una solución

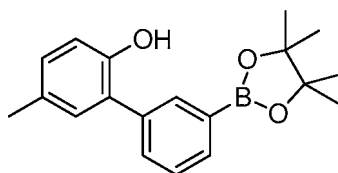
agitada de (S)-etil 2-(2-bromo-5-metil-7-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzo[d]tiazol-6-il)-2-hidroxiacetato (2 g, 4,18 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) y t-Butil acetato (17,50 ml) a la que se añadió 70 % de ácido perclórico (1,078 ml, 12,55 mmol). Después de 3 h, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml), se extinguió cuidadosamente con NaHCO₃ sat. (25 ml), se separó la capa orgánica y se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para producir un líquido amarillo. Éste se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre columna de gel de sílice usando (5-30 % EtOAc/Hex como eluyente) para proporcionar el (S)-etil 2-(2-bromo-5-metil-7-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzo[d]tiazol-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato deseado (1,1 g, 2,059 mmol, 49,2 % de rendimiento) en forma de un aceite viscoso. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,29 - 4,07 (m, 2H), 2,58 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 1,23 (s, 9H), 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3 H). CLEM (M+2H) = 536,1.

10 Producto intermedio 3



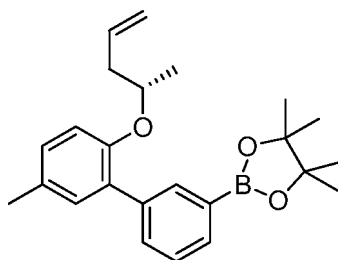
15 *3'-Bromo-5-metil-[1,1'-bifenil]-2-ol*: Una mezcla de 1-bromo-3-yodobenceno (3,72 g, 13,16 mmol), ácido (2-hidroxi-5-metilfenil)borónico (2 g, 13,16 mmol) y Na₂CO₃ 2 M (13,16 ml, 26,3 mmol) en DMF (1 ml) se desgasificó durante 5 min. A continuación, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,217 g, 1,053 mmol), se desgasificó durante 5 min y se calentó a 90 °C durante 16 h. A continuación, se enfrió, se diluyó con éter (100 ml), se lavó con agua y salmuera (50 ml cada uno), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para producir un producto bruto que se purificó por Biotage (0-20 % EtOAc/hexano) para proporcionar 3'-bromo-5-metil-[1,1'-bifenil]-2-ol (2,2 g, 8,36 mmol, 63,5 % de rendimiento) en forma de un líquido amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (t, J=1,8 Hz, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 1H), 7,47 - 7,44 (m, 1H), 7,37 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,12 - 7,08 (m, 1H), 7,06 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 2,35 (s, 3H).

20 Producto intermedio 4



25 *5-Metil-3'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-ol*: Una mezcla de 3'-bromo-5-metil-[1,1'-bifenil]-2-ol (200 mg, 0,760 mmol), bis(pinacolato)diboro (203 mg, 0,798 mmol) y KOAc (224 mg, 2,280 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se roció con N₂ durante 15 min. A continuación, se añadió el complejo 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) CH₂Cl₂ (31 mg, 0,038 mmol), se roció durante 5 min adicionales y se calentó a 95 °C durante 2 h. A continuación, se enfrió, se diluyó con Et₂O (250 ml), se lavó con agua (4 x 50 ml) y salmuera (25 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para producir un concentrado brow que se purificó por cromatografía ultrarrápida (5-25 % EtOAc/hexano) para proporcionar 5-metil-3'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-ol (190 mg, 0,613 mmol, 81 % de rendimiento) en forma de un aceite viscoso. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (s, 1H), 7,85 (dt, J = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 7,58 (dt, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,51 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,11 - 7,04 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,38 (s, 12H). CLEM (M+H) = 311,3.

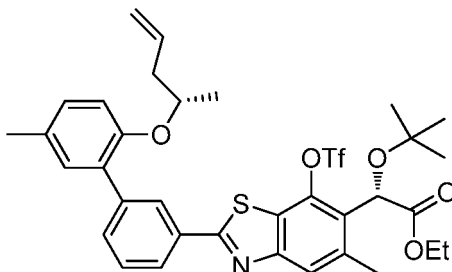
30 Producto intermedio 5



35 *(S)-4,4,5,5-Tetrametil-2-(5'-metil-2'-(pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3,2-dioxaborolano*: A una solución de 5-metil-3'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-ol (1 g, 3,22 mmol) y (R)-pent-4-en-2-ol (0,833 g, 9,67 mmol) en THF (20 ml) se añadió Ph₃P (2,54 g, 9,67 mmol) seguido de DEAD (1,531 ml, 9,67 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temp amb durante 16 h. A continuación, se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter (2 x 50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó luego por Biotage (0-10% EtOAc/hexano) para proporcionar (S)-4,4,5,5-tetrametil-2-(5'-metil-2'-(pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3,2-dioxaborolano (800 mg,

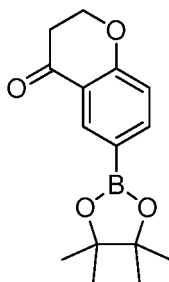
2,115 mmol, 65,6 % de rendimiento) en forma de un líquido viscoso. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (s, 1H), 7,77 (dt, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 7,70 (dt, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,11 - 7,04 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,79 (ddt, *J* = 17,1, 10,2, 7,2 Hz, 1H), 5,09 - 5,01 (m, 2H), 4,27 (sxt, *J* = 6 Hz, 1H), 2,40 (cd, *J* = 7,0, 5,6 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (dt, *J* = 14,1, 6,8 Hz, 1H), 1,38 (s, 12H), 11,19 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H). CLEM (M+H) = 379,4.

Producto intermedio 6

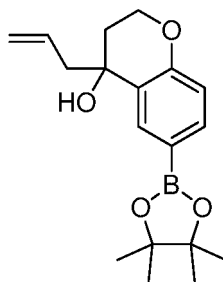


(S)-Etil 2-(terc-butoxi)-2-(5-metil-2-(5'-metil-2'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzo[d]tiazol-6-il)acetato: A una mezcla de (S)-etil 2-(2-bromo-5-metil-7-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzo[d]tiazol-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato (439 mg, 0,822 mmol), (S)-4,4,5,5-tetrametil-2-(5'-metil-2'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3,2-dioxaborolano (311 mg, 0,822 mmol) y K₂CO₃ (341 mg, 2,465 mmol) en tolueno (6 ml), etanol (3 ml) y agua (3 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (95 mg, 0,082 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 3 h. Después de enfriar a temp. amb, se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter (2 x 25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó después por Biotage (0-30 % EtOAc/hexano) para proporcionar (S)-etil 2-(terc-butoxi)-2-(5-metil-2-(5'-metil-2'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-7-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzo[d]tiazol-6-il)acetato (500 mg, 0,708 mmol, 86 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,09 - 8,01 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,72 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 6,98 - 6,89 (m, 1H), 5,79 (ddt, *J* = 17,1, 10,1, 7,1 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,09 - 4,96 (m, 2H), 4,39 (sxt, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,28 - 4,12 (m, 2H), 2,62 - 2,57 (m, 3H), 2,45 (cd, *J* = 7,0, 5,5 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,31 (dt, *J* = 14,0, 6,9 Hz, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,26 (s, 9H), 1,20 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). CLEM (M+H) = 706,25.

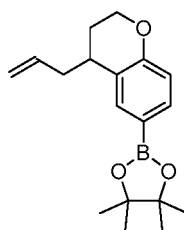
Producto intermedio 7



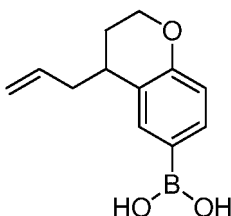
6-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)croman-4-ona: Una mezcla de 6-bromocroman-4-ona (3,75 g, 16,52 mmol), bis(pinacolato)diborano (4,40 g, 17,34 mmol) y KOAc (4,86 g, 49,5 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se roció con N₂ durante 15 min. A continuación, se añadió el complejo 1,1-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II) CH₂Cl₂ (0,674 g, 0,826 mmol), se roció durante 5 min y se calentó (95 °C) durante 16 h. La reacción se enfrió, se diluyó con Et₂O (250 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (25 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por biotage (120 g de SiO₂, 0 % (3 VC), 0-60 % (15 VC), EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado (3,626 g, 13,23 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un aceite amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 8,4, 0,3 Hz, 1H), 4,59 - 4,53 (m, 2H), 2,83 (dd, *J* = 6,8, 6,1 Hz, 2H), 1,34 (s, 12H). CLEM (M+H) = 275,15.

Producto intermedio 8

5 *4-Alil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)croman-4-ol*: Un solución fría (-78°) de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)croman-4-ona (1,21 g, 4,41 mmol) en THF seco (20 ml) se trató con bromuro de alilmagnesio 1 M en Et₂O (6,62 ml, 6,62 mmol) por adición gota a gota durante 2 min. La reacción se agitó durante 10 min, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 90 min, a continuación, se extinguió con NH₄Cl ac. sat'd (2 ml). La mezcla se diluyó con Et₂O (50 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por biotage (40 g de SiO₂, 0 % (3 VC), 0-60 % (15 VC), EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado (0,864 g, 2,73 mmol, 61,9 % de rendimiento) en forma de un aceite viscoso incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,64 (dd, J=8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,81 (ddt, J=17,2, 10,2, 7,3 Hz, 1H), 5,21 - 5,17 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,29 - 4,24 (m, 2H), 2,84 (dd, J=14,1, 7,5 Hz, 1H), 2,66 (dd, J=14,1, 7 Hz, 1H), 2,14 (ddd, J =13,9, 7,9, 5,5 Hz, 1H), 2,01 (s, 1H), 2 - 1,91 (m, 1H), 1,34 (d, J=1 Hz, 12H). CLEM (M+H-H₂O) = 299,2.

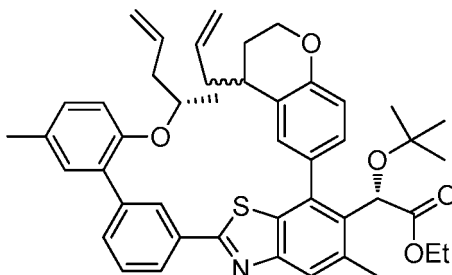
Producto intermedio 9

15 *2-(4-Alilcroman-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano*: Una solución agitada de 4-allyl-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)croman-4-ol (1,80 g, 5,69 mmol) y trietilsilano (7,27 ml, 45,5 mmol) en DCE (30 ml) se trató con TFA (14,03 ml, 182 mmol) por adición rápida a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 10 min, a continuación se extinguió cuidadosamente con NaHCO₃ ac. sat'd (200 ml). La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por biotage (80 g de SiO₂, 0 % (3 VC), 0-60 % (15 VC), 60 % (2 VC), EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado (0,942 g, 3,14 mmol, 55,1% de rendimiento) en forma de un aceite transparente viscoso. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (s, 1H), 7,56 (dd, J=8,2, 1,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,90 - 5,76 (m, 1H), 5,15 - 5,04 (m, 2H), 4,23 - 4,14 (m, 2H), 2,89 (dc, J=10, 5 Hz, 1H), 2,75 - 2,62 (m, 1H), 2,35 - 2,22 (m, 1H), 2,09 - 1,96 (m, 1H), 1,92 - 1,81 (m, 1H), 1,34 (s, 12H). CLEM (M+H) = 301,3.

Producto intermedio 10

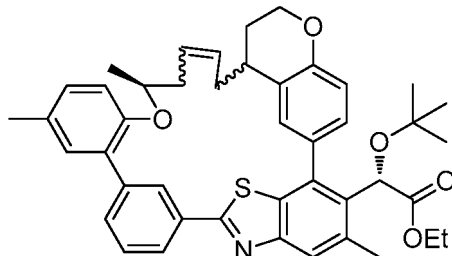
30 *Ácido (4-Alilcroman-6-il)borónico*: A una mezcla de 2-(4-allylcroman-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (235 mg, 0,783 mmol) en THF (4 ml) y agua se añadió peryodato de sodio (335 mg, 1,566 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió entonces a temp amb y se añadió HCl 1 N (6 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h. A continuación la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera (25 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar ácido (4-allylcroman-6-il)borónico (90 mg, 0,413 mmol, 52,7 % de rendimiento) en forma de un polvo blanco. Se usó tal cual en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Producto intermedio 11



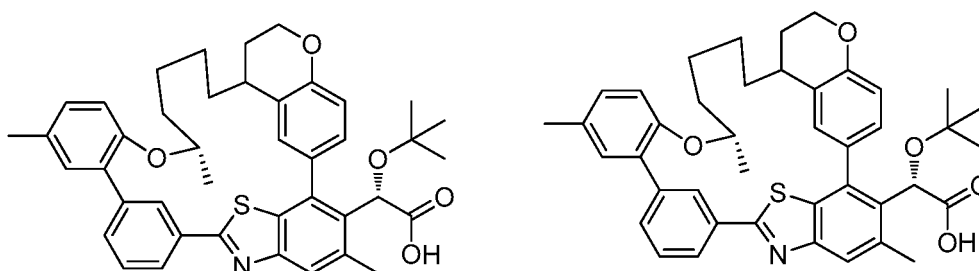
5
 (2S)-Etil 2-(7-(4-ailicroman-6-il)-5-metil-2-(5'-metil-2'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)benzo[d]tiazol-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato: A una solución de (S)-etil 2-(terc-butoxi)-2-(5-metil-2-(5'-metil-2'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-7-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzo[d]tiazol-6-il)acetato (200 mg, 0,283 mmol) en DME (5 ml) se añadió ácido (4-ailicroman-6-il)borónico (124 mg, 0,567 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-i-propoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio (II), un aducto de metil-t-butiléter (23,15 mg, 0,028 mmol) (paladaciclo sphos) y fluoruro de cesio (172 mg, 1,133 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó en microondas a 110 °C durante 2 h. En ese momento CLEM indicó la finalización de la reacción y el producto deseado como principal. Se añadió entonces agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con éter (25 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó a continuación por Biotage (0-20 % EtOAc/hexano) para proporcionar (2S)-etil 2-(7-(4-ailicroman-6-il)-5-metil-2-(5'-metil-2'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)benzo[d]tiazol-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato (38 mg, 0,052 mmol, 18,37 % de rendimiento) en forma de un aceite viscoso (en mezclas separables de diastereómeros). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,20 - 8,18 (m, 1H), 8,05 - 8,01 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 2H), 7,22 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 - 6,90 (m, 2H), 5,84 - 5,70 (m, 2H), 5,36 - 5,27 (m, 1H), 5,15 - 4,94 (m, 5H), 4,37 - 4,16 (m, 6H), 2,63 - 2,59 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,32 - 2,21 (m, 2H), 2,19 - 2,09 (m, 1H), 2,01 - 1,87 (m, 1H), 1,30 - 1,24 (m, 3H), 1,21 - 1,18 (m, 3H), 1,02 - 0,98 (m, 9H). CLEM (M+H) = 730,3.

Producto intermedio 12



20
 (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-4,17,22-trimetil-21,30-dioxa-8-tia-37-azaheptaciclo[25.6.2.16.9.110,14.02,7.015,20.031,35]heptatriaconta-1(33),2,4,6,9(37),10(36),11,13,15(20),16,18,24,31,34-tetradecaen-3-il]acetato de etilo: A una solución de (2S)-etil 2-(7-(4-ailicroman-6-il)-5-metil-2-(5'-metil-2'-((S)-pent-4-en-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)benzo[d]tiazol-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato (4,43 mg, 6,06 μmol) en ClCH₂CH₂Cl (40 ml) a temp amb se añadió cloruro de (1,3-dimesitilimidazolidin-2-ilideno)(2-isopropoxibencilideno)rutenio(VI) (38 mg, 0,061 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 2 h. En ese momento CLEM indicó la finalización de la reacción. A continuación la mezcla se enfrió, se concentró y se purificó por Biotage (0-30 % EtOAc/hexano) para proporcionar (2S)-2-(terc-butoxi)-2-[(22S)-4,17,22-trimetil-21,30-dioxa-8-tia-37-azaheptaciclo[25.6.2.16.9.110,14.02,7.015,20.031,35]heptatriaconta-1(33),2,4,6,9(37),10(36),11,13,15(20),16,18,24,31,34-tetradecaen-3-il]acetato de etilo (28 mg, 0,040 mmol, 65,8 % de rendimiento) en forma de una mezcla inseparable de aprox 1:1 de cis y trans del producto. CLEM (M+H) = 702,3.

Ejemplos 1 y 2



Ácido

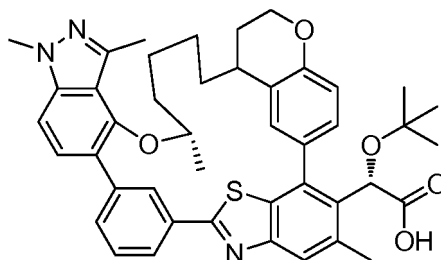
(2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[(22S)-4,17,22-trimetil-21,30-dioxa-8-tia-37-

azaheptaciclo[25.6.2.16.9.110,14.02,7.015,20.031,35]heptatriaconta-

1(33),2,4,6,9(37),10(36),11,13,15(20),16,18,31,34-tridecaen-3-yl]acético: A una solución de (2S)-2-(terc-butoxi)-2-

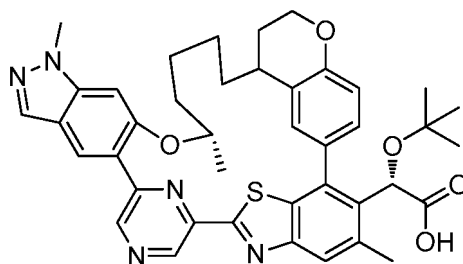
5 [(22S)-4,17,22-trimetil-21,30-dioxa-8-tia-37-azaheptaciclo[25.6.2.16.9.110,14.02,7.015,20.031,35]heptatriaconta-1(33),2,4,6,9(37),10(36),11,13,15(20),16,18,24,31,34-tetradecaen-3-yl]acetato de etilo (28 mg, 0,040 mmol) en etanol (1 ml) se añadió Pd/C al 10 % (4,25 mg, 3,99 μ mol) y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de balón de hidrógeno durante 3 h. A continuación la mezcla se filtró y se trató con NaOH 1 N (0,199 ml, 0,199 mmol) a 75 °C durante 3 h. Después, la mezcla se enfrió y se purificó por CLAP prep. para proporcionar dos diastereómeros.10 Diastereómero 1 (el primero que eluye con CLAP) (6,6 mg, 9,77 μ mol, 24,48 % de rendimiento): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 2H), 7,55 (s a, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,48 (s a, 1H), 4,28 (s a, 1H), 4,09 (s a, 1H), 3,37 (s a, 3H), 3,02 (s a, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,01 (s a, 1H), 1,96 (s a, 2H), 1,74 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,61 (s a, 2H), 1,49 (s a, 1H), 1,37 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,23 (s a, 1H), 1,09 - 1,04 (m, 3H), 0,80 (s, 9H). CLEM (M+H) = 676,4.15 Diastereómero 2 (el segundo que eluye con CLAP) (8,8 mg, 0,013 mmol, 32,6 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,22 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,61 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,04 - 6,99 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,45 - 4,33 (m, 1H), 4,26 (s a, 2H), 3,91 (s, 1H), 2,74 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,12 (s a, 1H), 1,84 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,66 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,53-1,42 (m, 4H), 1,11 (s, 9H), 0,98 (d, J=5,9 Hz, 3H). CLEM (M+H) = 676,4.

20 Los siguientes ejemplos podrían ser preparados por un experto en la técnica siguiendo los procedimientos conocidos en la técnica o como se establece en los Ejemplos 1 y 2.

Ejemplo 3

Ácido

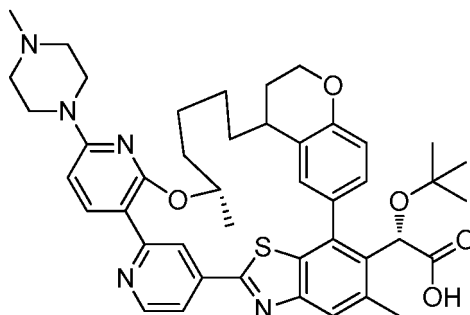
25 (2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[(25S)-4,19,21,25-tetrametil-24,33-dioxa-8-tia-19,20,40-triazaoctaciclo[28.6.2.16.9.110,14.02,7.015,23.018,22.034,38]tetraconta-1(36),2,4,6,9(40),10(39),11,13,15(23),16,18(22),20,34,37-tetradecaen-3-yl]acético

Ejemplo 4

Ácido

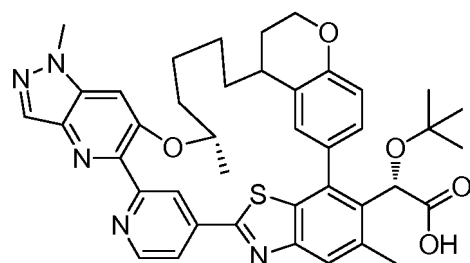
30 (2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[(25S)-4,20,25-trimetil-24,33-dioxa-8-tia-12,19,20,39,40-pentaazaoctaciclo[28.6.2.16.9.110,14.02,7.015,23.017,21.034,38]tetraconta-1(36),2,4,6,9(40),10(39),11,13,15(23),16,18,21,34,31-tetradecaen-3-yl]acético

Ejemplo 5



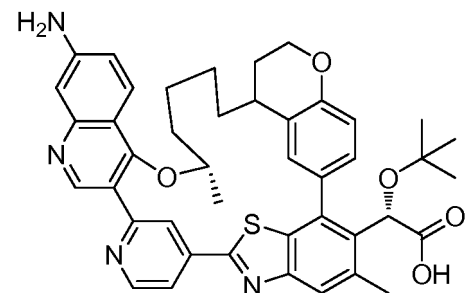
5 **Ácido** (2S)-2-(*terc-Butoxi*)-2-[(22S)-4,22-dimetil-18-(4-metilpiperazin-1-il)-21,30-dioxa-8-tia-13,19,37-triazaheptaciclo[25.6.2.16,9.110,14.02,7.015,20.031,35]heptatriaconta-1(33),2,4,6,9(37),10(36),11,13,15(20),16,18,31,34-tridecaen-3-il]acético

Ejemplo 6



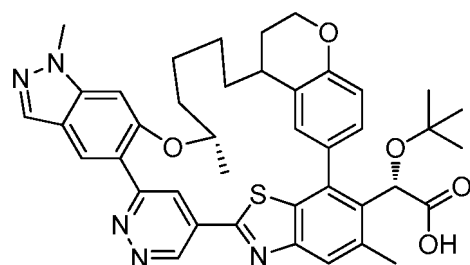
10 **Ácido** (2S)-2-(*terc-Butoxi*)-2-[(25S)-4,20,25-trimetil-24,33-dioxa-8-tia-13,16,19,20,40-pentaazaociclo[28.6.2.16,9.110,14.02,7.015,23.017,21.034,38]tetraconta-1(36),2,4,6,9(40),10(39),11,13,15(23),16,18,21,34,37-tetradecaen-3 il]acético

Ejemplo 7



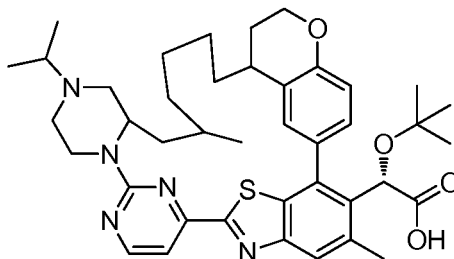
15 **Ácido** (2S)-2-[(26S)-20-Amino-4,26-dimetil-25,34-dioxa-8-tia-13,17,41-triazaociclo[29.6.2.16,9.110,14.02,7.015,24.018,23.035,39]hentetraconta-1(37),2,4,6,9(41),10(40),11,13,15(24),16,18(23),19,21,35,38-pentadecaen-3-il]-2-(*terc-butoxi*)acético

Ejemplo 8



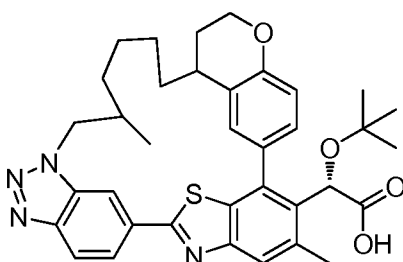
20 **Ácido** (2S)-2-(*terc-Butoxi*)-2-[(25S)-4,20,25-trimetil-24,33-dioxa-8-tia-12,13,19,20,40-pentaazaociclo[28.6.2.16,9.110,14.02,7.015,23.017,21.034,38]tetraconta-1(36),2,4,6,9(40),10(39),11,13,15(23),16,18,21,34,37-tetradecaen-3-il]acético

Ejemplo 9



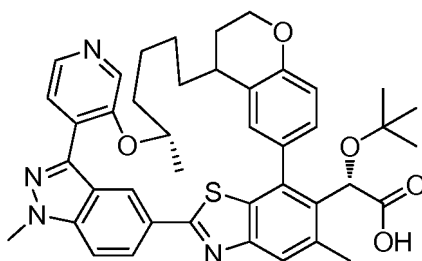
5 *Ácido* (2S)-2-(tert-Butoxi)-2-[4,22-dimetil-18-(propan-2-il)-30-oxa-8-tia-13,15,18,36,37-pentaazaheptaciclo[25.6.2.16,9.110,14.02,7.015,20.031,35]heptatriaconta-1(33),2,4,6,9(37),10(36),11,13,31,34-decaen-3-il]acético

Ejemplo 10



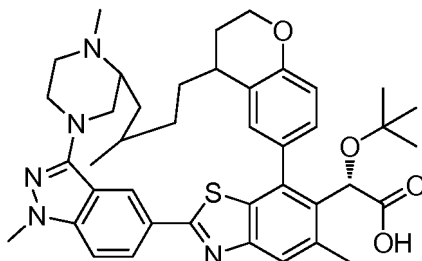
10 *Ácido* (2S)-2-(tert-Butoxi)-2-[4,18-dimetil-26-oxa-8-tia-14,15,16,34-tetraazaheptaciclo[21.6.2.210,13.16,9.02,7.012,16.027,31]tetratríaconta-1(29),2,4,6,9(34),10,12,14,27,30,32-undecaen-3-il]acético

Ejemplo 11



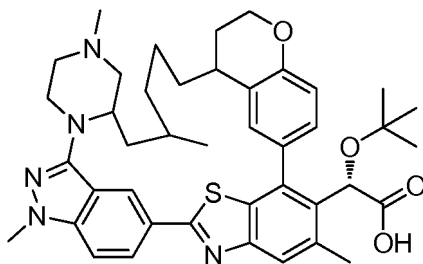
15 *Ácido* (2S)-2-(tert-Butoxi)-2-[(24S)-4,14,24-trimetil-23,32-dioxa-8-tia-14,15,20,40-tetrazaooctaciclo[27.6.2.210,13.16,9.02,7.012,16.017,22.033,37]tetraconta-1(35),2,4,6,9(40),10,12,15,17(22),18,20,33,36,38-tetradecaen-3-il]acético

Ejemplo 12



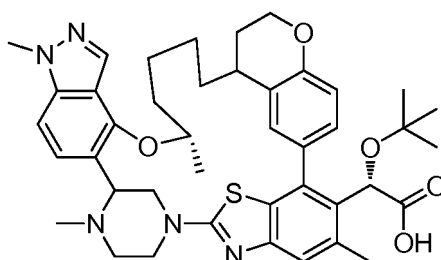
20 *Ácido* (2S)-2-(tert-Butoxi)-2-[4,14,20,23-tetrametil-29-oxa-8-tia-14,15,17,20,38-pentaazaooctaciclo[24.6.2.210,13.16,9.117,21.02,7.012,16.030,34]octatriaconta-1(32),2,4,6,9(38),10,12,15,30,33,36-undecaen-3-il]acético

Ejemplo 13



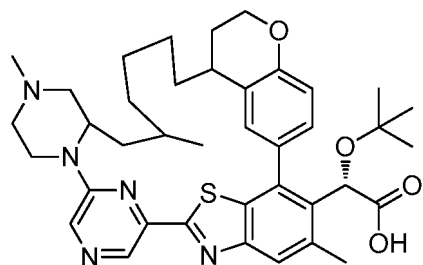
5 *Ácido* (2S)-2-(*terc-Butoxi*)-2-{4,14,20,24-tetrametil-31-oxa-8-tia-14,15,17,20,39-pentaazaociclo[26.6.2.210,13.16,9.02,7.012,16.017,22.032,36]nonatriaconta-1(34),2,4,6,9(39),10,12,15,32,35,31-undecaen-3-il}acético

Ejemplo 14



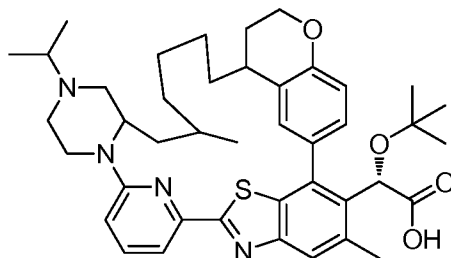
10 *Ácido* (2S)-2-(*terc-Butoxi*)-2-[(25S)-4,13,19,25-tetrametil-24,33-dioxa-8-tia-10,13,19,20,40-pentaazaociclo[28.6.2.16,9.110,14.02,7.015,23.018,22.034,38]tetraconta-1(36),2,4,6,9(40),15(23),16,18(22),20,34,37-undecaen-3-il]acético

Ejemplo 15



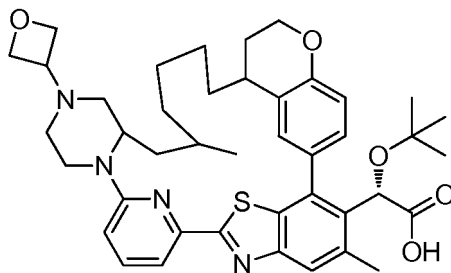
15 *Ácido* (2S)-2-(*terc-Butoxi*)-2-{4,18,22-trimetil-30-oxa-8-tia-12,15,18,36,37-pentaazaheptaciclo[25.6.2.16,9.110,14.02,7.015,20.031,35]heptatriaconta-1(33),2,4,6,9(37),10(36),11,13,31,34-decaen-3-il}acético

Ejemplo 16



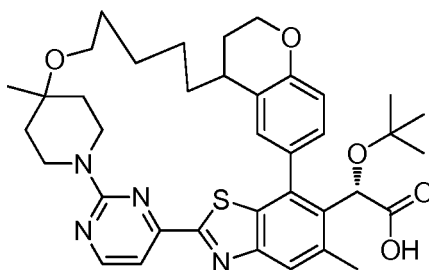
20 *Ácido* (2S)-2-(*terc-Butoxi*)-2-[4,22-dimetil-18-(propan-2-il)-30-oxa-8-tia-15,18,36,37-tetraazaheptaciclo[25.6.2.16,9.110,14.02,7.015,20.031,35]heptatriaconta-1(33),2,4,6,9(37),10(36),11,13,31,34-decaen-3-il]acético

Ejemplo 17



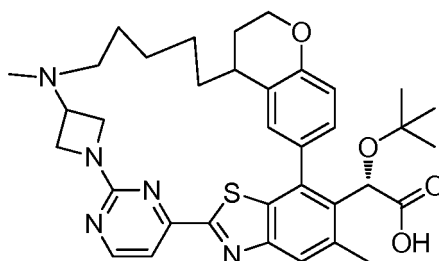
5 **Ácido** (2S)-2-(*tert*-Butoxi)-2-[4,22-dimetil-18-(oxetan-3-il)-30-oxa-8-tia-15,18,36,37-tetraazaheptaciclo[25.6.2.16,9.110,14.02,7.015,20.031,35]heptatriaconta-1(33),2,4,6,9(37),10(36),11,13,31,34-decaen-3-il]acético

Ejemplo 18



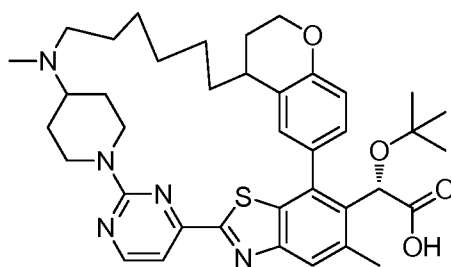
10 **Ácido** (2S)-2-(*tert*-Butoxi)-2-{4,18-dimetil-19,28-dioxa-8-tia-13,15,36,37-tetraazaheptaciclo[23.6.2.215,18.16,9.110,14.02,7.029,33]heptatriaconta-1(31),2,4,6,9(37),10(36),11,13,29,32-decaen-3-il]acético

Ejemplo 19



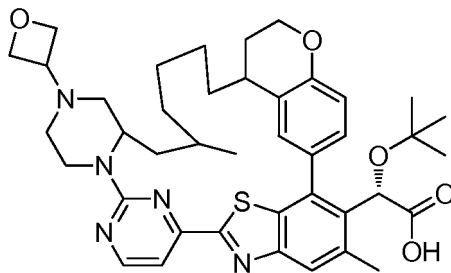
15 **Ácido** (2S)-2-(*tert*-Butoxi)-2-{4,18-dimetil-27-oxa-8-tia-13,15,18,34,35-pentaazaheptaciclo[22.6.2.16,9.110,14.115,17.02,7.028,32]pentatriaconta-1(30),2,4,6,9(35),10(34),11,13,28,31-decaen-3-il]acético

Ejemplo 20



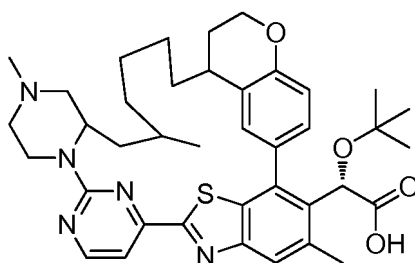
20 **Ácido** (2S)-2-(*tert*-Butoxi)-2-{4,19-dimetil-29-oxa-8-tia-13,15,19,37,38-pentaazaheptaciclo[24.6.2.215,18.16,9.110,14.02,7.030,34]octatriaconta-1(32),2,4,6,9(38),10(37),11,13,30,33-decaen-3-il]acético

Ejemplo 21



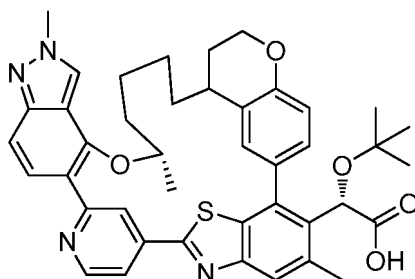
5 *Ácido* (2S)-2-(*tert*-Butoxi)-2-[4,22-dimetil-18-(oxetan-3-il)-30-oxa-8-tia-13,15,18,36,37-pentaazaheptaciclo[25.6.2.16,9.110,14.02,7.015,20.031,35]heptatriaconta-1(33),2,4,6,9(37),10(36),11,13,31,34-decaen-3-il]acético

Ejemplo 22



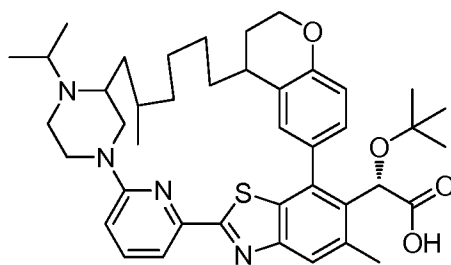
10 *Ácido* (2S)-2-(*tert*-Butoxi)-2-[4,18,22-trimetil-30-oxa-8-tia-13,15,18,36,37-pentaazaheptaciclo[25.6.2.16,9.110,14.02,7.015,20.031,35]heptatriaconta-1(33),2,4,6,9(37),10(36),11,13,31,34-decaen-3-il]acético

Ejemplo 23



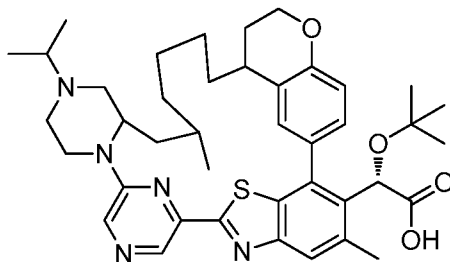
15 *Ácido* (2S)-2-(*tert*-Butoxi)-2-[(25S)-4,20,25-trimetil-24,33-dioxa-8-tia-13,19,20,40-tetrazaoctaciclo[28.6.2.16,9.110,14.02,7.015,23.018,22.034,38]tetraconta-1(36),2,4,6,9(40),10(39),11,13,15(23),16,18,21,34,37-tetradecaen-3-il]acético

Ejemplo 24



20 *Ácido* (2S)-2-(*tert*-Butoxi)-2-[4,21-dimetil-18-(propan-2-il)-29-oxa-8-tia-15,18,36,37-tetrazaheptaciclo[24.6.2.16,9.110,14.115,19.02,7.030,34]heptatriaconta-1(32),2,4,6,9(37),10(36),11,13,30,33-decaen-3-il]acético

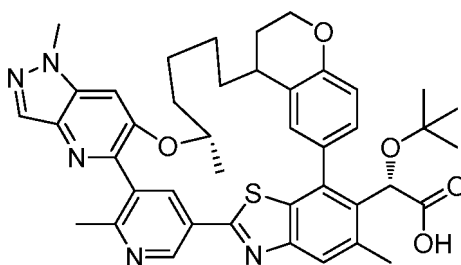
Ejemplo 25



Ácido (2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[4,22-dimetil-18-(propan-2-il)-30-oxa-8-tia-12,15,18,36,37-pentaazaheptaciclo[25.6.2.16,9.110,14.02,7.015,20.031,35]heptatriaconta-1(33),2,4,6,9(37),10(36),11,13,31,34-decaen-3-il]acético

5

Ejemplo 26



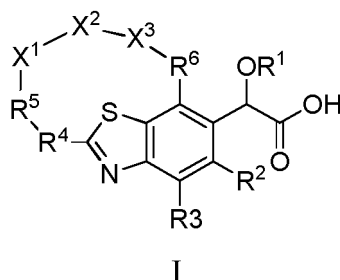
Ácido (2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[(25S)-4,13,20,25-tetrametil-24,33-dioxa-8-tia-12,16,19,20,40-pentaazaocetaciclo[28.6.2.16,9.110,14.02,7.015,23.017,21.034,38]tetraconta-1(36),2,4,6,9(40),10(39),11,13,15(23),16,18,21,34,37-tetradecaen-3-il]acético

10

15 Será evidente para un experto en la técnica que la presente divulgación no está limitada a los ejemplos ilustrativos anteriores, y que puede incorporarse en otras formas específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma como se define en las reivindicaciones. Por lo tanto, se desea que los ejemplos sean considerados en todos los aspectos como ilustrativos y no restrictivos, haciendo referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a los ejemplos anteriores, y por lo tanto todos los cambios que pertenecen al significado e intervalo de equivalencia de las reivindicaciones están destinados a estar abarcados en la misma.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I



en la que:

- 5 R¹ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;
 R² es hidrógeno o alquilo;
 R³ es hidrógeno, alquilo o halo;
 R⁴ es (R⁷)-piperazinilo o Ar¹;
 R⁵ está ausente o es Ar²;
 10 o R⁵ es azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo u homomorfolinilo, y está sustituido por 0-3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo y oxetanilo;
 R⁶ es cicloalquilo o Ar³;
 R⁷ es hidrógeno o alquilo;
 Ar¹ es fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indazolilo, triazolilo o quinolinilo, y está sustituido por 0-3
 15 sustituyentes alquilo;
 Ar² es fenilo, piridinilo, ((R⁷)-piperazinil)piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indazolilo, pirazolopiridinilo, benzotriazolilo, quinolinilo o aminoquinolinilo, y está sustituido por 0-3 sustituyentes alquilo;
 Ar³ es fenilo, cromanilo o dihidrobenzoxazinilo, y está sustituido por 0-3 sustituyentes seleccionados entre ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;
 20 X¹ es CH, CH₂, O, S o NR⁷;
 X² es alquilenilo o alquenileno; y
 X³ es CH, CH₂, CH₂O O, S o NR⁵;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Un compuesto de la reivindicación 1 en la que R¹ es alquilo; R² es alquilo; R³ es hidrógeno; R⁴ es Ar¹; R⁶ es
 25 cromanilo; X¹ es CH₂, O o NR⁷; X² es alquilenilo y X³ es CH₂ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. Un compuesto de la reivindicación 1 en la que R¹ es alquilo, R² es alquilo y R³ es hidrógeno.
4. Un compuesto de la reivindicación 1 en la que R⁴ es Ar¹.
5. Un compuesto de la reivindicación 1 en la que R⁵ es Ar².
6. Un compuesto de la reivindicación 1 en la que R⁵ es (R⁷)-piperazinilo.
7. Un compuesto de la reivindicación 1 en la que Ar³ es cromanilo.
8. Un compuesto de la reivindicación 1 en la que X¹ es CH₂, O o NR⁷; X² es alquilenilo y X³ es CH₂.
9. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en
- 35 ácido (2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[(22S)-4,17,22-trimetil-21,30-dioxa-8-tia-37-
 azaheptaciclo[25.6.2.16,9.110,14.02,7.015,20.031,35]heptatriaconta-
 1(33),2,4,6,9(37),10(36),11,13,15(20),16,18,31,34-tridecaen-3-il]acético;
 ácido (2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[(25S)-4,19,21,25-tetrametil-24,33-dioxa-8-tia-19,20,40-
 triaaoctaciclo[28.6.2.16,9.110,14.02,7.015,23.018,22.034,38]tetraconta-
 1(36),2,4,6,9(40),10(39),11,13,15(23),16,18(22),20,34,37-tetradecaen-3-il]acético;
 40 ácido (2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[(25S)-4,20,25-trimetil-24,33-dioxa-8-tia-12,19,20,39,40-
 pentaaoctaciclo[28.6.2.16,9.110,14.02,7.015,23.017,21.034,38]tetraconta-
 1(36),2,4,6,9(40),10(39),11,13,15(23),16,18,21,34,37-tetradecaen-3-il]acético;
 ácido (2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[(22S)-4,22-dimetil-18-(4-metilpiperazin-1-il)-21,30-dioxa-8-tia-13,19,37-
 triaaoctaciclo[25.6.2.16,9.110,14.02,7.015,20.031,35]heptatriaconta-
 1(33),2,4,6,9(37),10(36),11,13,15(20),16,18,31,34-tridecaen-3-il]acético;
 45 ácido (2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[(25S)-4,20,25-trimetil-24,33-dioxa-8-tia-13,16,19,20,40-
 pentaaoctaciclo[28.6.2.16,9.110,14.02,7.015,23.017,21.034,38]tetraconta-

- 1(36),2,4,6,9(40),10(39),11,13,15(23),16,18,21,34,37-tetradecaen-3-il]acético;
 ácido (2S)-2-[(26S)-20-Amino-4,26-dimetil-25,34-dioxa-8-tia-13,17,41-
 triaaoctaciclo[29.6.2.16,9.110,14.02,7.015,24.018,23.035,39]hentaconta-
 1(37),2,4,6,9(41),10(40),11,13,15(24),16,18(23),19,21,35,38-pentadecaen-3-il]-2-(terc-butoxi)acético;
 5 ácido (2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[(25S)-4,20,25-trimetil-24,33-dioxa-8-tia-12,13,19,20,40-
 pentaaoctaciclo[28.6.2.16,9.110,14.02,7.015,23.017,21.034,38]tetraconta-
 1(36),2,4,6,9(40),10(39),11,13,15(23),16,18,21,34,37-tetradecaen-3-il]acético;
 ácido (2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[4,22-dimetil-18-(propan-2-il)-30-oxa-8-tia-13,15,18,36,37-
 10 pentaazaheptaciclo[25.6.2.16,9.16,9.110,14.02,7.015,20.031,35]heptatriaconta-
 1(33),2,4,6,9(37),10(36),11,13,31,34-decaen-3-il]acético;
 ácido (2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[4,18-dimetil-26-oxa-8-tia-14,15,16,34-
 tetraazaheptaciclo[21.6.2.210,13.16,9.02,7.012,16.027,31]tetratriaconta-1(29),2,4,6,9(34),10,12,14,27,30,32-
 undecaen-3-il]acético;
 ácido (2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[(24S)-4,14,24-trimetil-23,32-dioxa-8-tia-14,15,20,40-
 15 tetraaoctaciclo[27.6.2.210,13.16,9.02,7.012,16.017,22.033,37]tetraconta-
 1(35),2,4,6,9(40),10,12,15,17(22),18,20,33,36,38-tetradecaen-3-il]acético;
 ácido (2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[4,14,20,23-tetrametil-29-oxa-8-tia-14,15,17,20,38-
 pentaaoctaciclo[24.6.2.210,13.16,9.117,21.02,7.012,16.030,34]octatriaconta-
 1(32),2,4,6,9(38),10,12,15,30,33,36-undecaen-3-il]acético;
 20 ácido (2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[4,14,20,24-tetrametil-31-oxa-8-tia-14,15,17,20,39-
 pentaaoctaciclo[26.6.2.210,13.16,9.02,7.012,16.017,22.032,36]nonatriaconta-
 1(34),2,4,6,9(39),10,12,15,32,35,37-undecaen-3-il]acético;
 ácido (2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[(25S)-4,13,19,25-tetrametil-24,33-dioxa-8-tia-10,13,19,20,40-
 25 pentaaoctaciclo[28.6.2.16,9.110,14.02,7.015,23.018,22.034,38]tetraconta-
 1(36),2,4,6,9(40),15(23),16,18(22),20,34,37-undecaen-3-il]acético;
 ácido (2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[4,18,22-trimetil-30-oxa-8-tia-12,15,18,36,37-
 pentaazaheptaciclo[25.6.2.16,9.110,14.02,7.015,20.031,35]heptatriaconta-1(33),2,4,6,9(37),10(36),11,13,31,34-
 decaen-3-il]acético;
 ácido (2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[4,22-dimetil-18-(propan-2-il)-30-oxa-8-tia-15,18,36,37-
 30 tetraazaheptaciclo[25.6.2.16,9.110,14.02,7.015,20.031,35]heptatriaconta-1(33),2,4,6,9(37),10(36),11,13,31,34-
 decaen-3-il]acético;
 ácido (2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[4,22-dimetil-18-(oxetan-3-il)-30-oxa-8-tia-15,18,36,37-
 tetraazaheptaciclo[25.6.2.16,9.110,14.02,7.015,20.031,35]heptatriaconta-1(33),2,4,6,9(37),10(36),11,13,31,34-
 decaen-3-il]acético;
 35 ácido (2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[4,18-dimetil-19,28-dioxa-8-tia-13,15,36,37-
 tetraazaheptaciclo[23.6.2.215,18.16,9.110,14.02,7.029,33]heptatriaconta-1(31),2,4,6,9(37),10(36),11,13,29,32-
 decaen-3-il]acético;
 ácido (2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[4,18-dimetil-27-oxa-8-tia-13,15,18,34,35-
 40 pentaazaheptaciclo[22.6.2.16,9.110,14.115,17.02,7.028,32]pentatriaconta-1(30),2,4,6,9(35),10(34),11,13,28,31-
 decaen-3-il]acético;
 ácido (2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[4,19-dimetil-29-oxa-8-tia-13,15,19,37,38-
 pentaazaheptaciclo[24.6.2.215,18.16,9.110,14.02,7.030,34]octatriaconta-1(32),2,4,6,9(38),10(37),11,13,30,33-
 decaen-3-il]acético;
 45 ácido (2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[4,22-dimetil-18-(oxetan-3-il)-30-oxa-8-tia-13,15,18,36,37-
 pentaazaheptaciclo[25.6.2.16,9.110,14.02,7.015,20.031,35]heptatriaconta-1(33),2,4,6,9(37),10(36),11,13,31,34-
 decaen-3-il]acético;
 ácido (2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[4,18,22-trimetil-30-oxa-8-tia-13,15,18,36,37-
 pentaazaheptaciclo[25.6.2.16,9.110,14.02,7.015,20.031,35]heptatriaconta-1(33),2,4,6,9(37),10(36),11,13,31,34-
 decaen-3-il]acético;
 50 ácido (2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[(25S)-4,20,25-trimetil-24,33-dioxa-8-tia-13,19,20,40-
 tetraaoctaciclo[28.6.2.16,9.110,14.02,7.015,23.018,22.034,38]tetraconta-
 1(36),2,4,6,9(40),10(39),11,13,15(23),16,18,21,34,37-tetradecaen-3-il]acético;
 ácido (2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[4,21-dimetil-18-(propan-2-il)-29-oxa-8-tia-15,18,36,37-
 55 tetraazaheptaciclo[24.6.2.16,9.110,14.115,19.02,7.030,34]heptatriaconta-1(32),2,4,6,9(37),10(36),11,13,30,33-
 decaen-3-il]acético;
 ácido (2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[4,22-dimetil-18-(propan-2-il)-30-oxa-8-tia-12,15,18,36,37-
 pentaazaheptaciclo[25.6.2.16,9.110,14.02,7.015,20.031,35]heptatriaconta-1(33),2,4,6,9(37),10(36),11,13,31,34-
 decaen-3-il]acético; y
 ácido(2S)-2-(terc-Butoxi)-2-[(25S)-4,13,20,25-tetrametil-24,33-dioxa-8-tia-12,16,19,20,40-
 60 pentaaoctaciclo[28.6.2.16,9.110,14.02,7.015,23.017,21.034,38]tetraconta-
 1(36),2,4,6,9(40),10(39),11,13,15(23),16,18,21,34,37-tetradecaen-3-il]acético o una sal farmacéuticamente
 aceptable del mismo.

10. Una composición de uso en el tratamiento de la infección por VIH que comprende una cantidad terapéutica de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 11. Una composición de uso de acuerdo con la reivindicación 10 que comprende además al menos otro agente usado en el tratamiento del SIDA o la infección por VIH seleccionado entre el grupo que consiste en inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la fusión del VIH, inhibidores de la unión del VIH, inhibidores de la CCR5, inhibidores de la CXCR4, inhibidores de la gemación o la maduración del VIH e inhibidores de la integrasa del VIH y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la infección por VIH.