

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 681 539**

51 Int. Cl.:

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.12.2011 PCT/IB2011/055643**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2012 WO12080953**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2011 E 11805230 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018 EP 2651416**

54 Título: **Compuestos útiles para el tratamiento del SIDA**

30 Prioridad:

15.12.2010 EP 10306417

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

13.09.2018

73 Titular/es:

**ABIVAX (25.0%)
5 rue de la Baume
75008 Paris, FR;
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (25.0%);
INSTITUT CURIE (25.0%) y
UNIVERSITE DE MONTPELLIER (25.0%)**

72 Inventor/es:

**TAZI, JAMAL;
MAHUTEAU, FLORENCE;
NAJMAN, ROMAIN;
SCHERRER, DIDIER;
CAMPOS, NOËLIE y
GARCEL, AUDE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 681 539 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 útiles para el tratamiento del SIDA

La invención se refiere a nuevos compuestos para la preparación de composiciones útiles para el tratamiento de enfermedades resultantes de cambios en los procesos de remodelación.

5 Ciertos compuestos derivados de indol tales como derivados de elipticina y derivados de aza-elipticina son ya conocidos como moléculas de intercalación para corregir disfunciones en la expresión génica, particularmente en la replicación del DNA. Los mismos se han descrito más específicamente para el tratamiento de enfermedades tales como cáncer, leucemia o SIDA (véanse en particular las patentes FR 2.627.493, FR 2.645.861 y FR 2.436.786).

10 Con respecto a los tratamientos actuales para el SIDA, los diversos enfoques orientados a reducir la carga viral en pacientes infectados por HIV utilizan moléculas orientadas a inhibir la actividad enzimática de la transcriptasa inversa viral o de la proteasa implicada en la maduración de las proteínas del virus. En relación con los inhibidores de la transcriptasa inversa, éstos pueden ser de naturaleza nucleosídica (NRTIs), no nucleosídica (NNRTIs) o nucleotídica. El propósito de la utilización de estos compuestos es impedir que se produzca una copia del DNA del genoma retroviral y, por consiguiente, se integre en el genoma de la célula hospedadora. Los inhibidores de la proteasa (PIs) interfieren en la maduración correcta de las proteínas virales y causan la producción de partículas incompletas con capacidades infecciosas alteradas. Existe otro tipo de compuesto anti-retroviral utilizado por su capacidad para evitar que penetren virus en la célula. Estos inhibidores de entrada pueden ser o bien péptidos que interfieren en la fusión de las glicoproteínas virales gp41 o gp120 con la membrana de las células CD4, o moléculas que están direccionadas a los co-receptores celulares diana del HIV CCR5 y CXCR4. La ausencia de proteínas celulares que se asemejen a la integrasa del HIV ha sido aprovechada también para desarrollar nuevas moléculas anti-HIV que inhiben esta actividad enzimática. Aunque cierto número de inhibidores de la integrasa se hallan en la fase de pruebas clínicas, no está disponible todavía en el mercado ninguna molécula.

25 El proceso de remodelación intracelular consiste en la eliminación de intrones en los RNAs pre-mensajeros para producir RNAs mensajeros maduros que pueden ser utilizados por el mecanismo de traducción de la célula (SHARP, *Cell*, vol. 77, p. 805-815, 1994). En el caso de remodelación alternativa, el mismo precursor puede ser la fuente de los RNAs mensajeros que codifican proteínas con funciones distintas (BLACK, *Annu. Rev. Biochem.* vol. 72, p. 291-336, 2003). La selección precisa de los sitios de remodelación 5' y 3' es por tanto un mecanismo que genera diversidad y que puede conducir a la regulación de la expresión génica de acuerdo con el tipo de tejido o durante el desarrollo de un organismo. Los factores implicados en esta selección incluyen una familia de proteínas denominadas SR, caracterizadas por la presencia de uno o dos motivos de reconocimiento del RNA (RRM) y un dominio rico en residuos arginina y serina denominado dominio RS (MANLEY & TACKE, *Genes Dev.*, vol. 10, p. 1569-1579, 1996). Por fijación a secuencias cortas de exones o intrones del pre-mRNA, denominadas ESE (intensificador de remodelación exónico) o ISE (intensificador de remodelación intrónico), las proteínas SR son capaces de activar, de una manera dependiente de la dosis, sitios de remodelación sub-óptimos y permitir la inclusión de exones (GRAVELEY, *RNA*, vol. 6, p.1197-1211, 2000). La actividad de una proteína SR en remodelación alternativa es específica, en la medida en que la desactivación del gen correspondiente es letal (WANG, *et al.*, *Mol. Cell*, vol. 7, p.331-342, 2001).

40 La secuenciación del genoma humano y el análisis de bancos EST (etiquetas de secuencia expresada) ha revelado que el 90-94% de los genes se expresan en la forma de variantes remodeladas alternativamente (Wang, *et al.*, *Nature* vol. 456, p.470-474, 2008; Pan *et al.*, *Nat. Genet.* vol. 40, 1413-1425, 2008). Este mecanismo es por tanto una diana favorecida de modificaciones que pueden afectar a los factores implicados en la regulación de la remodelación y de mutaciones que afectan a las secuencias necesarias para esta regulación. En la actualidad, se estima que aproximadamente el 50% de las mutaciones puntuales responsables de enfermedades genéticas inducen remodelación aberrante. Estas mutaciones pueden interferir en la remodelación por desactivación o creación de sitios de remodelación, pero también por modificación o generación de elementos reguladores tales como intensificadores de la remodelación o silenciadores de la remodelación en un gen particular (CARTEGNI *et al.*, *Nat. Rev. Genet.*, vol. 3, p.285-298, 2002; TAZI *et al.*, *TIBS*, vol. 40, p. 469-478, 2005).

Las estrategias desarrolladas actualmente para conseguir estos defectos de remodelación están basadas en el uso de diversos tipos de moléculas (TAZI *et al.*, citado anteriormente, 2005).

50 Una estrategia orientada a desarrollar nuevas moléculas para corregir o eliminar remodelación anormal, por ejemplo, está basada en la sobreexpresión de proteínas que interfieren en este tipo de remodelación (NISSIM-RAFINIA *et al.*, *Hum. Mol. Genet.*, vol. 9, p. 1771-1778, 2000; HOFINANN *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 97, p. 9618-9623, 2000).

55 Otras estrategias están basadas en el uso de oligonucleótidos antisentido (SAZANI *et al.*, *Nat. Biotechnol.*, vol. 20, p. 1228-1233, 2002; SAZANI & KOLE, *Prog. Mol. Subcell. Biol.*, vol. 31, p. 217-239, 2003) o de PNA (CARTEGNI *et al.*, *Nat. Struct. Biol.*, vol. 10, p. 120-125, 2003) que permiten, respectivamente, la inhibición o activación de un suceso de remodelación.

Otra estrategia adicional está basada en la identificación de compuestos que influyen en la eficiencia de remodelación del pre-mRNA de interés (ANDREASSI *et al.*, *Hum. Mol. Genet.*, vol. 10, p.2841-2849, 2001).

Por último, se ha descrito una estrategia basada en el uso trans-remodelación para reemplazar exones mutantes (LIU *et al.*, *Nat. Biotechnol.*, vol. 20, p. 47-52, 2002).

- 5 Una de las desventajas de las estrategias desarrolladas citadas anteriormente para corregir o eliminar remodelación anormal es su coste de producción. De hecho, el coste de producción de oligonucleótidos antisentido que tienen que modificarse para mejorar su estabilidad, y el de las moléculas de PNA, es alto.

Otra desventaja de las estrategias desarrolladas arriba citadas es que las mismas requieren el uso de vectores de expresión, tales como, por ejemplo, para la estrategia basada en el uso de trans-remodelación.

- 10 La solicitud internacional WO05023255, bajo la prioridad francesa de las solicitudes FR0310460 y FR0400973, presentadas por la Solicitante, describía el uso de derivados de indol para tratar enfermedades relacionadas con el proceso de remodelación del RNA pre-mensajero en la célula.

- 15 Así, se demostró recientemente que ciertos derivados de indol demuestran ser particularmente eficaces en el tratamiento del cáncer metastásico y en el tratamiento del SIDA (BAKKOUR *et al.*, *PLoS Pathogens*, vol. 3, p.1530-1539, 2007).

Sin embargo, los compuestos descritos tienen una estructura plana con cuatro anillos que tienen la desventaja de intercalarse entre las bases del DNA y pueden conducir por consiguiente a toxicidad celular.

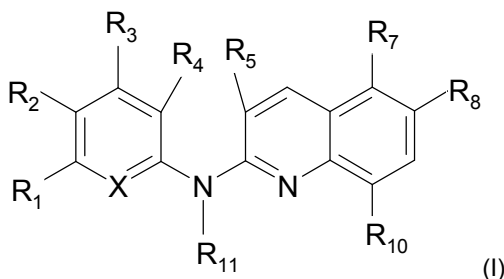
- 20 Con objeto de minimizar el riesgo de que estos derivados de indol se intercalen entre las bases del DNA, los inventores desarrollaron nuevos compuestos que son particularmente eficaces en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el proceso de remodelación, pero que, de una manera sorprendente, tienen una toxicidad celular que es claramente menor que los derivados de indol de la técnica anterior. Además, estos compuestos son capaces de inhibir selectivamente ciertos sucesos de remodelación.

El documento WO 2010/143169 divulga agentes utilizados para prevenir, inhibir o tratar el SIDA.

- 25 El documento WO 2004/078731 divulga agentes utilizados para tratar enfermedades asociadas con una actividad apoptótica mayor, y que entre todos ellos muestran estructuras de quinolina.

El documento US 2008/0161353 divulga agentes utilizados para tratar afecciones neurológicas como la demencia provocada por el SIDA o la neurotoxicidad inducida por el HIV-1, que son derivados de quinolina.

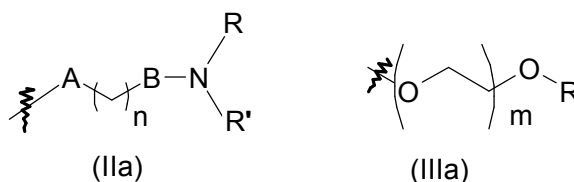
De acuerdo con un primer aspecto, un objeto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para prevención, inhibición o tratamiento del SIDA



en donde:

X es CR₀ o N, es decir forma junto con el anillo al cual pertenece respectivamente un grupo benceno o piridina,

- 35 R₀, R₁, R₂, R₃, R₄, R₇ y R₈ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre un grupo (C₁-C₅)alquilo, un grupo (C₃-C₆)cicloalquilo, un grupo (C₁-C₅)fluoroalquilo, un grupo (C₁-C₅)alcoxi, un grupo (C₁-C₅)fluoroalcoxi, un grupo -CN, un grupo -COOR_a, un grupo -NO₂, un grupo -NR_aR_b, un grupo -NR_a-SO₂-NR_aR_b, un grupo -NR_a-SO₂-R_a, un grupo -NR_a-C(=O)-R_a, un grupo -NR_a-C(=O)-NR_a-R_b, un grupo -SO₂-NR_aR_b, un grupo -SO₃H, un grupo -OH, un grupo -O-SO₂-OR_c, un grupo -O-P(=O)-(OR_c)(OR_d), un grupo -O-CH₂-COOR_c y puede ser adicionalmente un grupo seleccionado entre:



A es un enlace covalente, un átomo de oxígeno o NH,

B es un enlace covalente o NH,

n es 1, 2, 3, 4 ó 5,

5 m es 1, 2 ó 3,

R, R', R_a y R_b representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo (C₁-C₅)alquilo o un grupo (C₃-C₆)cicloalquilo,

10 R y R' pueden formar ulteriormente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S, estando dicho heterociclo sustituido opcionalmente con uno o más R,

R_c y R_d representan independientemente un átomo de hidrógeno, Li⁺, Na⁺, K⁺, N⁺(R_a)₄ o un grupo bencilo,

R₅ representa un átomo de hidrógeno, un grupo (C₁-C₅)alquilo o un grupo (C₃-C₆)cicloalquilo,

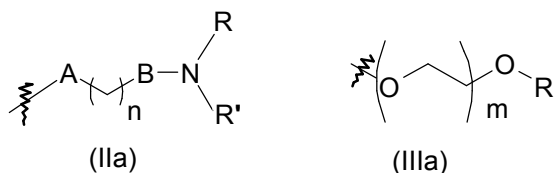
R₁₀ es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro, y

R₁₁ es un átomo de hidrógeno un grupo (C₁-C₄)alquilo,

15 o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables,

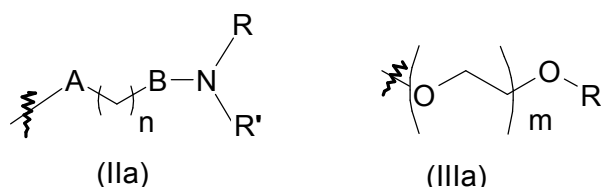
con la condición de que al menos tres de R₅, R₇, R₈ y R₁₀ son diferentes de un átomo de hidrógeno, o alternativamente

con la condición de que uno de R₇ y R₈ es un grupo seleccionado entre



20 NR_a-C(=O)-R_a, y un grupo -NR_a-C(=O)-R_aR_b, en donde R, R', A, B, R_a, R_b, n y m son como se define arriba, y el otro de R₇ y R₈ es un átomo de hidrógeno, o alternativamente

con la condición de que uno de R₀, R₁, R₂, R₃ y R₄ es un grupo seleccionado entre

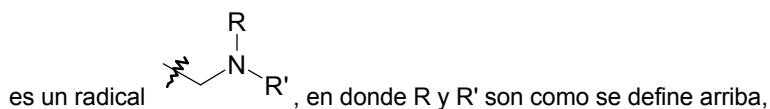


un grupo -NR_a-SO₂-NR_aR_b, un grupo -NR_a-SO₂-R_a, un grupo -NR_a-C(=O)-R_a y un grupo -NR_a-C(=O)-NR_aR_b en donde R, R', A, B, R_a, R_b, n y m son como se define arriba.

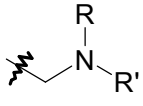
25 De acuerdo con un aspecto adicional, un objeto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se define arriba, como tal, o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables,

y con la condición de que se excluyen los compuestos siguientes:

- un compuesto de fórmula (I) en donde cuando R₂ es -OH, entonces ni R₁ ni R₃

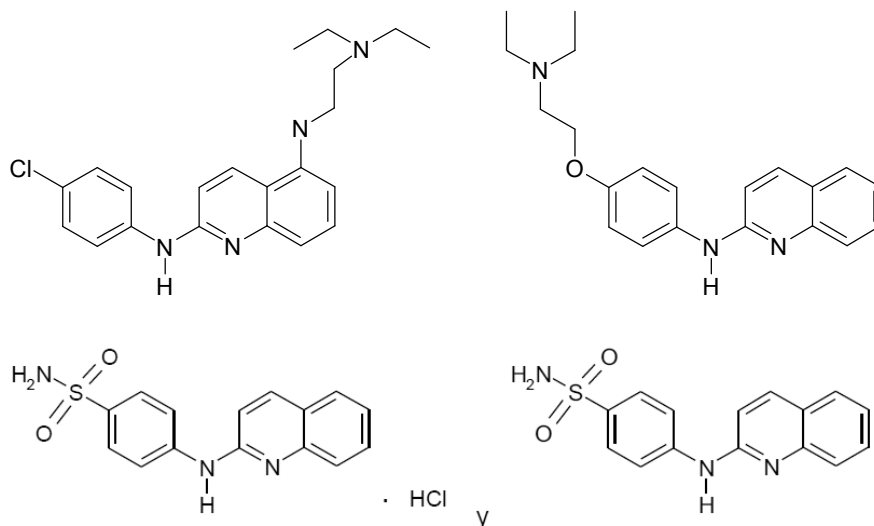


- un compuesto de fórmula (I) en donde cuando R_8 es un grupo metoxi entonces ni R_1 ni R_3 es un

radical , en donde R y R' son como se define arriba,

- un compuesto de fórmula (I) en donde cuando R_8 es un grupo $-NH-C(=O)-CH_3$, entonces R_2 no es un grupo $-N(CH_3)_2$,

- 5 - y con la exclusión de los compuestos siguientes

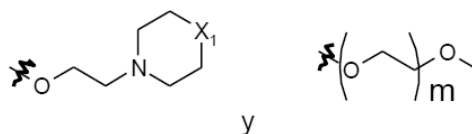


De acuerdo con una realización más particular, la presente invención está enfocada particularmente en un compuesto de fórmula (I), como tal en donde:

- 10 X es CR_0 o N, es decir forma junto con el anillo al que pertenece respectivamente un grupo benceno o piridina,

R_0 y R_4 son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo NO_2 , un grupo NH_2 , un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo $-NH-SO_2-N(CH_3)_2$, un grupo $-NH-SO_2-CH_3$, un grupo $-NH-C(=O)-CH_3$ o un grupo $-NH-C(=O)-NR_aR_b$,

- 15 R_1 y R_3 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo trifluorometilo, un átomo de cloro, un grupo metoxi, un grupo trifluorometoxi, o un grupo seleccionado entre:



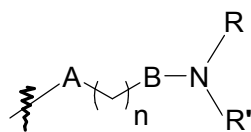
X_1 es O, $N(CH_3)$ o CH_2 ,

m es 1 ó 2,

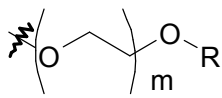
- 20 R_2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, un grupo NH_2 , un grupo metoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo $-O-CH_2-CH_2-OH$, un grupo $-NH-SO_2-N(CH_3)_2$, un grupo $-NH-SO_2-CH_3$, un grupo $-NH-C(=O)-CH_3$ o un grupo $-NH-C(=O)-NR_aR_b$,

R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R_7 es un átomo de hidrógeno, un grupo NH_2 , o cuando R_8 es un átomo de hidrógeno, R_7 puede ser adicionalmente un grupo seleccionado entre:



(IIa)



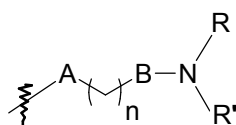
(IIIa)

, un grupo $-\text{NH-SO}_2\text{-N(CH}_3)_2$, un grupo $-\text{NH-SO}_2\text{-CH}_3$, un grupo $-\text{NH-C(=O)-CH}_3$ o un grupo $-\text{NH-C(=O)-NR}_a\text{R}_b$,

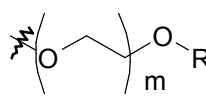
n es 1, 2 ó 3,

A, B, R, R', R_a y R_b son como se define arriba en la fórmula (I),

- 5 R₈ es un átomo de hidrógeno, un grupo NH₂ o cuando R₇ es un átomo de hidrógeno, R₈ puede ser adicionalmente un grupo seleccionado entre



(IIa)



(IIIa)

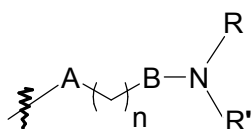
R₁₀ es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro, y

R₁₁ es un átomo de hidrógeno o un grupo (C₁-C₄)alquilo,

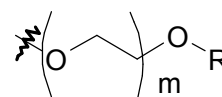
- 10 o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables,

con la condición de que al menos tres de R₅, R₇, R₈ y R₁₀ son diferentes de un átomo de hidrógeno, o alternativamente

con la condición de que uno de R₇ y R₈ es un grupo seleccionado entre:



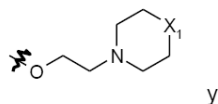
(IIa)



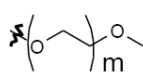
(IIIa)

- 15 y el otro de R₇ y R₈ es un átomo de hidrógeno, pudiendo ser R₇ adicionalmente un grupo $-\text{NH-SO}_2\text{-N(CH}_3)_2$, un grupo $-\text{NH-SO}_2\text{-CH}_3$, un grupo $-\text{NH-C(=O)-CH}_3$ o un grupo $-\text{NH-C(=O)-NR}_a\text{R}_b$ cuando R₈ es un átomo de hidrógeno, en donde R, R', A, B, R_a, R_b, n y m son como se define arriba, o alternativamente

con la condición de que R₁ o R₃ es un grupo seleccionado entre



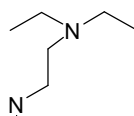
y



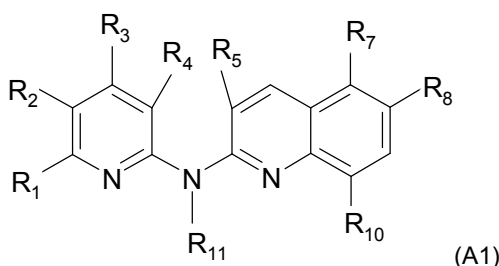
en donde X₁ y m son como se define arriba,

- 20 o alternativamente

con la condición de que R₀, R₂ o R₄ es un grupo seleccionado entre un grupo $-\text{NH-SO}_2\text{-N(CH}_3)_2$, un grupo $-\text{NH-SO}_2\text{-CH}_3$, un grupo $-\text{NH-C(=O)-CH}_3$ o un grupo $-\text{NH-C(=O)-NR}_a\text{R}_b$ en donde R_a y R_b son como se define arriba,



- 25 De acuerdo con una realización particular, un objeto de la presente invención es un compuesto de fórmula (A1), como tal



en donde

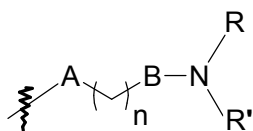
R₁ y R₃ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo trifluorometilo,

5 R₂ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, un grupo NH₂, un grupo NH-SO₂-N(CH₃)₂, un grupo -NH-SO₂-CH₃, un grupo -NH-C(=O)-CH₃ o un grupo -NH-C(=O)-NR_aR_b,

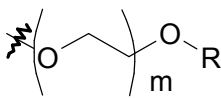
R₄ es un átomo de hidrógeno, un grupo NO₂, un grupo NH₂, un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo -NH-SO₂-N(CH₃)₂, un grupo -NH-SO₂-CH₃, un grupo -NH-C(=O)-CH₃ o un grupo -NH-C(=O)-NR_aR_b,

R₅ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

10 R₇ es un átomo de hidrógeno, un grupo NH₂, o cuando R₈ es un átomo de hidrógeno, R₇ es un grupo seleccionado entre:



(IIa)



(IIIa)

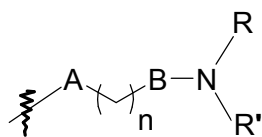
, un grupo -NH-SO₂-N(CH₃)₂, un grupo -NH-SO₂-CH₃, un grupo -NH-C(=O)-CH₃ o un grupo -NH-C(=O)-NR_aR_b,

n es 1, 2 ó 3,

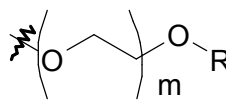
m es 1 ó 2,

15 A, B, R, R', R_a y R_b son como se define arriba en la fórmula (I),

R₈ es un átomo de hidrógeno, un grupo NH₂, o cuando R₇ es un átomo de hidrógeno, R₈ puede ser adicionalmente un grupo seleccionado entre:



(IIa)



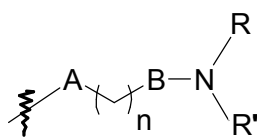
(IIIa)

R₁₀ es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro, y

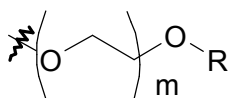
20 R₁₁ es como se define arriba en la fórmula (I) y es ventajosamente un átomo de hidrógeno, o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables,

con la condición de que al menos tres de R₅, R₇, R₈, y R₁₀ son diferentes de un átomo de hidrógeno, o alternativamente

con la condición de que uno de R₇ y R₈ es un grupo seleccionado entre:



(IIa)

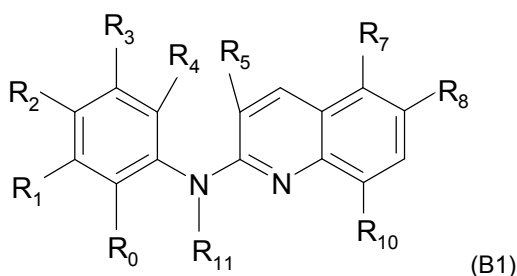


(IIIa)

, y el otro de R_7 y R_8 es un átomo de hidrógeno, pudiendo ser adicionalmente R_7 un grupo $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, un grupo $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, un grupo $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ o un grupo $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_a\text{R}_b$ cuando R_8 es un átomo de hidrógeno en donde R , R' , A , B , R_a , R_b , n y m son como se define arriba, o alternativamente

- 5 con la condición de que R_2 o R_4 es un grupo seleccionado entre un grupo $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, un grupo $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, un grupo $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ o un grupo $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_a\text{R}_b$ en donde R_a y R_b son como se define arriba.

De acuerdo con otra realización particular, un objeto adicional de la presente invención es un compuesto de fórmula (B1), como tal

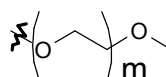
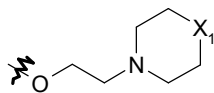


(B1)

- 10 en donde:

R_0 y R_4 son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo NO_2 , un grupo NH_2 , un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, un grupo $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, un grupo $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ o un grupo $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_a\text{R}_b$,

- 15 R_1 y R_3 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo metoxi, un grupo trifluorometoxi, o un grupo seleccionado entre:



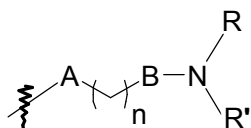
X_1 es O, $\text{N}(\text{CH}_3)$ o CH_2 ,

m es 1 ó 2,

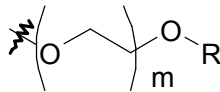
R_2 es un átomo de hidrógeno, un grupo metoxi, un grupo trifluorometoxi, o un grupo $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$,

- 20 R_5 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R_7 es un átomo de hidrógeno, un grupo NH_2 , o cuando R_8 es un átomo de hidrógeno, R_7 es un grupo seleccionado entre:



(IIa)



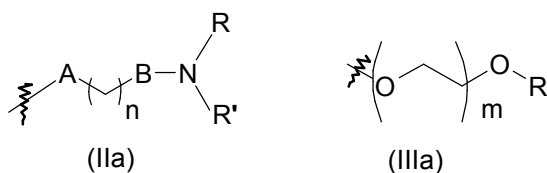
(IIIa)

, un grupo $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, un grupo $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, un grupo $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ o un grupo $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_a\text{R}_b$,

- 25 n es 1, 2 ó 3,

A , B , R , R' , R_a y R_b son como se define arriba en la fórmula (I),

R_8 es un átomo de hidrógeno, un grupo NH_2 o, cuando R_7 es un átomo de hidrógeno, R_8 puede ser adicionalmente un grupo seleccionado entre

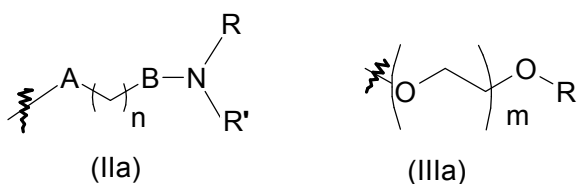


R₁₀ es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro, y

R₁₁ es como se define arriba en la fórmula (I) y es ventajosamente un átomo de hidrógeno, o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables,

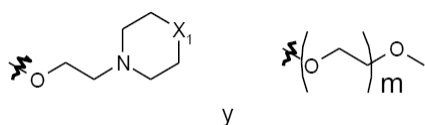
- 5 con la condición de que al menos tres de R₅, R₇, R₈ y R₁₀ son diferentes de un átomo de hidrógeno, o alternativamente

con la condición de que uno de R₇ y R₈ es un grupo seleccionado entre:



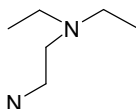
- 10 , y el otro de R₇ y R₈ es un átomo de hidrógeno, pudiendo ser R₇ adicionalmente un grupo -NH-SO₂-N(CH₃)₂, un grupo -NH-SO₂-CH₃, un grupo -NH-C(=O)-CH₃ o un grupo -NH-C(=O)-NR_aR_b, cuando R₈ es un átomo de hidrógeno en donde R, R', A, B, R_a, R_b, n y m son como se define arriba, o alternativamente

con la condición de que R₁ o R₃ es un grupo seleccionado entre:



, en donde X₁ y m son como se define arriba, o alternativamente

- 15 con la condición de que R₀, R₂ o R₄ es un grupo seleccionado entre un grupo -NH-SO₂-N(CH₃)₂, un grupo -NH-SO₂-CH₃, un grupo -NH-C(=O)-CH₃ o un grupo -NH-C(=O)-NR_aR_b en donde R_a y R_b son como se define arriba,



De acuerdo con una realización más particular, la presente invención está enfocada particularmente en un compuesto de fórmula (A1), como tal en donde:

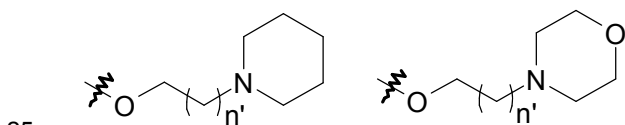
R₁, R₂, R₈ y R₁₁ son átomos de hidrógeno,

- 20 R₃ es un grupo metilo o un grupo trifluorometilo,

R₄ es un átomo de hidrógeno o un grupo NH₂,

R₅ es un átomo de hidrógeno un grupo metilo,

R₇ es un átomo de hidrógeno, un grupo NH₂, o cuando R₈ es un átomo de hidrógeno, R₇ puede ser adicionalmente un grupo seleccionado entre:



- 25

y un grupo -N-SO₂-N(CH₃)₂,

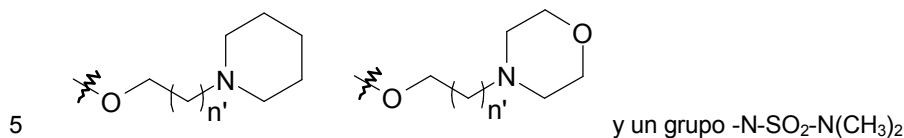
n' es 0, 1, ó 2 y más preferiblemente 1, y

R₁₀ es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro,

o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables,

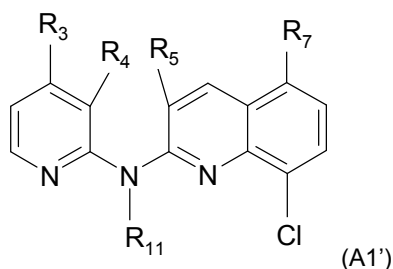
con la condición de que al menos tres de R_5 , R_7 , R_8 y R_{10} son diferentes de un átomo de hidrógeno, o alternativamente

con la condición de que R_7 es un grupo seleccionado entre:



en donde n' es como se define arriba.

Todavía de acuerdo con esta realización más particular, la presente invención está enfocada más particularmente en compuestos de fórmula (A1'), como tales



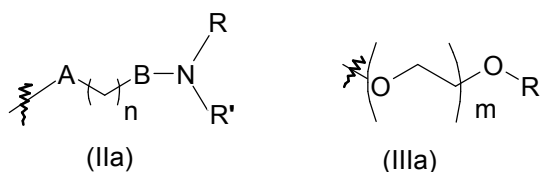
10 en donde:

R_3 es un átomo de hidrógeno, grupo metilo o un grupo trifluorometilo, y es ventajosamente un grupo metilo o un grupo trifluorometilo,

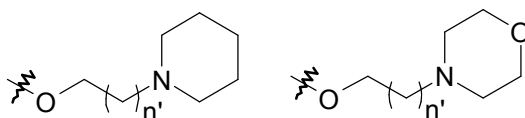
15 R_4 es un átomo de hidrógeno, un grupo NO_2 , un grupo NH_2 , un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo $-N-SO_2-N(CH_3)_2$, grupo $-N-SO_2-CH_3$, un grupo $-N-C(=O)-CH_3$ o un grupo $-N-C(=O)-NR_aR_b$, y es ventajosamente un átomo de hidrógeno o un grupo NH_2 ,

R_5 es un átomo de hidrógeno un grupo metilo,

R_7 es un átomo de hidrógeno, un grupo NH_2 , o un grupo seleccionado entre:



20 un grupo $-NH-SO_2-N(CH_3)_2$, un grupo $-NH-SO_2-CH_3$, un grupo $-NH-C(=O)-CH_3$ o un grupo $-NH-C(=O)-NR_aR_b$, y es ventajosamente un grupo $-NH-SO_2-N(CH_3)_2$, un grupo NH_2 o un grupo seleccionado entre:



n es 1, 2 ó 3, y es ventajosamente 2,

n' es 0, 1 ó 2 y es ventajosamente 1,

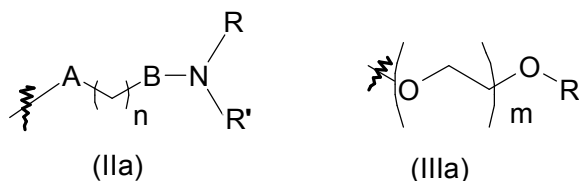
m es 1 ó 2,

25 A, B, R, R' , R_a y R_b son como se define arriba en la fórmula (I), y

R_{11} es como se define arriba en la fórmula (I) y es ventajosamente un átomo de hidrógeno,

o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables,

con la condición de que R_5 y R_7 no son átomos de hidrógeno, o alternativamente con la condición de que R_5 es un átomo de hidrógeno y R_7 se selecciona entre



5 un grupo $-NH-SO_2-N(CH_3)_2$, un grupo $-NH-SO_2-CH_3$, un grupo $-NH-C(=O)-CH_3$ o un grupo $-NH-C(=O)-NR_aR_b$ en donde R , R' , A , B , R_a , R_b , n y m son como se define arriba, o alternativamente

con la condición de que R_7 es un átomo de hidrógeno y R_4 se selecciona entre un grupo $-NH-SO_2-N(CH_3)_2$, un grupo $-NH-SO_2-CH_3$, un grupo $-NH-C(=O)-CH_3$ o un grupo $-NH-C(=O)-NR_aR_b$ en donde R_a y R_b son como se define arriba.

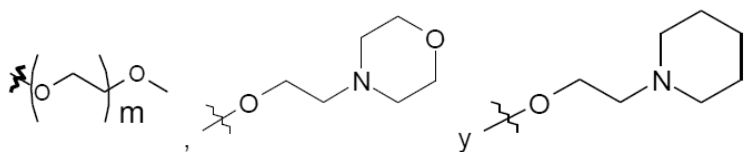
De acuerdo con otra realización más particular, la presente invención está enfocada particularmente en un compuesto de fórmula (B1), como tal

10 en donde;

R_0 , R_1 , R_4 , R_8 y R_{11} son independientemente un átomo de hidrógeno,

R_2 es un grupo metoxi, un grupo trifluorometoxi o un grupo $-O-CH_2-CH_2-OH$,

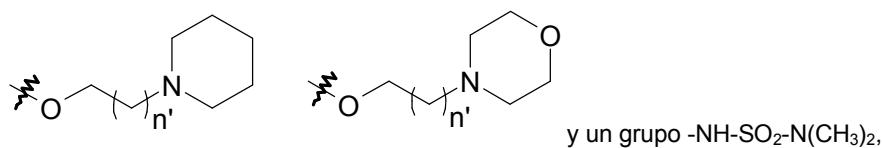
R_3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, o un grupo seleccionado entre:



15 m es 1 ó 2 y más preferiblemente 2,

R_5 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R_7 es un átomo de hidrógeno, un grupo NH_2 , o cuando R_8 es un átomo de hidrógeno, R_7 puede ser adicionalmente un grupo seleccionado entre:



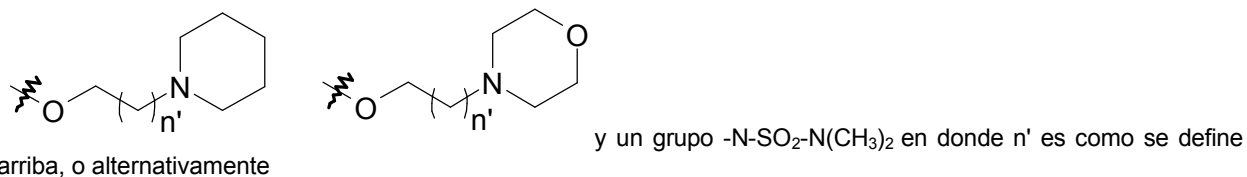
20 n' es 0, 1 ó 2, y más preferiblemente 1, y

R_{10} es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro,

o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables,

con la condición de que al menos tres de R_5 , R_7 , R_8 y R_{10} son diferentes de un átomo de hidrógeno, o alternativamente

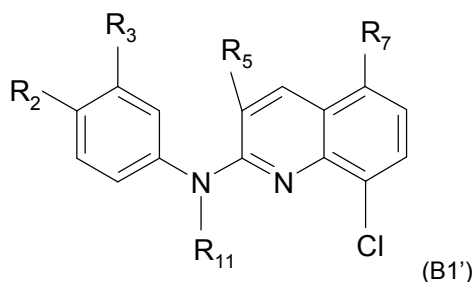
25 con la condición de que R_7 es un grupo seleccionado entre:



con la condición de que R_3 es un grupo seleccionado entre:

en donde m es como se define arriba.

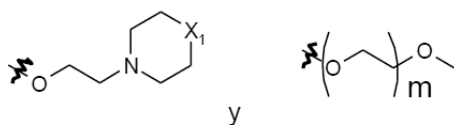
Todavía de acuerdo con esta realización más particular, la presente invención está enfocada más particularmente en compuestos de fórmula (B1'), como tales



en donde:

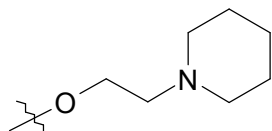
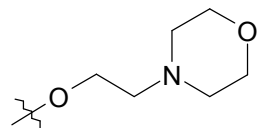
- 5 R_2 es un átomo de hidrógeno, grupo metoxi, un grupo trifluorometoxi, o un grupo $-O-CH_2-CH_2-OH$ y es ventajosamente un grupo metoxi, un grupo trifluorometoxi, o un grupo $-O-CH_2-CH_2-OH$,

R_3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo metoxi, un grupo trifluorometoxi, o un grupo seleccionado entre:



y es ventajosamente un átomo de cloro,

- 10 un átomo de hidrógeno, un grupo $-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3$,

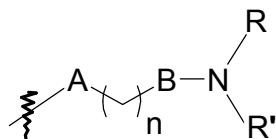


X_1 es O, $N(CH_3)$ o CH_2 y es ventajosamente O o CH_2 ,

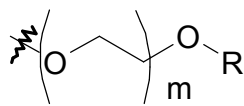
m es 1 ó 2 y es ventajosamente 2,

R_5 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

- 15 R_7 es un átomo de hidrógeno, un grupo NH_2 , o cuando R_8 es un átomo de hidrógeno, R_7 es un grupo seleccionado entre:

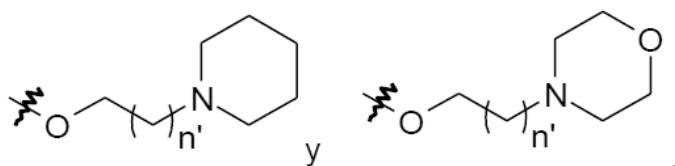


(IIa)



(IIIa)

, un grupo $-NH-SO_2-N(CH_3)_2$, un grupo $-NH-SO_2-CH_3$, un grupo $-NH-C(=O)-CH_3$ o un grupo $-NH-C(=O)-NR_aR_b$ y es ventajosamente un átomo de hidrógeno, un grupo NH_2 , un grupo $-NH-SO_2-N(CH_3)_2$, o un grupo



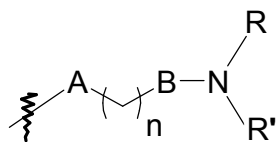
seleccionado entre

n' es 0, 1, ó 2, y más preferiblemente 1,

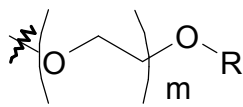
n es 1, 2 ó 3, y es ventajosamente 2,

R , R' , A , B , R_a , R_b son como se define arriba en la fórmula (I), y

- 5 R_{11} es como se define arriba en la fórmula (I) y es ventajosamente un átomo de hidrógeno, o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, con la condición de que R_5 y R_7 no son un átomo de hidrógeno, o alternativamente con la condición de que R_5 es un átomo de hidrógeno y R_7 es un grupo seleccionado entre:



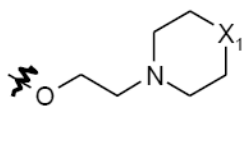
(IIa)



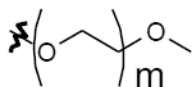
(IIIa)

- 10 CH_3 , un grupo $-NH-C(=O)-CH_3$ o un grupo $-NH-C(=O)-NR_aR_b$ en donde R , R' , A , B , R_a , R_b , n y m son como se define arriba, o alternativamente

con la condición de que R_7 es un átomo de hidrógeno y R_3 es un grupo seleccionado entre:

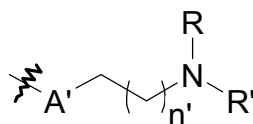
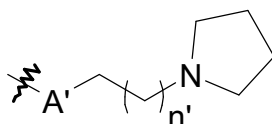
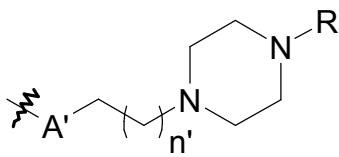
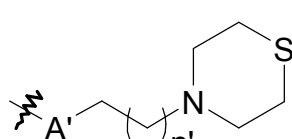
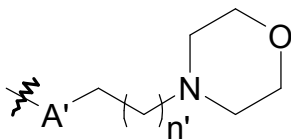
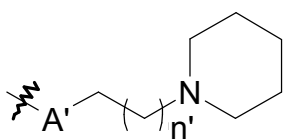


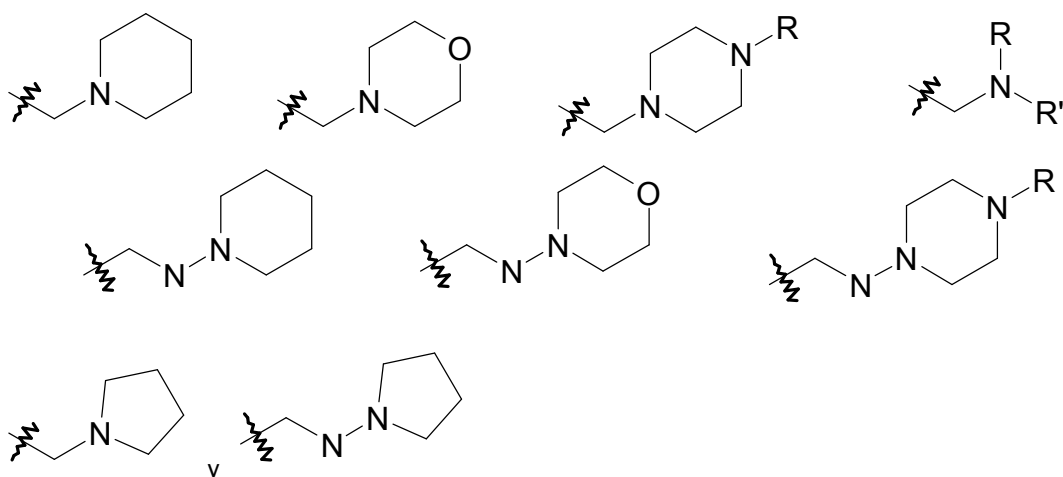
y



en donde X_1 y m son como se define arriba.

- 15 En una realización preferida, en los compuestos arriba definidos de fórmulas (I), (A1), (B1), (A1') y (B1'), el grupo de fórmula (IIa) es un grupo seleccionado entre:





5 en donde A' es O o NH, n' es 0, 1, 2, 3, ó 4 y R y R' son como se define arriba en las fórmulas (I), (A1), (B1), (A1') y (B1'). Preferiblemente, en la posición R₈, el radical A' es O.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, el nuevo compuesto de fórmula (I) se selecciona de:

- (1) 8-cloro-5-(2-morfolinoetoxi)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)quinolin-2-amina
- (2) N₂-(8-cloro-5-(2-morfolinoetoxi)quinolin-2-il)-4-metilpiridin-2,3-diamina
- 10 - (3) 8-cloro-5-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)quinolin-2-amina
- (4) 8-cloro-3-metil-5-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)quinolin-2-amina
- (5) N₂-(8-cloro-3-metil-5-(2-(piperidin-1-il)etoxi)quinolin-2-il)-4-metilpiridin-2,3-di-amina
- (6) N,N-dimetil-N'-[2-[(4-trifluorometilpiridin-2-il)amino]-8-cloro-5-quinolinil]sulfamida
- (7) N,N-dimetil-N'-[2-[(4-trifluorometilpiridin-2-il)amino]-3-metil-5-quinolinil]sulfamida
- 15 - (8) 8-cloro-3-metil-N₂-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)quinolina-2,5-diamina
- (9) N,N-dimetil-N'-[2-[(4-trifluorometil-piridin-2-il)amino]-8-cloro-3-metil-5-quinolinil]-sulfamida
- (10) N'-[2-[(3-amino-4-metilpiridin-2-il)amino]-8-cloro-5-quinolinil]-N,N-dimetil-sulfamida
- (11) N'-[2-[(3-amino-4-metilpiridin-2-il)amino]-8-cloro-3-metil-5-quinolinil]-N,N-dimetil-sulfamida
- (12) N₂-(3-amino-4-metilpiridin-2-il)-8-cloro-3-metilquinolina-2,5-diamina
- 20 - (13) N'-[2-[(3-amino-4-metilpiridin-2-il)amino]-3-metil-5-quinolinil]-N,N-dimetil-sulfamida
- (26) N-[3-metil-2-[(4-trifluorometilpiridin-2-il)amino]-5-quinolinil]-metanosulfonamida
- (14) 8-cloro-5-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-2-amina
- (15) 8-cloro-3-metil-5-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-2-amina
- (16) 8-cloro-N-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-5-(2-(piperidin-1-il)etoxi)quinolin-2-amina
- 25 - (17) 8-cloro-N-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(2-morfolinoetoxi)quinolin-2-amina
- (18) 8-cloro-N₂-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-metilquinolina-2,5-diamina
- (19) N'-[2-[(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)amino]-3-metil-5-quinolinil]-N,N-dimetil-sulfamida
- (20) N'-[2-[(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)amino]-8-cloro-5-quinolinil]-N,N-dimetil-sulfamida
- (21) N'-[2-[(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)amino]-8-cloro-3-metil-5-quinolinil]-N,N-di-metilsulfamida
- 30 - (22) 2-(4-((8-cloroquinolin-2-il)amino)fenoxi)etanol

- (23) 8-cloro-N-(4-metoxi-3-(2-morfolinoetoxi)fenil)quinolin-2-amina
- (24) 8-cloro-N-(4-metoxi-3-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)fenil)quinolin-2-amina
- (25) 8-cloro-N-(4-metoxi-3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)quinolin-2-amina
- (27) N-[2-[(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)amino]-3-metil-5-quinolinil]-metanosulfon-amida

5 - y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se extiende por tanto a los compuestos (1) a (27) y sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como hidrobromuro, tartrato, citrato, trifluoroacetato, ascorbato, hidrocloreuro, triflato, maleato, mesilato, formiato, acetato y fumarato.

10 De acuerdo con otro aspecto, un objeto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), (A1), (A1'), (B1), y (B1') en donde X, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈, y R₁₀ son como se define arriba en los compuestos de fórmula (I), (A1), (A1'), (B1) y (B1') o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno cualquiera de los compuestos (1) a (27) o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso como medicamento.

15 De acuerdo con otro aspecto, un objeto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), (A1), (A1'), (B1) y (B1') como se define arriba o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno cualquiera de los compuestos (1) a (27) o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso como agente para prevención, inhibición o tratamiento del SIDA.

20 El término "prevención", como se utiliza en esta memoria, significa reducción del riesgo de aparición o la ralentización de la incidencia de un fenómeno dado, principalmente en la presente invención, una enfermedad resultante de al menos una anomalía de la remodelación tal como el SIDA.

Los compuestos de la invención pueden existir en la forma de bases libres o de sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

25 Sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables adecuadas de los compuestos de fórmula (I) incluyen hidrobromuro, tartrato, citrato, trifluoroacetato, ascorbato, hidrocloreuro, triflato, maleato, mesilato, formiato, acetato y fumarato.

Los compuestos de fórmula (I), (A1), (A1'), (B1) y (B1') y/o las sales de los mismos pueden formar solvatos o hidratos y la invención incluye la totalidad de tales solvatos e hidratos.

30 Los términos "hidratos" y "solvatos" significan simplemente que los compuestos (I) de acuerdo con la invención pueden encontrarse en la forma de un hidrato o solvato, es decir combinados o asociados con una o más moléculas de agua o disolvente. Esto es sólo una característica química de tales compuestos, que puede aplicarse para todos los compuestos orgánicos de este tipo.

En el contexto de la presente invención, el término:

- "halógeno" debe entenderse que significa cloro, flúor, bromo, o yodo, y denota en particular cloro, flúor o bromo,

35 - "(C₁-C₅)alquilo", como se utiliza en esta memoria, se refiere respectivamente a un hidrocarburo saturado C₁-C₅ normal, secundario o terciario. Ejemplos son, pero sin carácter limitante, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, butilo y pentilo;

- "(C₃-C₆)cicloalquilo", como se utiliza en esta memoria, se refiere respectivamente a un hidrocarburo cíclico saturado. Ejemplos son, pero sin carácter limitante, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

40 - "(C₁-C₅)alcoxi", como se utiliza en esta memoria, se refiere respectivamente a un resto O-(C₁-C₅)alquilo, en donde alquilo es como se define arriba. Ejemplos son, pero sin carácter limitante, metoxi, etoxi, 1-propoxi, 2-propoxi, butoxi y pentoxi;

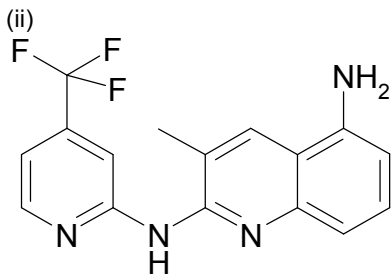
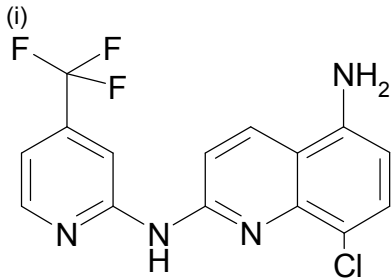
- "grupo fluoroalquilo" y "grupo fluoroalcoxi" se refiere respectivamente a grupo alquilo y grupo alcoxi como se ha definido arriba, estando sustituidos dichos grupos con al menos un átomo de flúor. Ejemplos son grupos perfluoroalquilo, tales como trifluorometilo o perfluoropropilo;

45 - "heterociclo saturado de 5 ó 6 miembros", como se utiliza en esta memoria, se refiere respectivamente a un ciclo saturado que comprende al menos un heteroátomo. Ejemplos son, pero sin carácter limitante, morfolina, piperazina, tiomorfolina, piperidina y pirrolidina;

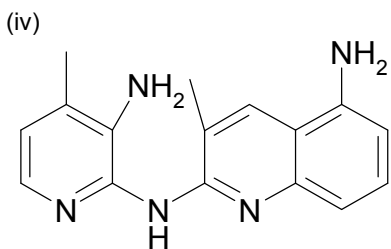
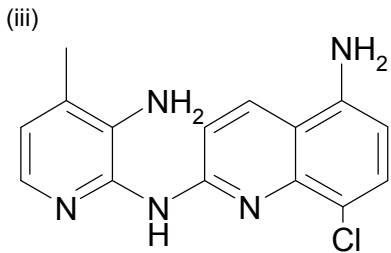
- "paciente" puede extenderse a humanos o mamíferos tales como gatos o perros.

Los compuestos de fórmulas (I), (A1), (A1'), (B1) y (B1') pueden comprender uno o más átomos de carbono asimétricos. Los mismos pueden existir por tanto en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, con inclusión de mezclas racémicas, están abarcados dentro del alcance de la presente invención.

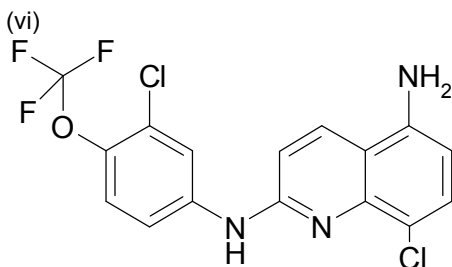
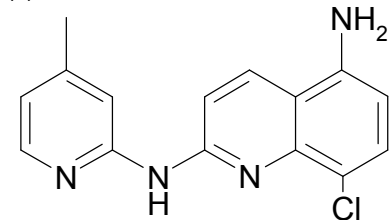
5 De acuerdo con otro aspecto, el objeto de la presente invención se refiere a un compuesto, como tal, seleccionado entre:

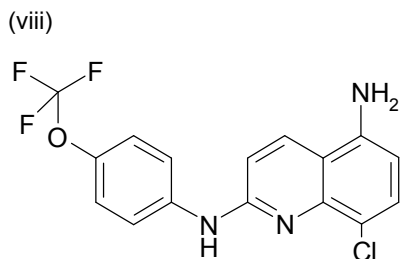
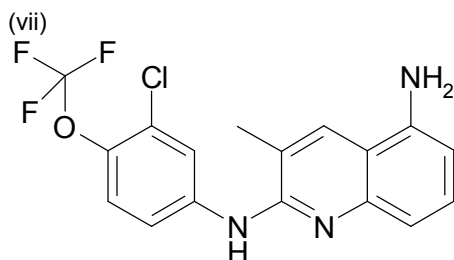


10



15





- 5 , o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como hidrobromuro, tartrato, citrato, trifluoroacetato, ascorbato, hidrocloreuro, triflato, maleato, mesilato, formiato, acetato y fumarato.

De acuerdo con otro aspecto, un objeto de la presente invención se refiere a un compuesto (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii) o (viii) o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso como medicamento.

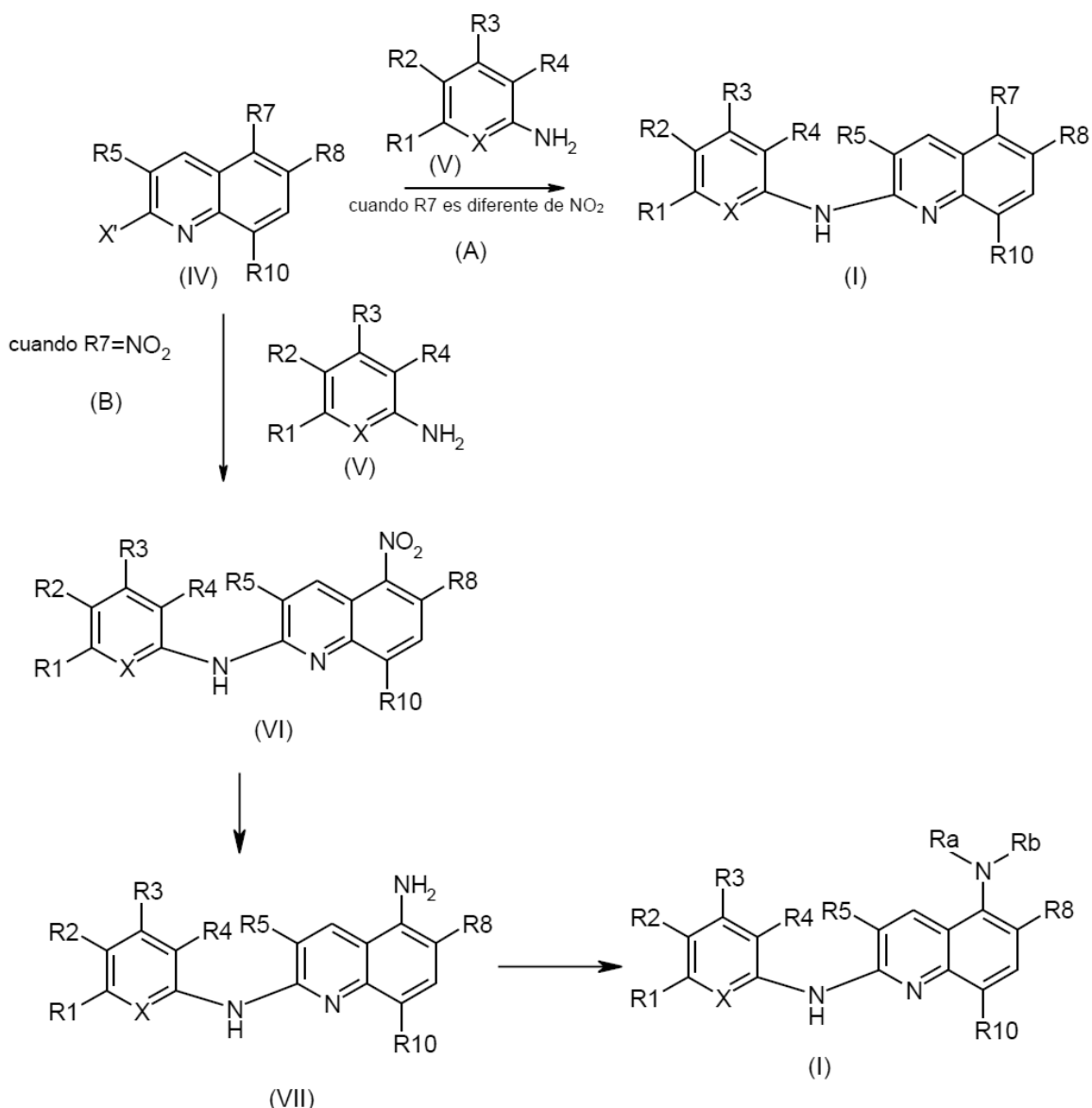
- 10 De acuerdo con otro aspecto, un objeto de la presente invención se refiere a un compuesto (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii) o (viii) o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso como agente para inhibición, prevención o tratamiento del SIDA.

- 15 Los nuevos compuestos de la presente invención, es decir compuestos de fórmulas (I), (A1), (B1), (A1') y (B1'), uno cualquiera de los compuestos (1) a (27) o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, y los compuestos específicos de fórmulas (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii) o (viii) son útiles para inhibición, prevención o tratamiento del SIDA.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por métodos convencionales de síntesis orgánica practicados por los expertos en la técnica. Las secuencias de reacción generales indicadas a continuación representan un método general útil para preparación de los compuestos de la presente invención y no deben interpretarse como limitantes en alcance o utilidad.

- 20 Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse de acuerdo con el esquema 1 siguiente.

Como aparece en dicho esquema, están disponibles dos rutas para recuperar un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención.



Esquema 1

La ruta (A) se lleva a cabo a partir del compuesto de fórmula (IV) en donde R₅, R₇, R₈ y R₁₀ son como se define arriba, X' es un átomo de cloro o un átomo de bromo, y R₇ es diferente de -NO₂ a fin de obtener un compuesto de fórmula (I) en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, X, R₇, R₈ y R₁₀ son como se define arriba y R₇ es diferente de -NO₂ o -NR_aR_b en donde R_a y R_b son como se define arriba.

5

La ruta (B) se realiza a partir del compuesto de fórmula (IV) en donde R₅, R₈ y R₁₀ son como se define arriba, X' es un átomo de cloro o un átomo de bromo, y R₇ es -NO₂ a fin de obtener un compuesto de fórmula (I) en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, X, R₈ y R₁₀ son como se define arriba y R₇ es -NO₂ o -NR_aR_b en donde R_a y R_b son como se define arriba.

- 10 De acuerdo con la ruta (A), un compuesto de fórmula (IV) se disuelve en un disolvente prático tal como *tert*-butanol. Se añade luego un compuesto de fórmula (V) en donde R₁, R₂, R₃, R₄, y X son como se define arriba en una ratio molar comprendida entre 1 y 15 con respecto al compuesto de fórmula (IV) en presencia de una base inorgánica, tal como Cs₂CO₃ o K₂CO₃ en una ratio molar comprendida entre 1 y 2, en presencia de una difosfina, tal como XantPhos (4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno) o X-phos (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo) en una cantidad comprendida entre 2% molar y 10% molar con relación a la cantidad total de compuesto de fórmula (IV), y en presencia de un catalizador, tal como Pd(OAc)₂ o Pd₂dba₃ en una cantidad comprendida entre 2% molar y 10% molar con relación a la cantidad total de compuesto de fórmula (IV). La mezcla de reacción puede calentarse luego a una temperatura comprendida entre 80 y 120°C, por ejemplo a 90°C y agitarse durante un tiempo comprendido entre

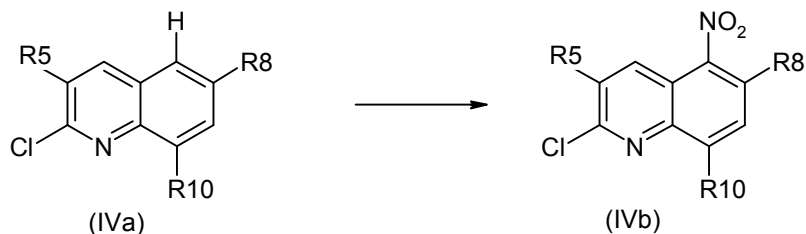
15

- 15 y 25 horas, por ejemplo durante 20 horas bajo gas inerte y por ejemplo argón. La mezcla de reacción puede concentrarse a presión reducida y el residuo puede diluirse con un disolvente orgánico tal como acetato de etilo. La fase orgánica puede lavarse con agua, decantarse y secarse sobre sulfato de magnesio. Finalmente, el sólido puede secarse a vacío durante una noche para dar un compuesto de fórmula (I), o un compuesto de fórmula (VI) en donde
- 5 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X, R_8 y R_{10} son como se define arriba. Cuando R_0 o R_1 o R_2 o R_3 o R_4 es $-NO_2$, entonces puede llevarse a cabo un paso de reducción como se describe en la ruta (B) más adelante.

Los compuestos de partida de fórmula (IV) y (V) están disponibles o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por las personas expertas en la técnica.

- De acuerdo con la ruta (B), un compuesto de fórmula (VI) y cloruro de estaño (II) dihidratado en una ratio comprendida entre 3 y 8 equivalentes se ponen en un disolvente prótico tal como etanol. La mezcla de reacción puede calentarse luego a una temperatura comprendida entre 40 y 80°C, por ejemplo a 60°C y agitarse durante un tiempo comprendido entre 15 y 25 horas, por ejemplo durante 20 horas. La mezcla de reacción puede concentrarse luego a presión reducida y el residuo resultante puede diluirse con un disolvente orgánico tal como acetato de etilo.
- 10 La fase orgánica puede lavarse con una solución acuosa 1N de NaOH, secarse sobre sulfato de magnesio, filtrarse y concentrarse a presión reducida para dar un compuesto de fórmula (VII) en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X, R_8 y R_{10} son como se define arriba.

Con objeto de obtener un compuesto de fórmula (IV) en donde R_7 es un grupo nitro, es decir un compuesto de fórmula (IVb) en donde R_5 , R_8 y R_{10} son como se define arriba, pueden realizarse las reacciones descritas en el Esquema 2.

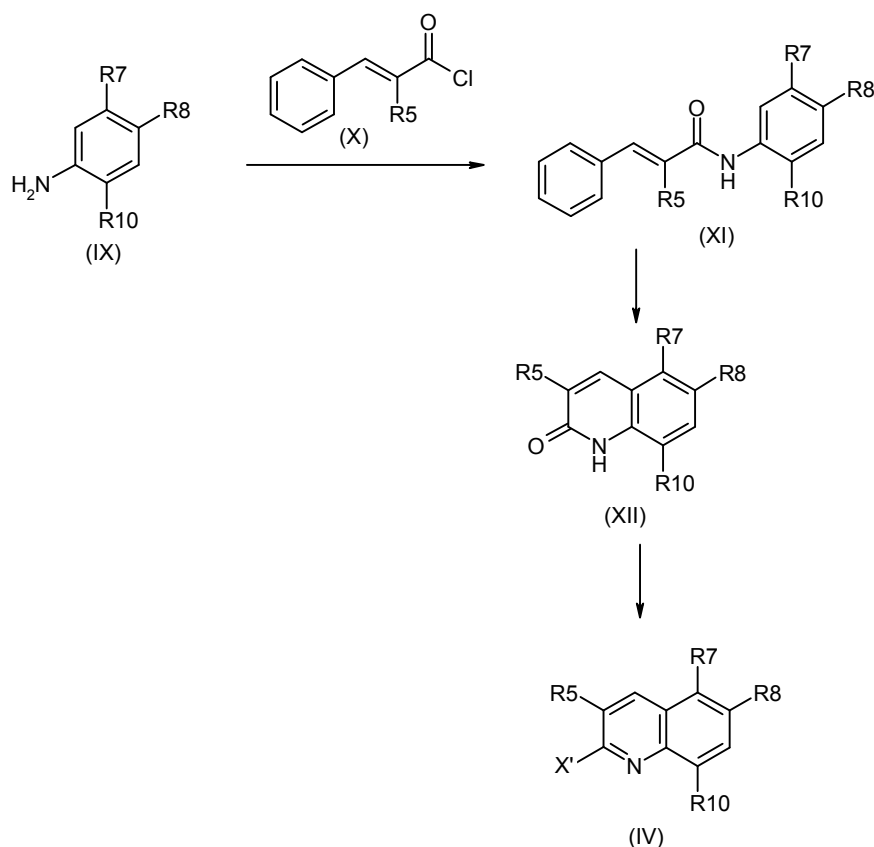


20

Esquema 2

- De acuerdo con el esquema 2, un compuesto de fórmula (IVa) en donde R_5 , R_8 y R_{10} son como se define arriba, puede ponerse en ácido sulfúrico. Una mezcla de ácido nítrico en una ratio comprendida entre 3 y 8 equivalentes, por ejemplo 6, y ácido sulfúrico en una ratio comprendida entre 1 y 4 equivalentes, por ejemplo 2, puede añadirse a
- 25 La mezcla de reacción puede calentarse luego a una temperatura comprendida entre 30 y 80°C, por ejemplo a 40°C y agitarse durante un tiempo comprendido entre 15 y 60 minutos, por ejemplo durante 30 minutos. Puede añadirse luego agua y el sólido puede recogerse por filtración y secarse para dar un compuesto de fórmula (IVb).

Con objeto de obtener compuestos de fórmula (IV), puede llevarse a cabo la secuencia de reacciones siguiente como se muestra a continuación en el esquema 3.



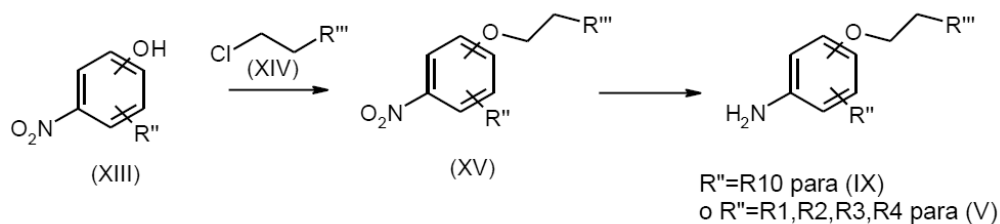
Esquema 3

El compuesto de fórmula (IX) en donde R_7 , R_8 y R_{10} son como se define arriba, puede ponerse en una mezcla de acetona y agua en presencia de una base inorgánica, tal como Cs_2CO_3 o K_2CO_3 en una ratio molar comprendida entre 1 y 2. A 0°C , el compuesto de fórmula (X) en donde R_5 es como se define arriba, puede añadirse luego en una ratio molar comprendida entre 1 y 1,5 con respecto al compuesto de fórmula (IX). La mezcla de reacción puede dejarse calentar a la temperatura ambiente y agitarse durante un tiempo comprendido entre 2 horas y 18 horas, por ejemplo durante 18 horas. La mezcla de reacción puede extraerse con un disolvente orgánico tal como acetato de etilo. La fase orgánica puede decantarse, secarse sobre sulfato de magnesio, filtrarse y concentrarse a presión reducida para proporcionar un compuesto de fórmula (XI) en donde R_5 , R_7 , R_8 y R_{10} son como se define arriba.

El compuesto de fórmula (XI) puede ponerse en un disolvente aprótico tal como clorobenceno en presencia de tricloruro de aluminio en una ratio molar comprendida entre 5 y 10, por ejemplo 6. La mezcla de reacción puede calentarse luego a una temperatura comprendida entre 100 y 150°C , por ejemplo a 125°C , y agitarse durante un tiempo comprendido entre 1 y 4 horas, por ejemplo durante 2 horas. La mezcla de reacción puede diluirse con una mezcla de agua y hielo y extraerse con un disolvente orgánico tal como acetato de etilo. La fase orgánica puede decantarse, secarse sobre sulfato de magnesio, filtrarse y concentrarse a presión reducida para dar un compuesto de fórmula (XII) en donde R_5 , R_7 , R_8 y R_{10} son como se define arriba.

El compuesto de fórmula (XII) puede ponerse en un disolvente aprótico tal como acetonitrilo en presencia de POCl_3 en una ratio molar comprendida entre 2 y 10, por ejemplo 5, y en presencia de cloruro de trietilbencilamonio en una ratio molar comprendida entre 2 y 10, por ejemplo 5. La mezcla de reacción puede calentarse luego a una temperatura comprendida entre 100 y 120°C , por ejemplo a 120°C , y agitarse durante un tiempo comprendido entre 1 y 4 horas, por ejemplo durante 3 horas. La mezcla puede concentrarse luego a presión reducida y, después de añadir agua al residuo, puede agitarse a la temperatura ambiente durante un tiempo comprendido entre 15 y 60 minutos, por ejemplo durante 30 minutos. El precipitado resultante puede lavarse luego con agua y filtrarse para dar un compuesto de fórmula (IV).

Un compuesto de fórmula (V) (Esquema 1) o compuesto de fórmula (IX) (Esquema 3) con una cadena conectada por un átomo de oxígeno al anillo aromático, puede obtenerse de acuerdo con el esquema 4 como se muestra a continuación.



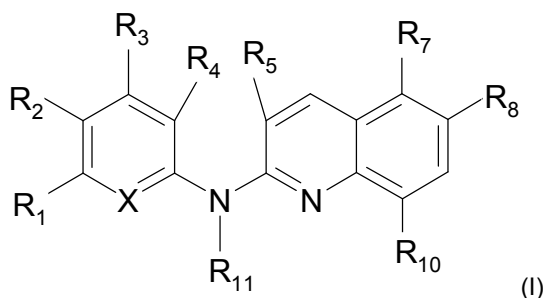
Esquema 4

El compuesto de fórmula (XIII) en donde R'' es como se define arriba en el esquema 4, puede ponerse en un disolvente polar tal como N,N-dimetilformamida. El compuesto de fórmula (XIV) en donde R''' es $-(O-CH_2-CH_2)_f-O-R$ o $-B-NRR'$, f es 0, 1 ó 2 y B, R y R' son como se define arriba, puede añadirse luego en una ratio molar comprendida entre 1 y 1,5 con respecto al compuesto de fórmula (XIII) en presencia de una base inorgánica, tal como Cs_2CO_3 o K_2CO_3 en una ratio molar comprendida entre 1 y 2 y en presencia de yoduro de potasio en una ratio comprendida entre 1,5 y 3, por ejemplo 2,2 equivalentes. La mezcla de reacción puede calentarse luego a una temperatura comprendida entre 60 y 100°C, por ejemplo a 80°C y agitarse durante un tiempo comprendido entre 15 y 25 horas, por ejemplo durante 20 horas. La mezcla de reacción puede concentrarse luego a presión reducida y el residuo resultante puede diluirse con un disolvente orgánico tal como acetato de etilo. La fase orgánica puede lavarse con una solución acuosa de NaOH al 1%, secarse sobre sulfato de magnesio, filtrarse y concentrarse a presión reducida para dar un compuesto de fórmula (XV) en donde R'' y R''' son como se define arriba.

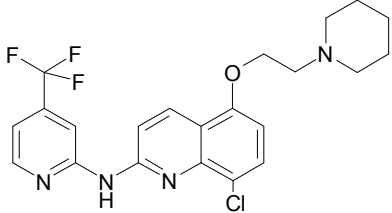
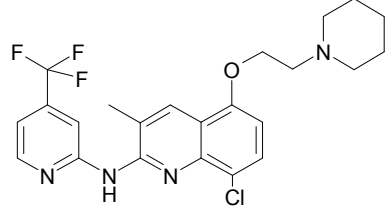
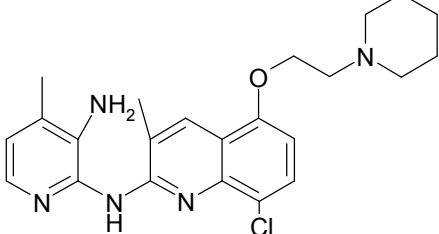
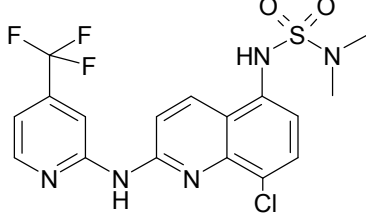
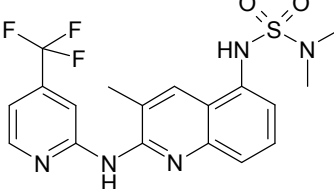
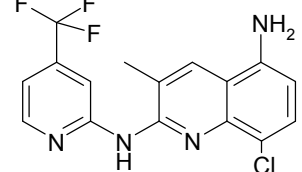
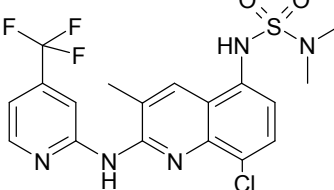
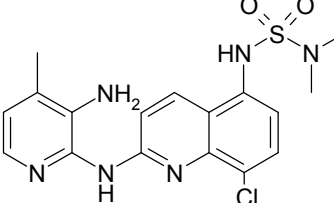
El compuesto de fórmula (XV) y cloruro de estaño (II) dihidratado en una ratio comprendida entre 3 y 8 equivalentes pueden ponerse en un disolvente prótico tal como etanol. La mezcla de reacción puede calentarse luego a una temperatura comprendida entre 40 y 80°C, por ejemplo a 60°C y agitarse durante un tiempo comprendido entre 15 y 25 horas, por ejemplo durante 20 horas. La mezcla de reacción puede concentrarse luego a presión reducida y el residuo resultante puede diluirse con un disolvente orgánico tal como acetato de etilo. La fase orgánica puede lavarse con una solución acuosa 1N de NaOH, secarse sobre sulfato de magnesio, filtrarse y concentrarse a presión reducida para dar un compuesto de fórmula (V) o (IX).

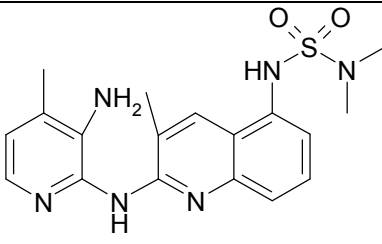
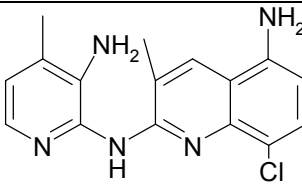
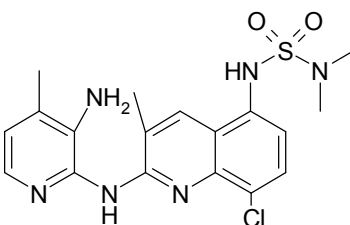
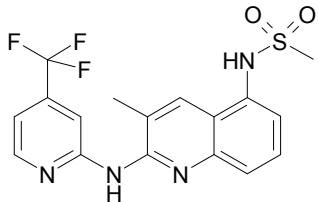
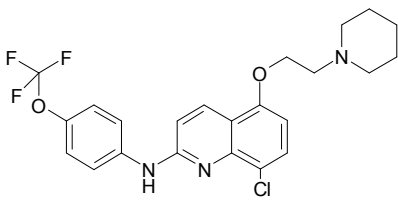
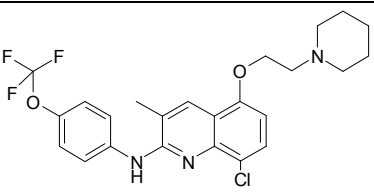
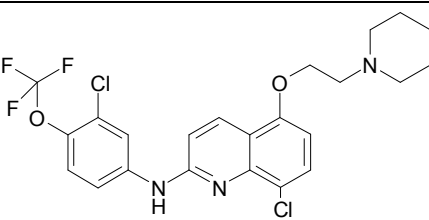
Las estructuras químicas y los datos espectroscópicos de algunos compuestos de fórmula (I) de la invención se ilustran respectivamente en la Tabla I y la Tabla II siguientes.

Tabla I



Fórmula (A1)	
1	
2	

3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

11	
12	
13	
26	
Fórmula (B1)	
14	
15	
16	

17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
27	

Tabla II

Ej.	Caracterizaciones
1	<p>^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,55 (s, 1H), 8,49 – 8,37 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 8,4$, 1H), 7,18 (d, $J = 4,7$, 1H), 6,99 (d, $J = 9,0$, 1H), 6,67 (d, $J = 8,4$, 1H), 4,27 (t, $J = 5,6$, 2H), 3,81 – 3,69 (m, 4H), 2,93 (t, $J = 5,7$, 2H), 2,70 – 2,58 (m, 4H)</p> <p>^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 154,14, 153,54, 152,65, 148,80, 143,96, 140,86, 133,52, 129,83, 123,39, 117,53, 112,69, 104,06, 67,19, 66,98, 57,75, 54,36</p> <p>$[\text{M}+\text{H}]^+ = 453,2$</p>
2	<p>^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,29 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,58 (d, $J = 5,4$, 1H), 7,53 (d, $J = 8,6$, 1H), 7,27 (d, $J = 9,7$, 1H), 6,86 (d, $J = 3,6$, 1H), 6,69 (d, $J = 9,0$, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,71 (s, 4H), 2,89 (s, 2H), 2,63 (s, 4H), 2,25 (s, 3H)</p> <p>$[\text{M}+\text{H}]^+ = 414,2$</p>
3	<p>^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,56 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 6,2$, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 8,6$, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,98 (d, $J = 8,5$, 1H), 6,67 (d, $J = 8,0$, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,59 (s, 4H), 1,64 (s, 5H), 1,48 (s, 2H)</p> <p>^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 153,5, 152,7, 148,5, 143,6, 133,3, 129,7, 123,0, 117,2, 113,0, 112,9, 112,4, 109,6, 103,7, 66,0, 57,6, 54,9, 25,7, 23,5</p> <p>$[\text{M}+\text{H}]^+ = 451,1$</p>
4	<p>^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,78 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 5,1$, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 8,4$, 1H), 7,18 (d, $J = 5,0$, 1H), 6,65 (d, $J = 8,4$, 1H), 4,27 (t, $J = 5,9$, 2H), 2,94 (t, $J = 5,8$, 2H), 2,62 (s, 4H), 2,51 (s, 3H), 1,66 (s, 5H), 1,48 (s, 2H)</p> <p>^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 148,4, 132,2, 128,5, 113,3, 109,9, 103,7, 66,6, 57,6, 54,9, 25,7, 23,6, 17,3</p> <p>$[\text{M}+\text{H}]^+ = 465,2$</p>
5	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 426,2$
6	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 446,1$
7	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 426,1$
8	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 353,1$
9	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 460,1$
10	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 407,1$
11	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 387,2$
12	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 314,1$
13	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 421,2$
26	<p>^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,30 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 5,1$, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,1$, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59 (t, $J = 7,9$, 1H), 7,41 (d, $J = 7,9$, 1H), 7,19 (d, $J = 5,0$, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,54 (s, 3H)</p> <p>$[\text{M}+\text{H}]^+ = 397,2$</p>
14	<p>^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,32 (d, $J = 9,0$, 1H), 7,90 (d, $J = 8,9$, 2H), 7,58 (d, $J = 8,4$, 1H), 7,23 (d, $J = 8,5$, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,86 (d, $J = 9,0$, 1H), 6,59 (d, $J = 8,5$, 1H), 4,24 (t, $J = 5,8$, 2H), 2,90 (t, $J = 5,8$, 2H), 2,58 (s, 4H), 1,63 (s, 4H), 1,46 (s, 2H)</p> <p>^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 153,4, 144,0, 138,6, 133,0, 129,5, 121,9, 120,3, 116,8, 111,4, 103,1, 66,6, 57,6, 54,9, 25,8, 23,6</p> <p>$[\text{M}+\text{H}]^+ = 466,1$</p>

Ej.	Caracterizaciones
15	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,20 – 8,11 (m, 3H), 7,53 (d, $J = 8,4$, 1H), 7,24 (d, $J = 8,9$, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,59 (d, $J = 8,4$, 1H), 4,25 (s, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,60 (s, 4H), 2,43 (s, 3H), 1,65 (s, 4H), 1,47 (s, 2H) ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 153,19, 152,81, 143,89, 143,15, 139,19, 131,96, 128,43, 122,75, 121,93, 120,09, 119,28, 117,33, 103,50, 67,40, 66,94, 58,06, 55,32, 26,20, 24,35, 17,75, [M+H] ⁺ = 480,2
16	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,47 (d, $J = 2,0$, 1H), 8,27 (d, $J = 8,9$, 1H), 7,66 (dd, $J = 1,9$, 9,1, 1H), 7,55 (d, $J = 8,3$, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,79 (d, $J = 8,8$, 1H), 6,56 (d, $J = 8,4$, 1H), 4,22 (t, $J = 5,7$, 2H), 2,91 (t, $J = 5,7$, 2H), 2,59 (s, 4H), 1,64 (s, 4H), 1,46 (s, 2H), [M+H] ⁺ = 500,0
17	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,31 (d, $J = 8,9$, 1H), 7,95 (d, $J = 2,8$, 1H), 7,61 (t, $J = 9,1$, 2H), 6,97 (d, $J = 8,9$, 1H), 6,84 (d, $J = 8,8$, 1H), 6,59 (d, $J = 8,5$, 1H), 4,25 (t, $J = 5,4$, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,79 – 3,72 (m, 1H), 2,92 (t, $J = 5,5$, 2H), 2,68 – 2,60 (m, 5H) ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 156,13, 154,04, 153,27, 143,58, 136,51, 132,15, 129,06, 123,71, 122,89, 118,50, 116,18, 104,15, 100,01, 67,00, 66,85, 57,54, 56,39, 54,17, [M+H] ⁺ = 448,2
18	[M+H] ⁺ = 402,1
19	[M+H] ⁺ = 495,0
20	[M+H] ⁺ = 475,1
21	[M+H] ⁺ = 509,1
22	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,99 (d, $J = 8,8$, 1H), 7,73 (dd, $J = 1,2$, 7,6, 1H), 7,63 (dd, $J = 1,0$, 8,0, 1H), 7,28 (dd, $J = 4,8$, 12,7, 1H), 7,01 (d, $J = 8,8$, 1H), 6,83 (d, $J = 8,8$, 2H), 6,64 (d, $J = 8,8$, 2H), 4,93 – 4,84 (m, 2H), 4,39 – 4,30 (m, 2H)
23	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,06 (d, $J = 1,9$, 1H), 7,85 (d, $J = 8,9$, 1H), 7,70 (dd, $J = 1,2$, 7,6, 1H), 7,53 (dd, $J = 1,0$, 7,9, 1H), 7,18 (t, $J = 7,8$, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,93 (dd, $J = 2,4$, 8,6, 1H), 6,85 (dd, $J = 2,9$, 8,8, 2H), 4,29 (t, $J = 6,1$, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,78 – 3,68 (m, 4H), 2,88 (t, $J = 6,1$, 2H), 2,66 – 2,52 (m, 4H) [M+H] ⁺ = 414,1
24	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (d, $J = 8,9$, 1H), 7,79 (d, $J = 2,2$, 1H), 7,69 (dd, $J = 1,2$, 7,6, 1H), 7,53 (dd, $J = 1,1$, 8,0, 1H), 7,18 (t, $J = 7,8$, 1H), 7,05 (td, $J = 2,3$, 8,8, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,87 (d, $J = 8,9$, 2H), 4,30 (dd, $J = 3,8$, 9,0, 2H), 3,92 (t, $J = 5,1$, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,60 – 3,55 (m, 2H), 3,38 (d, $J = 1,8$, 3H) [M+H] ⁺ = 403,2
25	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,88 (d, $J = 8,9$, 1H), 7,82 (d, $J = 2,0$, 1H), 7,70 (d, $J = 7,6$, 1H), 7,55 (d, $J = 7,9$, 1H), 7,19 (t, $J = 7,8$, 1H), 6,99 (dd, $J = 2,3$, 8,5, 1H), 6,87 (d, $J = 8,8$, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,27 (t, $J = 6,4$, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,87 (t, $J = 6,4$, 2H), 2,54 (s, 4H), 1,61 (s, 4H), 1,45 (d, $J = 5,2$, 2H) [M+H] ⁺ = 412,1
27	[M+H] ⁺ = 446,1

Los ejemplos siguientes ilustran en detalle la preparación de algunos compuestos de acuerdo con la invención. Las estructuras de los productos obtenidos se han confirmado por espectros NMR.

Ejemplos

Ejemplo 1: Compuesto (2) en la Tabla I

Se puso 4-cloro-3-nitrofenol (5 g, 28,8 mmoles, 1 eq.) en dimetilformamida (96 ml) con 4-(2-cloro-etil)morfolina (16 g, 86,4 mmoles, 3 eq.), Cs₂CO₃ (65 g, 0,20 mmoles, 7 eq.) KI (10,5 g, 63,4 mmoles, 2,2 eq.). Se calentó la mezcla de reacción a 80°C y se agitó durante 20 horas. Se concentró luego la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 1% de NaOH, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 4-(2-(4-cloro-3-nitrofenoxi)etil)morfolina (7,5 g, 96%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (d, J = 4,5, 1H), 7,41 (d, J = 1,3, 1H), 7,08 (dd, J = 2,9, 9,0, 1H), 4,14 (t, J = 5,6, 2H), 3,78 – 3,68 (m, 4H), 2,82 (t, J = 5,6, 2H), 2,62 – 2,51 (m, 4H).

Se pusieron 4-(2-(4-cloro-3-nitrofenoxi)etil)morfolina (7,5 g, 28,0 mmoles, 1 eq.) y cloruro de estaño (II) dihidratado (33 g, 146,9 mmoles, 5 eq.) en EtOH (200 ml), se calentaron a 60°C y se agitaron durante 19 horas. Se concentró luego la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa 1N de NaOH, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-cloro-5-(2-morfolinoetoxi)anilina (5,8 g, 80%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,10 (d, J = 8,7, 1H), 6,31 (d, J = 2,8, 1H), 6,25 (dd, J = 2,8, 8,7, 1H), 4,02 (d, J = 5,7, 2H), 3,76 – 3,68 (m, 4H), 2,76 (t, J = 5,7, 2H), 2,59 – 2,50 (m, 4H).

Se puso 2-cloro-5-(2-morfolinoetoxi)anilina (1,9 g, 7,4 mmoles, 1 eq.) en una mezcla de acetona (2,5 ml) y agua (3,2 ml) en presencia de K₂CO₃ (2,1 g, 14,4 mmoles, 2 eq.). Se añadió luego cloruro de cinamilo (1,2 g, 7,4 mmoles, 1 eq.) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar N-(2-cloro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)cinamamida (1,7 g, 60%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, J = 2,7, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,74 (d, J = 15,5, 1H), 7,58 – 7,49 (m, 2H), 7,41 – 7,33 (m, 3H), 7,23 (d, J = 8,9, 1H), 6,65 – 6,55 (m, 2H), 4,11 (t, J = 5,5, 2H), 3,75 – 3,67 (m, 4H), 2,78 (t, J = 5,6, 2H), 2,60 – 2,49 (m, 4H).

MS (ESI) [M+H]⁺ = 387,3

Se puso N-(2-cloro-5-(2-morfolinoetoxi)fenil)cinamamida (800 mg, 2,1 mmoles, 1 eq.) en clorobenceno (1,9 ml), en presencia de tricloruro de aluminio (1,6 g, 12,4 mmoles, 6 eq.). Se calentó la mezcla de reacción a 125°C y se agitó durante 2 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, se diluyó con una mezcla de agua y hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 8-cloro-5-(2-morfolinoetoxi)quinolin-2(1H)-ona (220 mg, 34%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,98 (s, 1H), 8,12 (d, J = 9,8, 1H), 7,44 (d, J = 8,8, 1H), 6,61 (t, J = 10,0, 2H), 4,22 (t, J = 5,6, 2H), 3,77 – 3,66 (m, 4H), 2,89 (t, J = 5,7, 2H), 2,66 – 2,52 (m, 4H).

Se puso 8-cloro-5-(2-morfolinoetoxi)quinolin-2(1H)-ona (200 mg, 0,6 mmoles, 1 eq.) en acetonitrilo (1,7 ml) en presencia de POCl₃ (301 µl, 3,2 mmoles, 5 eq.) y cloruro de trietil-amonio (738 mg, 3,2 mmoles, 5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 3 horas. Se concentró luego la mezcla a presión reducida y, después de añadir agua al residuo (5 ml), se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de ello, el precipitado resultante se lavó con agua y se filtró para dar 4-(2-((2,8-dicloroquinolin-5-il)oxi)etil)morfolina (234 mg, 100%).

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8,69 (d, J = 8,8, 1H), 7,84 (d, J = 7,4, 1H), 7,65 (d, J = 8,8, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,58 (s, 3H), 3,85 (s, 4H), 3,65 (s, 2H), 3,33 (s, 4H).

MS (ESI) [M+H]⁺ = 327,1

Una mezcla de reacción de 4-(2-((2,8-dicloroquinolin-5-il)oxi)etil)morfolina (81,5 mg, 0,25 mmoles, 1 eq.), 2-amino-3-nitropiridina (41,3 mg, 0,27 mmoles, 1,1 eq.), Pd(OAc)₂ (1,1 mg, 2% molar), XantPhos (2,9 mg, 2% molar) y Cs₂CO₃ (228 mg, 2,8 eq.) en t-BuOH (1 ml) se calentó a 90°C y se agitó durante 20 horas. Se concentró luego la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 8-cloro-N-(4-metil-3-nitropiridin-2-il)-5-(2-morfolinoetoxi)quinolin-2-amina (41 mg, 37%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (dd, J = 9,1, 42,5, 1H), 8,27 (d, J = 5,1, 1H), 7,97 (d, J = 9,6, 0H), 7,50 (dd, J = 8,5, 60,4, 1H), 6,81 (dd, J = 7,7, 14,6, 1H), 6,60 (dd, J = 8,4, 22,9, 1H), 4,31 – 4,14 (m, 2H), 3,80 – 3,67 (m, 4H), 2,96 – 2,83 (m, 2H), 2,62 (s, 4H), 2,42 (d, J = 62,1, 3H).

MS (ESI) [M+H]⁺ = 444,2

Se pusieron 8-cloro-N-(4-metil-3-nitropiridin-2-il)-5-(2-morfolinoetoxi)quinolin-2-amina (35 mg, 79 µmoles, 1 eq.) y cloruro de estaño (II) dihidratado (89 mg, 394 µmoles, 5 eq.) en etanol (79 µl), se calentaron a 60°C y se agitaron

durante 19 horas. Se concentró luego la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1N de NaOH, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (2) (33 mg, 100%).

- 5 ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8,29 (d, J = 8,0, 1H), 7,58 (d, J = 5,4, 1H), 7,53 (d, J = 8,6, 1H), 7,27 (d, J = 9,7, 1H), 6,86 (d, J = 3,6, 1H), 6,69 (d, J = 9,0, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,71 (s, 4H), 2,89 (s, 2H), 2,63 (s, 4H), 2,25 (s, 3H)

MS (ESI) [M+H]⁺ = 414,2

Ejemplo 2: Compuesto (4) en la Tabla I

- 10 Se puso 4-cloro-3-nitrofenol (2,5 g, 14,4 mmoles, 1 eq.) en dimetilformamida (48 ml) con 4-(2-cloro-etil)piperidina (8 g, 43,2 mmoles, 3 eq.), Cs₂CO₃ (33 g, 100,8 mmoles, 7 eq.), y KI (5,3 g, 31,7 mmoles, 2,2 eq.). Se calentó la mezcla de reacción a 80°C y se agitó durante 20 horas. Se concentró luego la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 1% de NaOH, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 4-(2-(4-cloro-3-nitrofenoxi)etil)piperidina (2,3 g, 56%).

- 15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (s, 1H), 7,36 (d, J = 6,5, 1H), 7,04 (dd, J = 3,0, 8,9, 1H), 4,08 (t, J = 5,9, 2H), 2,73 (t, J = 5,9, 2H), 2,50 – 2,39 (m, 4H), 1,62 – 1,50 (m, 4H), 1,41 (dd, J = 5,8, 11,0, 2H).

- 20 Se pusieron 4-(2-(4-cloro-3-nitrofenoxi)etil)piperidina (2,3 g, 8,1 mmoles, 1 eq.) y cloruro de estaño (II) dihidratado (9,1 g, 40,4 mmoles, 5 eq.) en EtOH (81 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 60°C y se agitó durante 19 horas. Se concentró luego la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1N de NaOH, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-cloro-5-(2-piperidinoetoxi)anilina (1,9 g, 92%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,09 (d, J = 8,7, 1H), 6,32 (d, J = 2,7, 1H), 6,26 (dd, J = 2,8, 8,7, 1H), 4,00 (s, 2H), 2,73 (t, J = 6,1, 2H), 2,47 (d, J = 4,9, 4H), 1,60 (dd, J = 5,6, 11,1, 4H), 1,44 (d, J = 5,1, 2H).

- 25 Se puso 2-cloro-5-(2-piperidinoetoxi)anilina (705 mg, 3,9 mmoles, 1 eq.) en una mezcla de acetona (653 µl) y agua (852 µl) en presencia de K₂CO₃ (1,1 g, 7,8 mmoles, 2 eq.). Se añadió luego cloruro de (E)-2-metil-3-fenilacrilóilo (705 mg, 3,9 mmoles, 1 eq.) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar (E)-N-(2-cloro-5-(2-piperidin-1-il)etoxi)fenil)-2-metil-3-fenilacrilamida (500 mg, 66%).

- 30 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (d, J = 2,6, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,36 (s, 4H), 7,33 – 7,26 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,8, 1H), 6,61 (d, J = 8,8, 1H), 4,09 (t, J = 5,9, 2H), 2,74 (t, J = 5,9, 2H), 2,47 (s, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,57 (d, J = 5,1, 4H), 1,41 (s, 2H).

MS (ESI) [M+H]⁺ = 399,2

- 35 Se puso (E)-N-(2-cloro-5-(2-piperidin-1-il)etoxi)fenil)-2-metil-3-fenilacrilamida (100 mg, 0,2 mmoles, 1 eq.) en clorobenceno (500 µl), en presencia de tricloruro de aluminio (201 mg, 1,5 mmoles, 6 eq.). Se calentó la mezcla de reacción a 125°C y se agitó durante 2 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, se diluyó con una mezcla de agua y hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 8-cloro-3-metil-5-(2-(piperidin-1-il)etoxi)quinolin-2(1H)-ona (25 mg, 31%).

- 40 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,6, 1H), 6,58 (d, J = 8,8, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,63 (s, 4H), 2,15 (s, 3H), 1,66 (s, 4H), 1,52 – 1,44 (m, 2H).

- 45 Se puso 8-cloro-3-metil-5-(2-(piperidin-1-il)etoxi)quinolin-2(1H)-ona (160 mg, 0,5 mmoles, 1 eq.) en acetonitrilo (1,2 ml) en presencia de POCl₃ (233 µl, 2,5 mmoles, 5 eq.) y cloruro de trietilamonio (570 mg, 2,5 mmoles, 5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 3 horas. La mezcla se concentró luego a presión reducida y, después de añadir agua al residuo (5 ml), se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado resultante se lavó luego con agua y se filtró para dar 2,8-dicloro-3-metil-5-(2-(piperidin-1-il)etoxi)quinolina (170 mg, 100%).

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 10,60 – 10,31 (m, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,5, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,59 (s, 4H), 3,04 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,81 (s, 5H).

- 50 Una mezcla de reacción de 2,8-dicloro-5-(2-(piperidin-1-il)etoxi)quinolina (55 mg, 162 µmoles, 1 eq.), 2-amino-4-trifluorometilpiridina (29 mg, 178 µmoles, 1,1 eq.), Pd(OAc)₂ (1 mg, 2% molar), XantPhos (2 mg, 2% molar) y Cs₂CO₃ (148 mg, 2,8 eq.) en t-BuOH (650 µl) se calentó a 90°C y se agitó durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró luego a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (4) (50 mg, 66%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,78 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,1, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,4, 1H), 7,18 (d, J = 5,0, 1H), 6,65 (d, J = 8,4, 1H), 4,27 (t, J = 5,9, 2H), 2,94 (t, J = 5,8, 2H), 2,62 (s, 4H), 2,51 (s, 3H), 1,66 (s, 5H), 1,48 (s, 2H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 148,4, 132,2, 128,5, 113,3, 109,9, 103,7, 66,6, 57,6, 54,9, 25,7, 23,6, 17,3

5 MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 465,2$

Ejemplo 3: Compuesto (14) en la Tabla I

10 Se puso 4-cloro-3-nitrofenol (2,5 g, 14,4 mmoles, 1 eq.) en dimetilformamida (48 ml) con 4-(2-cloro-etil)piperidina (8 g, 43,2 mmoles, 3 eq.), Cs_2CO_3 (33 g, 100,8 mmoles, 7 eq.), KI (5,3 g, 31,7 mmoles, 2,2 eq.). Se calentó la mezcla de reacción a 80°C y se agitó durante 20 horas. Se concentró luego la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 1% de NaOH, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 4-(2-(4-cloro-3-nitrofenoxi)etil)piperidina (2,3 g, 56%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,38 (s, 1H), 7,36 (d, J = 6,5, 1H), 7,04 (dd, J = 3,0, 8,9, 1H), 4,08 (t, J = 5,9, 2H), 2,73 (t, J = 5,9, 2H), 2,50 – 2,39 (m, 4H), 1,62 – 1,50 (m, 4H), 1,41 (dd, J = 5,8, 11,0, 2H).

15 Se pusieron 4-(2-(4-cloro-3-nitrofenoxi)etil)piperidina (2,3 g, 8,1 mmoles, 1 eq.) y cloruro de estaño (II) dihidratado (9,1 g, 40,4 mmoles, 5 eq.) en EtOH (81 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 60°C y se agitó durante 19 horas. Se concentró luego la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1N de NaOH, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 2-cloro-5-(2-piperidinoetoxi)anilina (1,9 g, 92%).

20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,09 (d, J = 8,7, 1H), 6,32 (d, J = 2,7, 1H), 6,26 (dd, J = 2,8, 8,7, 1H), 4,00 (s, 2H), 2,73 (t, J = 6,1, 2H), 2,47 (d, J = 4,9, 4H), 1,60 (dd, J = 5,6, 11,1, 4H), 1,44 (d, J = 5,1, 2H).

25 Se puso 2-cloro-5-(2-piperidinoetoxi)anilina (500 mg, 1,9 mmoles, 1 eq.) en una mezcla de acetona (653 μl) y agua (852 μl) en presencia de K_2CO_3 (541 mg, 3,9 mmoles, 2 eq.). Se añadió luego cloruro de cinamoilo (326 mg, 1,9 mmoles, 1 eq.) a 0°C . La mezcla de reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar N-(2-cloro-5-(2-piperidin-1-il)etoxi)fenil)cinamamida (521 mg, 69%).

30 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,23 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, J = 15,5, 1H), 7,53 (d, J = 3,8, 2H), 7,40 – 7,32 (m, 3H), 7,22 (d, J = 8,9, 1H), 6,65 – 6,53 (m, 2H), 4,10 (t, J = 5,9, 2H), 2,75 (t, J = 5,9, 2H), 2,48 (s, 4H), 1,65 – 1,52 (m, 4H), 1,43 (d, J = 5,2, 2H).

35 Se puso N-(2-cloro-5-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)cinamamida (436 mg, 1,1 mmoles, 1 eq.) en clorobenceno (2,1 ml), en presencia de tricloruro de aluminio (906 mg, 1,5 mmoles, 6 eq.). Se calentó la mezcla de reacción a 125°C y se agitó durante 2 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, se diluyó con una mezcla de agua y hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 8-cloro-5-(2-piperidin-1-il)etoxi)quinolin-2(1H)-ona (225 mg, 67%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,20 (s, 1H), 8,04 (d, J = 9,6, 1H), 7,33 (d, J = 8,3, 1H), 6,51 (t, J = 8,4, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,46 (s, 4H), 1,54 (s, 4H), 1,39 (s, 2H).

40 Se puso 8-cloro-5-(2-piperidin-1-il)etoxi)quinolin-2(1H)-ona (275 mg, 0,9 mmoles, 1 eq.) en acetonitrilo (2,3 ml) en presencia de POCl_3 (418 μl , 4,5 mmoles, 5 eq.) y cloruro de trietilamonio (1 g, 4,5 mmoles, 5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 3 horas. Se concentró luego la mezcla a presión reducida y, después de añadir agua al residuo (5 ml), se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado resultante se lavó luego con agua y se filtró para dar 2,8-dicloro-5-(2-(piperidin-1-il)etoxi)quinolina (228 mg, 100%).

45 ^1H NMR (300 MHz, $d_6\text{-DMSO}$) δ 8,86 (d, J = 8,7, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,6, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,04 (s, 2H), 1,80 (s, 4H), 1,74 – 1,58 (m, 2H).

50 Una mezcla de reacción de 2,8-dicloro-5-(2-(piperidin-1-il)etoxi)quinolina (75 mg, 231 μmoles , 1 eq.), 4-(trifluorometoxi)anilina (34 μl , 178 μmoles , 1,1 eq.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1 mg, 2% molar), XantPhos (3 mg, 2% molar) y Cs_2CO_3 (210 mg, 2,8 eq.) en t-BuOH (924 μl) se calentó a 90°C y se agitó durante 20 horas. Se concentró luego la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 8-cloro-5-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)quinolin-2-amina (14) (63 mg, 59%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,32 (d, J = 9,0, 1H), 7,90 (d, J = 8,9, 2H), 7,58 (d, J = 8,4, 1H), 7,23 (d, J = 8,5, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,86 (d, J = 9,0, 1H), 6,59 (d, J = 8,5, 1H), 4,24 (t, J = 5,8, 2H), 2,90 (t, J = 5,8, 2H), 2,58 (s, 4H), 1,63 (s, 4H), 1,46 (s, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 153,4, 144,0, 138,6, 133,0, 129,5, 121,9, 120,3, 116,8, 111,4, 103,1, 66,6, 57,6, 54,9, 25,8, 23,6.

MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 466,1$

Ejemplo 4: Compuesto (23) en la Tabla I

Se puso 2-metoxi-5-nitrofenol (254 mg, 1,5 mmoles, 1 eq.) en dimetilformamida (3 ml) con hidrocloreto de 4-(2-cloroetil)morfolina (837 mg, 4,5 mmoles, 3 eq.), Cs_2CO_3 (3,4 g, 10,7 mmoles, 7 eq.), y KI (547 mg, 3,3 mmoles, 2,2 eq.). Se calentó la mezcla de reacción a 80°C y se agitó durante 20 horas. Se concentró luego la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 1% de NaOH, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 4-(2-(2-metoxi-5-nitrofenoxi)etil)morfolina (386 mg, 91%).

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7,92 (dd, J = 2,6, 9,0, 1H), 7,82 (d, J = 2,6, 1H), 7,10 (d, J = 9,0, 1H), 4,23 (t, J = 5,4, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,76 – 3,67 (m, 4H), 2,85 (t, J = 5,4, 2H), 2,67 – 2,59 (m, 4H).

Se pusieron 4-(2-(2-metoxi-5-nitrofenoxi)etil)morfolina (350 mg, 1,2 mmoles, 1 eq.) y cloruro de estaño (II) dihidratado (1,4 g, 6,20 mmoles, 5 eq.) en EtOH (12,3 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 60°C y se agitó durante 19 horas. Se concentró luego la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1N de NaOH, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 4-metoxi-3-(2-morfolinoetoxi)anilina (143 mg, 46%).

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 6,73 (d, J = 8,5, 1H), 6,43 (d, J = 2,5, 1H), 6,29 (dd, J = 2,5, 8,4, 1H), 4,06 (t, J = 5,6, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,70 – 3,67 (m, 4H), 2,75 (t, J = 5,6, 2H), 2,59 – 2,55 (m, 4H).

Una mezcla de reacción de 2,8-dicloroquinolina (101 mg, 0,5 mmoles, 1 eq.) y 4-metoxi-3-(2-morfolinoetoxi)anilina (143 mg, 0,55 mmoles, 1,1 eq.) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,3 mg, 2% molar), XantPhos (6 mg, 2% molar) y Cs_2CO_3 (465 mg, 2,8 eq.) en t-BuOH (2 ml) se calentó a 90°C y se agitó durante 20 horas. Se concentró luego la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo de resultante se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto (23) (44 mg, 21%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,06 (d, J = 1,9, 1H), 7,85 (d, J = 8,9, 1H), 7,70 (dd, J = 1,2, 7,6, 1H), 7,53 (dd, J = 1,0, 7,9, 1H), 7,18 (t, J = 7,8, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,93 (dd, J = 2,4, 8,6, 1H), 6,85 (dd, J = 2,9, 8,8, 2H), 4,29 (t, J = 6,1, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,78 – 3,68 (m, 4H), 2,88 (t, J = 6,1, 2H), 2,66 – 2,52 (m, 4H).

MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 414,1$.

Datos farmacológicos

Los compuestos de la invención han sido objeto de tests farmacológicos que han demostrado su relevancia como sustancias activas en terapia y en particular para prevención, inhibición o tratamiento del SIDA.

Ejemplo 5: Desarrollo de compuestos derivados de IDC16

Los inventores han demostrado que el compuesto IDC16 (BAKKOUR et al., citado arriba, 2007) interacciona funcionalmente con el complejo SF2/ASF y contribuye por tanto al bloqueo de la remodelación alternativa durante la replicación del HIV, conduciendo a la terminación de la producción de la proteína Tat.

Análogamente, se sabe que la familia de indoles policíclicos, a la cual pertenece el compuesto IDC16, exhiben las propiedades de los agentes de intercalación del DNA. Tales compuestos presentan por tanto un riesgo en términos de efectos secundarios indeseables.

Los inventores intentaron por tanto desarrollar nuevas moléculas que exhiban actividad comparable a IDC16, en términos de actividad inhibidora de la remodelación del HIV, pero sin exhibir las características de los agentes de intercalación del DNA.

En su hipótesis inicial, los inventores consideraron que los dos heterociclos polares en ambos extremos del compuesto IDC16 estaban asociados con su actividad y que los dos anillos intermedios eran menos importantes.

Basándose en esta hipótesis, los inventores consideraron que:

- el nitrógeno de la indolina y del anillo D de IDC16 podrían actuar como aceptores de enlaces de hidrógeno;
- el motivo 4-piridinona metilado en N podría preservarse en los análogos;
- la geometría heterocíclica plana no era óptima y podría ser acertado reemplazar los anillos D y C por otros motivos a fin de limitar las propiedades de intercalación del DNA.

5 **Ejemplo 6: Inhibición de la producción de HIV-1 en células mononucleares de sangre periférica infectadas (PBMCs)**

MATERIALES Y MÉTODOS

La primera determinación es la de la concentración de compuesto que exhibe los efectos secundarios mínimos en términos de viabilidad de las células y progresión del ciclo celular.

- 10 Dentro de este marco, las células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) de donantes sanos se aíslan por centrifugación en un gradiente de FICOLL. Las células se activan luego durante dos días a una densidad de $1,5 \times 10^6$ células/ml en medio RPMI plutamax complementado con 10% de suero de ternero fetal (FCS), 40 U/ml de IL2 y 5 µg/ml de PHA, en una incubadora a 37°C, con 5% de CO₂.

- 15 Se realiza un experimento estándar utilizando 96 placas para testar 30 moléculas por triplicado con inclusión de controles positivos y negativos, como sigue:

- 20 PBMCs activados con PHA/IL2 se lavan con RPMI que contiene 10% FCS y se resuspenden a razón de $1,5 \times 10^6$ células/ml en RPMI glutamax con 10% de FCS, 40 U/ml de IL2. Las células se siembran en 96 pocillos ($1,5 \times 10^5$ células/pocillo/100 µl). La infección viral se realiza con 1 ng de AdAM/pocillo. Se añaden a cada pocillo 100 µl de moléculas testadas a concentración de 20 µM (concentración final 10 µM). La producción de virus se determina por ensayos de inmunosorbente del antígeno p24 después de 3 y 6 días de infección (Kit Innogenetics). Típicamente, los PBMCs se preparan a partir de varios donantes sanos (alrededor de 11 donantes diferentes). Se establecieron luego curvas dosis-respuesta con compuestos seleccionados a fin de determinar el valor CI₅₀.

Protocolo para citotoxicidad:

- 25 Para evaluar la citotoxicidad de diferentes compuestos se utilizó el mismo protocolo indicado anteriormente para sembrar las células HOS-CD4⁺-CCR5⁺ o PBMCs en un volumen final de 50 µl, sin añadir el virus, y 50 µl de moléculas testadas. Después de una incubación durante 6 días a 37°C, se añaden 20 µl de la solución CellTiter 96 AqueousOne para determinar el número de células viables en los ensayos de proliferación y citotoxicidad (Promega). CellTiter96 AqueousOne es una solución de ensayo colorimétrico que tiene muchas ventajas comparada con los ensayos MTT y proporciona resultados satisfactorios.

- 30 Los autores de la invención han evaluado también el efecto de moléculas seleccionadas sobre la proliferación de CD4 y CD8 utilizando el tinte de rastreo de división éster de diacetato-succinimidil-carboxifluoresceína (CFSE) (Invitrogen).

Resultados:

- 35 La eficacia de los compuestos de la presente invención se mide por el ensayo de inmunosorbente unido a enzima específico para HIV, ELISA p24. La eficacia del fármaco se expresa como porcentaje de inhibición del antígeno p24 de HIV en este ensayo rápido y sensible. Se espera que los compuestos de la presente invención exhiban un valor CI₅₀ inferior a 100 µM *in vitro* cuando se enfrentan PBMCs de diferentes donantes con la cepa de HIV-1 adaM. De acuerdo con realizaciones particulares, se espera que los valores CI₅₀ sean menores que 10 µM, o incluso menores que cantidades 1 nanomolar a picomolar *in vitro*.

- 40 Entre los compuestos testados, pueden consignarse los resultados siguientes:

<i>Numero del compuesto testado</i>	<i>Actividad</i>
1	+
Sal cloruro de 1	++
2	+
Sal cloruro de 2	++
17	++
Sal cloruro de 17	++
4	++
Sal cloruro de 4	++

Como ejemplos de soportes farmacéuticamente aceptables, la composición puede incluir emulsiones, microemulsiones, emulsiones de aceite en agua, lípidos anhidros y emulsiones de agua en aceite u otros tipos de emulsiones.

5 La composición de inventiva puede incluir adicionalmente uno o más aditivos tales como diluyentes, excipientes, estabilizadores y conservantes. Tales aditivos son bien conocidos por los expertos en la técnica y se describen particularmente en "Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 6th Ed." (varios editores, 1989-1998, Marcel Dekker) y en "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems" (ANSEL *et al.*, 1994, WILLIAMS & WILKINS).

10 Los excipientes arriba mencionados se seleccionan de acuerdo con la forma de dosificación y el modo de administración deseado.

15 En este contexto, los mismos pueden estar presentes en cualquier forma farmacéutica que sea adecuada para administración enteral o parenteral, en asociación con excipientes apropiados, por ejemplo en forma de tabletas ordinarias o recubiertas, gelatina dura, cápsulas de envoltura blanda y otras cápsulas, supositorios, o formas que se pueden beber, tales como suspensiones, jarabes, o soluciones o suspensiones inyectables, en dosis que permiten la administración diaria de 0,1 a 1000 mg de sustancia activa.

20 Otro objeto adicional consiste en al menos un compuesto de las fórmulas (I), (A1), (A1'), (B1) y (B1') como se definen anteriormente, y los compuestos (1) a (27) y (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii) o (viii) como se definen arriba, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención para uso en un método para tratar, en un individuo, una enfermedad resultante de al menos una anomalía de remodelación, en donde dicha anomalía es SIDA.

Como se utiliza en la presente solicitud, el término "individuo" se refiere a un mamífero tal como un roedor, un gato, perro, primate o humano, siendo preferiblemente dicho individuo un humano.

25 Preferiblemente, los compuestos de inventiva tienen la capacidad de inhibir los procesos de remodelación del RNA pre-mensajero que son constitutivos o, más específicamente, dependientes de secuencias de regulación conocidas como un ESE (intensificador de remodelación exónico), ISE (intensificador de remodelación intrónico), ESS (silenciador de remodelación exónico) e ISS (silenciador de remodelación intrónico).

De manera particularmente preferida, los procesos de remodelación son constitutivos y/o dependientes de secuencias reguladoras ESE.

30 Preferiblemente, la presente invención se refiere a al menos un compuesto de fórmulas (I), (A1), (A1'), (B1) y (B1') como se definen arriba y los compuestos (1) a (27) y (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii) o (viii) como se definen arriba, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención, para uso en un método para tratar, en un individuo, el SIDA.

35 Por tanto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmulas (I), (A1), (A1'), (B1) y (B1') como se definen arriba y un compuesto (1) a (27) y (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii) y (viii) o una de sus sales aceptables para uso en la inhibición, la prevención o el tratamiento del SIDA.

40 Otro objeto de la invención se refiere a los compuestos reivindicados para uso en un método terapéutico para tratar un individuo por una enfermedad genética resultante de anomalías de remodelación, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmulas (I), (A1), (A1'), (B1) y (B1'), compuestos (1) a (27) y (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii) o (viii) como se ha definido arriba, o una de sus sales aceptables, en donde dicha enfermedad genética resultante de anomalías de remodelación es SIDA.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad que induce inhibición de la remodelación de los pre-mRNAs de interés. Los expertos en la técnica serán capaces de determinar dicha cantidad terapéuticamente eficaz basándose en su conocimiento general y en los métodos descritos en los ejemplos.

45 Los compuestos pueden administrarse por cualquier modo de administración tal como, por ejemplo, por ruta intramuscular, intravenosa u oral, etc.

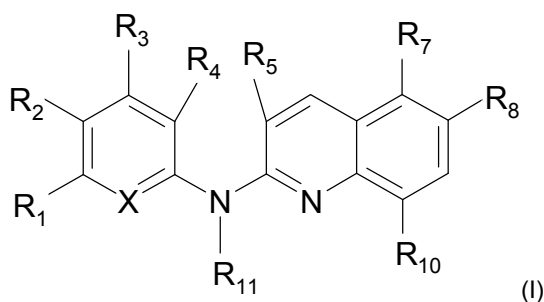
Los compuestos de la presente invención pueden, en casos apropiados, administrarse como profármacos, tales como ésteres, de los compuestos a los que se refiere la invención. "Profármaco" significa un compuesto que es convertible *in vivo* por medios metabólicos (v.g. por hidrólisis, reducción u oxidación) en un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, un profármaco éster de un compuesto de la presente invención puede convertirse por hidrólisis *in vivo* en la molécula parental. Ésteres adecuados de compuestos de la presente invención son por ejemplo acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metileno-bis-β-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-toluoiltartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinatos. Ejemplos de profármacos éster son los descritos por F.J. Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, 379. Como se utilizan en esta memoria, debe entenderse que las referencias a los compuestos de la presente invención incluyen también las formas de profármaco.

En una realización de acuerdo con la invención, dicha composición incluye adicionalmente un excipiente que hace posible formular los compuestos de inventiva de tal manera que dicha composición se proporciona en forma sólida o líquida para preparación y administración por ruta intravenosa.

15 Los compuestos de inventiva se administrarán preferiblemente por ruta intravenosa a una concentración de 80-100 mg/m². La concentración será elegida por los expertos en la técnica de acuerdo con el órgano o tejido a tratar, el estado de avance de la enfermedad y el modo de direccionamiento utilizado.

REIVINDICACIONES

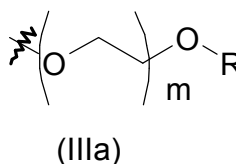
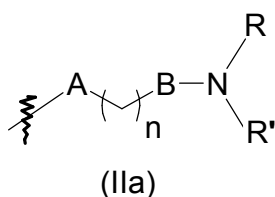
1. Un compuesto de fórmula (I)



5 en donde:

X es CR₀ o N, es decir forma junto con el anillo al cual pertenece respectivamente un grupo benceno o piridina,

R₀, R₁, R₂, R₃, R₄, R₇ y R₈ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre un grupo (C₁-C₅)alquilo, un grupo (C₃-C₆)cicloalquilo, un grupo (C₁-C₅)fluoroalquilo, un grupo (C₁-C₅)alcoxi, un grupo (C₁-C₅)fluoroalcoxi, un grupo -CN, un grupo -COOR_a, un grupo -NO₂, un grupo -NR_aR_b, un grupo -NR_a-SO₂-NR_aR_b, un grupo -NR_a-SO₂-R_a, un grupo -NR_a-C(=O)-R_a, un grupo -NR_a-C(=O)-NR_a-R_b, un grupo -SO₂-NR_aR_b, un grupo -SO₃H, un grupo -OH, un grupo -O-SO₂-OR_c, un grupo -O-P(=O)-(OR_c)(OR_d), un grupo -O-CH₂-COOR_c y puede ser adicionalmente un grupo seleccionado entre:



A es un enlace covalente, un átomo de oxígeno o NH,

15 B es un enlace covalente o NH,

n es 1, 2, 3, 4 ó 5,

m es 1, 2 ó 3,

R, R', R_a y R_b representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo (C₁-C₅)alquilo o un grupo (C₃-C₆)cicloalquilo,

20 R y R' pueden formar ulteriormente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S, estando dicho heterociclo sustituido opcionalmente con uno o más R,

R_c y R_d representan independientemente un átomo de hidrógeno, Li⁺, Na⁺, K⁺, N⁺(R_a)₄ o un grupo bencilo,

R₅ representa un átomo de hidrógeno, un grupo (C₁-C₅)alquilo o un grupo (C₃-C₆)cicloalquilo,

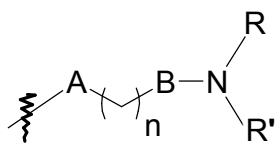
25 R₁₀ es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro, y

R₁₁ es un átomo de hidrógeno un grupo (C₁-C₄)alquilo,

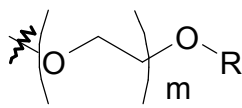
o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables,

con la condición de que al menos tres de R₅, R₇, R₈ y R₁₀ son diferentes de un átomo de hidrógeno, o alternativamente

30 con la condición de que uno de R₇ y R₈ es un grupo seleccionado entre



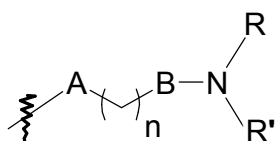
(IIa)



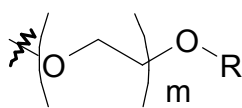
(IIIa)

, un grupo $-NR_a-SO_2-NR_bR_b$, un grupo $-NR_a-SO_2-R_a$, un grupo $-NR_a-C(=O)-R_a$ y un grupo $-NR_a-C(=O)-R_aR_b$, en donde R, R', A, B, R_a, R_b, n y m son como se define arriba, y el otro de R₇ y R₈ es un átomo de hidrógeno, o alternativamente

con la condición de que uno de R₀, R₁, R₂, R₃ y R₄ es un grupo seleccionado entre



(IIa)



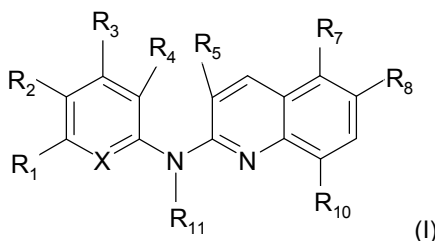
(IIIa)

5

un grupo $-NR_a-SO_2-NR_bR_b$, un grupo $-NR_a-SO_2-R_a$, un grupo $-NR_a-C(=O)-R_a$ y un grupo $-NR_a-C(=O)-NR_bR_b$ en donde R, R', A, B, R_a, R_b, n y m son como se define arriba,

para uso como en un método para prevención, inhibición o tratamiento del SIDA.

2. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

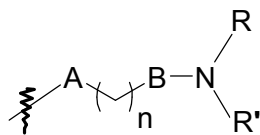
10

en donde:

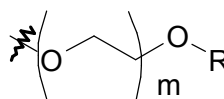
X es CR₀ o N, es decir forma junto con el anillo al cual pertenece respectivamente un grupo benceno o piridina,

R₀, R₁, R₂, R₃, R₄, R₇ y R₈ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo seleccionado entre un grupo (C₁-C₅)alquilo, un grupo (C₃-C₆)cicloalquilo, un grupo (C₁-C₅)fluoroalquilo, un grupo (C₁-C₅)alcoxi, un grupo (C₁-C₅)fluoroalcoxi, un grupo -CN, un grupo -COOR_a, un grupo -NO₂, un grupo -NR_aR_b, un grupo $-NR_a-SO_2-NR_bR_b$, un grupo $-NR_a-SO_2-R_a$, un grupo $-NR_a-C(=O)-R_a$, un grupo $-NR_a-C(=O)-NR_bR_b$, un grupo $-SO_2-NR_bR_b$, un grupo -SO₃H, un grupo -OH, un grupo -O-SO₂-OR_c, un grupo -O-P(=O)-(OR_c)(OR_d), un grupo -O-CH₂-COOR_c y puede ser adicionalmente un grupo seleccionado entre:

15



(IIa)



(IIIa)

20 A es un enlace covalente, un átomo de oxígeno o NH,

B es un enlace covalente o NH,

n es 1, 2, 3, 4 ó 5,

m es 1, 2 ó 3,

25 R, R', R_a y R_b representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo (C₁-C₅)alquilo o un grupo (C₃-C₆)cicloalquilo,

R y R' pueden formar ulteriormente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S, estando dicho heterociclo sustituido opcionalmente con uno o más R,

R_c y R_d representan independientemente un átomo de hidrógeno, Li⁺, Na⁺, K⁺, N⁺(R_a)₄ o un grupo bencilo,

5 R₅ representa un átomo de hidrógeno, un grupo (C₁-C₅)alquilo o un grupo (C₃-C₆)cicloalquilo,

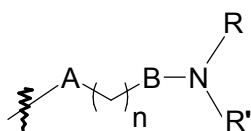
R₁₀ es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro, y

R₁₁ es un átomo de hidrógeno un grupo (C₁-C₄)alquilo,

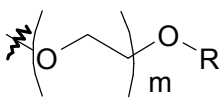
o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables,

10 con la condición de que al menos tres de R₅, R₇, R₈ y R₁₀ son diferentes de un átomo de hidrógeno, o alternativamente

con la condición de que uno de R₇ y R₈ es un grupo seleccionado entre



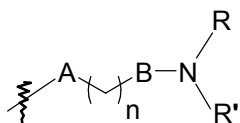
(IIa)



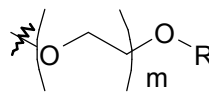
(IIIa)

, un grupo -NR_a-SO₂-NR_aR_b, un grupo -NR_a-SO₂-R_a, un grupo -NR_a-C(=O)-R_a y un grupo -NR_a-C(=O)-R_aR_b, en donde R, R', A, B, R_a, R_b, n y m son como se define arriba, y el otro de R₇ y R₈ es un átomo de hidrógeno, o alternativamente

15 con la condición de que uno de R₀, R₁, R₂, R₃ y R₄ es un grupo seleccionado entre



(IIa)

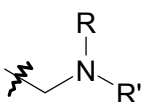


(IIIa)

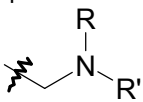
un grupo -NR_a-SO₂-NR_aR_b, un grupo -NR_a-SO₂-R_a, un grupo -NR_a-C(=O)-R_a y un grupo -NR_a-C(=O)-NR_aR_b en donde R, R', A, B, R_a, R_b, n y m son como se define arriba,

- y con la condición de que se excluyen los compuestos siguientes:

20 - un compuesto de fórmula (I) en donde cuando R₂ es -OH, entonces ni R₁ ni R₃

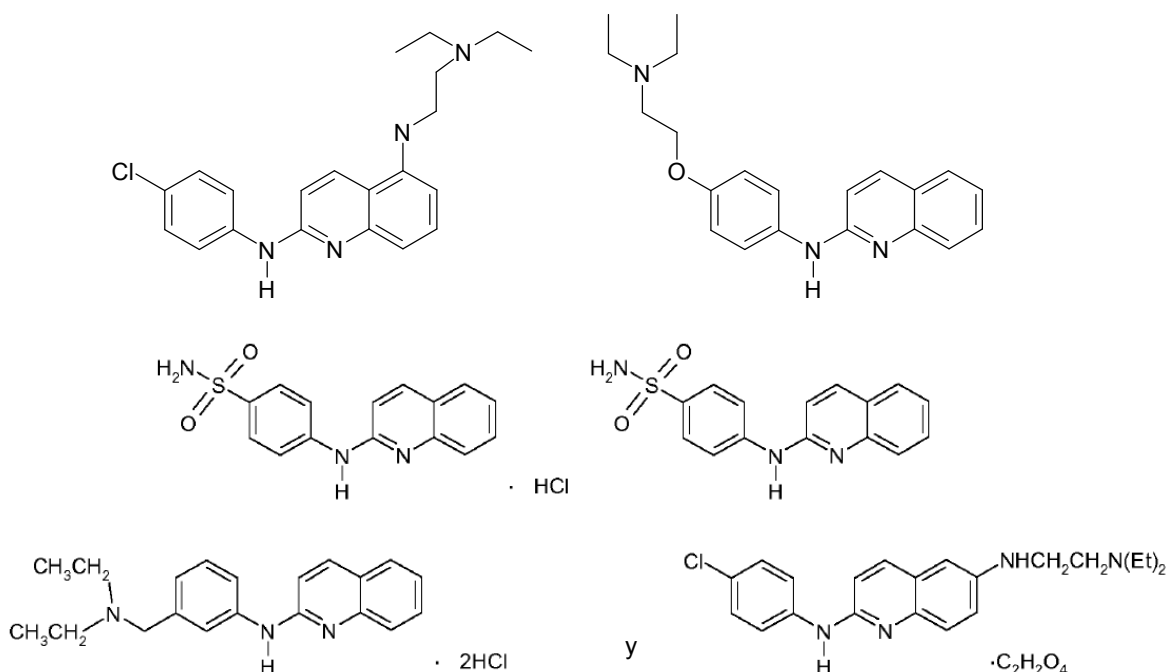
es un radical , en donde R y R' son como se define arriba,

- un compuesto de fórmula (I) en donde cuando R₈ es un grupo metoxi entonces ni R₁ ni R₃ es un

radical , en donde R y R' son como se define arriba,

25 - un compuesto de fórmula (I) en donde cuando R₈ es un grupo -NH-C(=O)-CH₃, entonces R₂ no es un grupo -N(CH₃)₂,

- y con la exclusión de los compuestos siguientes

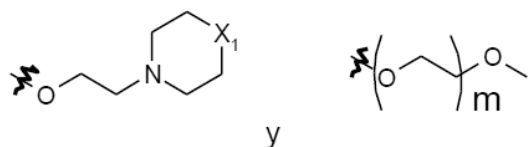


3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 2 en donde

X es CR₀ o N, es decir forma junto con el anillo al que pertenece respectivamente un grupo benceno o piridina,

5 R₀ y R₄ son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo NO₂, un grupo NH₂, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo -NH-SO₂-N(CH₃)₂, un grupo -NH-SO₂-CH₃, un grupo -NH-C(=O)-CH₃ o un grupo -NH-C(=O)-NR_aR_b,

R₁ y R₃ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo trifluorometilo, un átomo de cloro, un grupo metoxi, un grupo trifluorometoxi, o un grupo seleccionado entre:



10

X₁ es O, N(CH₃) o CH₂,

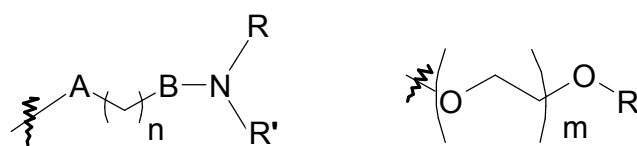
m es 1 ó 2,

15

R₂ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, un grupo NH₂, un grupo metoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo -O-CH₂-CH₂-OH, un grupo -NH-SO₂-N(CH₃)₂, un grupo -NH-SO₂-CH₃, un grupo -NH-C(=O)-CH₃ o un grupo -NH-C(=O)-NR_aR_b,

R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R₇ es un átomo de hidrógeno, un grupo NH₂, o cuando R₈ es un átomo de hidrógeno, R₇ puede ser adicionalmente un grupo seleccionado entre:



(IIa)

(IIIa)

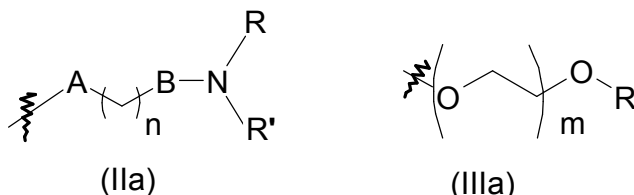
20

un grupo -NH-C(=O)-CH₃ y un grupo -NH-C(=O)-N(R_a)(R_b), un grupo -NH-SO₂-N(CH₃)₂, un grupo -NH-SO₂-CH₃,

n es 1, 2 ó 3,

A, B, R, R', R_a y R_b son como se define en la reivindicación 2,

R₈ es un átomo de hidrógeno, un grupo NH₂ o cuando R₇ es un átomo de hidrógeno, R₈ puede ser adicionalmente un grupo seleccionado entre



5

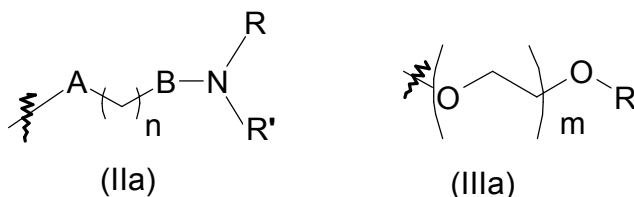
R₁₀ es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro, y

R₁₁ es un átomo de hidrógeno o un grupo (C₁-C₄)alquilo,

o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables,

10 con la condición de que al menos tres de R₅, R₇, R₈ y R₁₀ son diferentes de un átomo de hidrógeno, o alternativamente

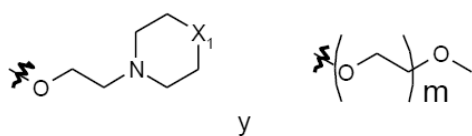
con la condición de que uno de R₇ y R₈ es un grupo seleccionado entre:



y el otro de R₇ y R₈ es un átomo de hidrógeno, pudiendo ser R₇ adicionalmente un grupo -NH-SO₂-N(CH₃)₂, un grupo

15 -NH-SO₂-CH₃, un grupo -NH-C(=O)-CH₃ o un grupo -NH-C(=O)-NR_aR_b cuando R₈ es un átomo de hidrógeno, en donde R, R', A, B, R_a, R_b, n y m son como se define arriba, o alternativamente

con la condición de que R₁ o R₃ es un grupo seleccionado entre:

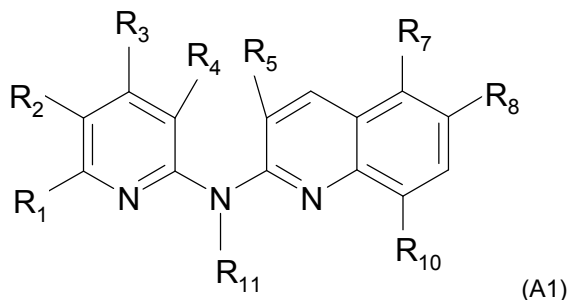


en donde X₁ y m son como se define arriba,

o alternativamente

20 con la condición de que R₀, R₂ o R₄ es un grupo seleccionado entre un grupo -NH-SO₂-N(CH₃)₂, un grupo -NH-SO₂-CH₃, un grupo -NH-C(=O)-CH₃ y un grupo -NH-C(=O)-NR_aR_b en donde R_a y R_b son como se define arriba,

4.- Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 2



en donde

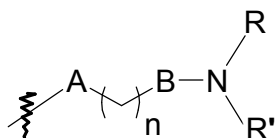
R₁ y R₃ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo trifluorometilo,

R₂ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, un grupo NH₂, un grupo NH-SO₂-N(CH₃)₂, un grupo -NH-SO₂-CH₃, un grupo -NH-C(=O)-CH₃ o un grupo -NH-C(=O)-NR_aR_b,

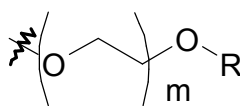
5 R₄ es un átomo de hidrógeno, un grupo NO₂, un grupo NH₂, un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo -NH-SO₂-N(CH₃)₂, un grupo -NH-SO₂-CH₃, un grupo -NH-C(=O)-CH₃ o un grupo -NH-C(=O)-NR_aR_b,

R₅ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R₇ es un átomo de hidrógeno, un grupo NH₂, o cuando R₈ es un átomo de hidrógeno, R₇ es un grupo seleccionado entre:



(IIa)



(IIIa)

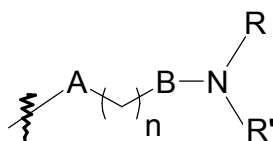
10 un grupo -NH-C(=O)-CH₃ y un grupo -NH-C(=O)-NR_aR_b,

n es 1, 2 ó 3,

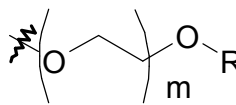
m es 1 ó 2,

A, B, R, R', R_a y R_b son como se define arriba en la reivindicación 2,

15 R₈ es un átomo de hidrógeno, un grupo NH₂, o cuando R₇ es un átomo de hidrógeno, R₈ puede ser adicionalmente un grupo seleccionado entre:



(IIa)



(IIIa)

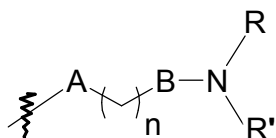
R₁₀ es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro, y

R₁₁ es como se define en la reivindicación 2 y es ventajosamente un átomo de hidrógeno,

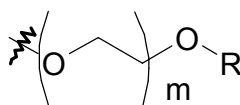
o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables,

20 con la condición de que al menos tres de R₅, R₇, R₈, y R₁₀ son diferentes de un átomo de hidrógeno, o alternativamente

con la condición de que uno de R₇ y R₈ es un grupo seleccionado entre:



(IIa)

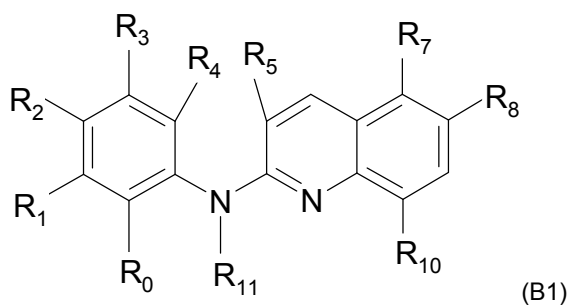


(IIIa)

25 , y el otro de R₇ y R₈ es un átomo de hidrógeno, pudiendo ser adicionalmente R₇ un grupo -NH-SO₂-N(CH₃)₂, un grupo -NH-SO₂-CH₃, un grupo -NH-C(=O)-CH₃ o un grupo -NH-C(=O)-NR_aR_b cuando R₈ es un átomo de hidrógeno en donde R, R', A, B, R_a, R_b, n y m son como se define arriba, o alternativamente

con la condición de que R₂ o R₄ es un grupo seleccionado entre un grupo -NH-SO₂-N(CH₃)₂, un grupo -NH-SO₂-CH₃, un grupo -NH-C(=O)-CH₃ y un grupo -NH-C(=O)-NR_aR_b en donde R_a y R_b son como se define arriba.

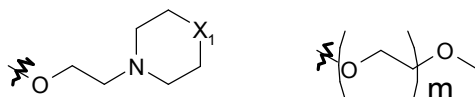
5. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 2



en donde:

5 R_0 y R_4 son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo NO_2 , un grupo NH_2 , un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, un grupo $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, un grupo $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ o un grupo $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_a\text{R}_b$,

R_1 y R_3 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo metoxi, un grupo trifluorometoxi, o un grupo seleccionado entre:



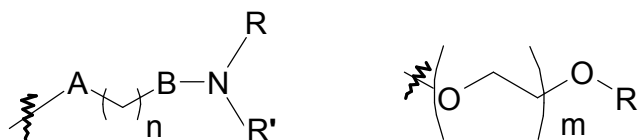
X_1 es O, $\text{N}(\text{CH}_3)$ o CH_2 ,

10 m es 1 ó 2,

R_2 es un átomo de hidrógeno, un grupo metoxi, un grupo trifluorometoxi, o un grupo $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$,

R_5 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R_7 es un átomo de hidrógeno, un grupo NH_2 , o cuando R_8 es un átomo de hidrógeno, R_7 es un grupo seleccionado entre:



(IIa)

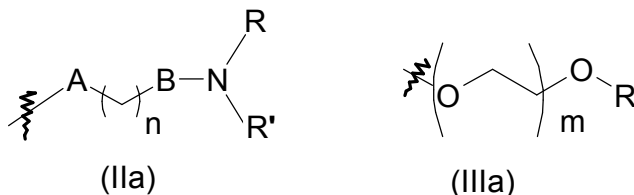
(IIIa)

15 R_8 es un átomo de hidrógeno, un grupo NH_2 , o cuando R_7 es un átomo de hidrógeno, R_8 es un grupo seleccionado entre: un grupo $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, un grupo $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, un grupo $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ y un grupo $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_a\text{R}_b$,

n es 1, 2 ó 3,

A, B, R, R', R_a y R_b son como se define en la reivindicación 2,

20 R_{10} es un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, y R_{11} es como se define en la reivindicación 2 y es ventajosamente un átomo de hidrógeno, o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables,



(IIa)

(IIIa)

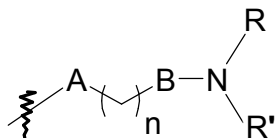
R_{10} es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro, y

R_{11} es como se define en la reivindicación 2 y es ventajosamente un átomo de hidrógeno,

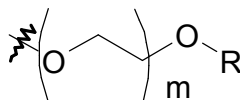
o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables,

con la condición de que al menos tres de R₅, R₇, R₈ y R₁₀ son diferentes de un átomo de hidrógeno, o alternativamente

con la condición de que uno de R₇ y R₈ es un grupo seleccionado entre:



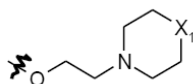
(IIa)



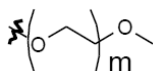
(IIIa)

- 5 , y el otro de R₇ y R₈ es un átomo de hidrógeno, pudiendo ser R₇ adicionalmente un grupo -NH-SO₂-N(CH₃)₂, un grupo -NH-SO₂-CH₃, un grupo -NH-C(=O)-CH₃ o un grupo -NH-C(=O)-NR_aR_b, cuando R₈ es un átomo de hidrógeno en donde R, R', A, B, R_a, R_b, n y m son como se define arriba, o alternativamente

con la condición de que R₁ o R₃ es un grupo seleccionado entre:



y



, en donde X₁ y m son como se define arriba, o alternativamente

- 10 con la condición de que R₀, R₂ o R₄ es un grupo seleccionado entre un grupo -NH-SO₂-N(CH₃)₂, un grupo -NH-SO₂-CH₃, un grupo -NH-C(=O)-CH₃ y un grupo -NH-C(=O)-NR_aR_b en donde R_a y R_b son como se define arriba,

6. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 2

en donde

X es N,

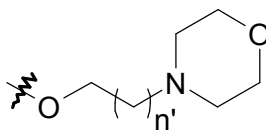
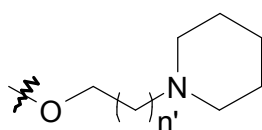
- 15 R₁, R₂, R₈ y R₁₁ son un átomo de hidrógeno,

R₃ es un grupo metilo o un grupo trifluorometilo,

R₄ es un átomo de hidrógeno o un grupo NH₂,

R₅ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

- 20 R₇ es un átomo de hidrógeno, un grupo NH₂, o cuando R₈ es un átomo de hidrógeno, R₇ puede ser adicionalmente un grupo seleccionado entre:



y un grupo -NH-SO₂-N(CH₃)₂,

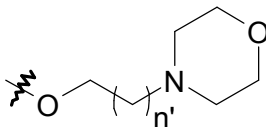
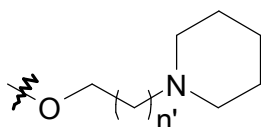
n' es 0, 1, ó 2 y más preferiblemente 1, y

R₁₀ es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro,

o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables,

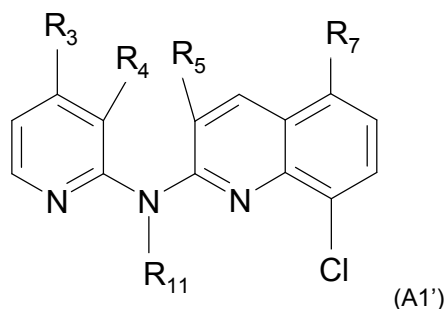
- 25 con la condición de que al menos tres de R₅, R₇, R₈ y R₁₀ son diferentes de un átomo de hidrógeno, o alternativamente

con la condición de que R₇ es un grupo seleccionado entre:



y un grupo -NH-SO₂-N(CH₃)₂

en donde n' es como se define arriba.



7. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación

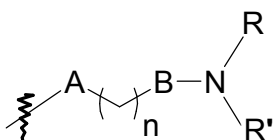
en donde:

R₃ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo trifluorometilo, y es ventajosamente un grupo metilo o un grupo trifluorometilo,

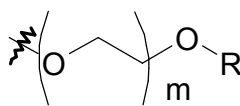
5 R₄ es un átomo de hidrógeno, un grupo NO₂, un grupo NH₂, un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo -NH-SO₂-N(CH₃)₂, un grupo -NH-SO₂-CH₃, un grupo -NH-C(=O)-CH₃ o un grupo -NH-C(=O)-NR_aR_b, y es ventajosamente un átomo de hidrógeno o un grupo NH₂,

R₅ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R₇ es un átomo de hidrógeno, un grupo NH₂, o grupo seleccionado entre:

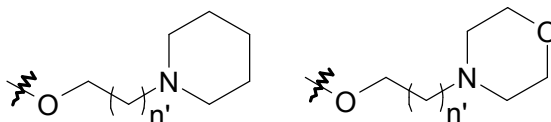


(IIa)



(IIIa)

10 , un grupo -NH-SO₂-N(CH₃)₂, un grupo -NH-SO₂-CH₃, un grupo -NH-C(=O)-CH₃ y un grupo -NH-C(=O)-NR_aR_b, y es ventajosamente un grupo -N-SO₂-N(CH₃)₂, un grupo NH₂ o un grupo seleccionado entre:



n es 1, 2 ó 3, y es ventajosamente 2,

15 n' es 0, 1 ó 2 y es ventajosamente 1,

m es 1 ó 2,

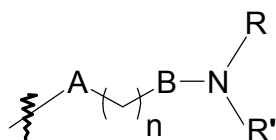
A, B, R, R', R_a y R_b son como se define en la reivindicación 2, y

R₁₁ es como se define en la reivindicación 2 y es ventajosamente un átomo de hidrógeno,

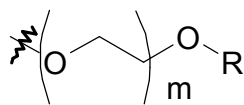
o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables,

20 con la condición de que R₅ y R₇ no son átomo de hidrógeno, o alternativamente,

con la condición de que R₅ es un átomo de hidrógeno y R₇ se selecciona entre



(IIa)



(IIIa)

, un grupo -NH-SO₂-N(CH₃)₂, un grupo -NH-SO₂-CH₃, un grupo -NH-C(=O)-CH₃ y un grupo -NH-C(=O)-NR_aR_b en donde R, R', A, B, R_a, R_b, n y m son como se define arriba, o alternativamente

con la condición de que R₇ es un átomo de hidrógeno y R₄ se selecciona entre un grupo -NH-SO₂-N(CH₃)₂, grupo -NH-SO₂-CH₃, un grupo -NH-C(=O)-CH₃ y un grupo -NH-C(=O)-NR_aR_b en donde R_a y R_b son como se define arriba.

8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 2

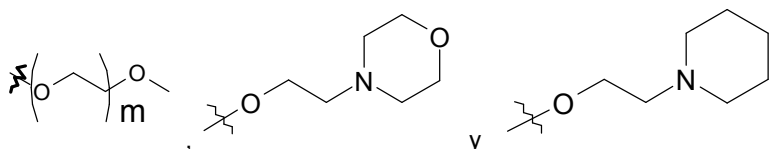
en donde

5 X es CR₀,

R₀, R₁, R₄, R₈, y R₁₁ son independientemente un átomo de hidrógeno,

R₂ es un grupo metoxi, un grupo trifluorometoxi o un grupo -O-CH₂-CH₂-OH,

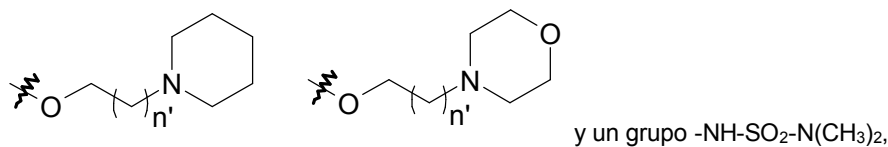
R₃ es un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, o un grupo seleccionado entre:



10 m es 1 ó 2 y más preferiblemente 2,

R₅ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R₇ es un átomo de hidrógeno, un grupo NH₂, o cuando R₈ es un átomo de hidrógeno, R₇ puede ser adicionalmente un grupo seleccionado entre:



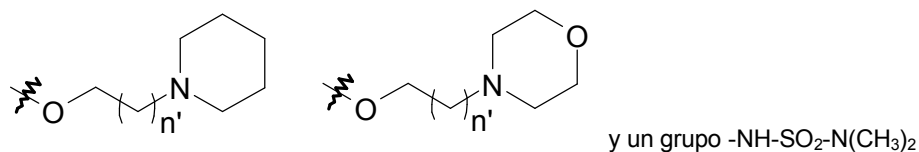
15 n' es 0, 1 ó 2, y más preferiblemente 1, y

R₁₀ es un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro,

o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables,

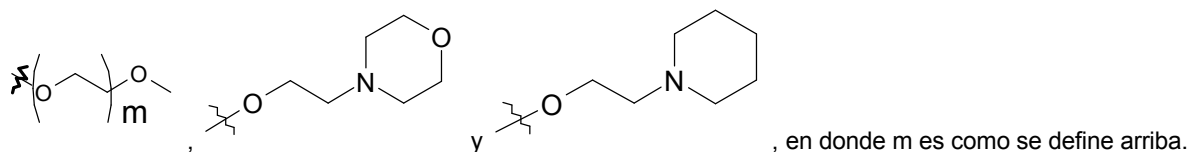
con la condición de que al menos tres de R₅, R₇, R₈ y R₁₀ son diferentes de un átomo de hidrógeno, o alternativamente

20 con la condición de que R₇ es un grupo seleccionado entre:

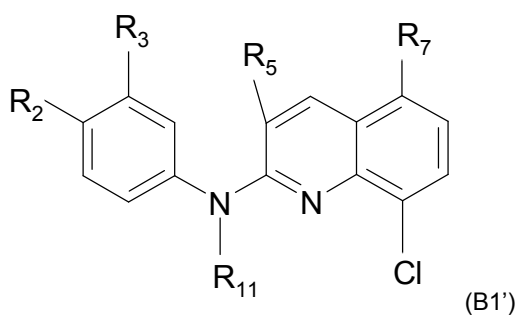


en donde n' es como se define arriba, o alternativamente

con la condición de que R₃ es un grupo seleccionado entre:



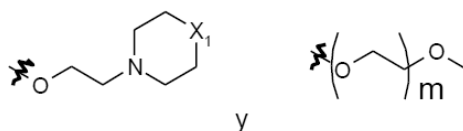
25 9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 2



en donde:

R₂ es un átomo de hidrógeno, un grupo metoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo -O-CH₂-CH₂-OH, y es ventajosamente un grupo metoxi, un grupo trifluorometoxi, o un grupo -O-CH₂-CH₂-OH,

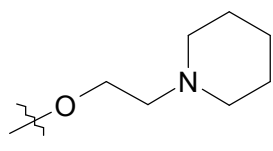
- 5 R₃ es un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo metoxi, un grupo trifluorometoxi, o un grupo seleccionado entre:



y es ventajosamente un átomo de cloro,

un átomo de hidrógeno, un grupo -O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₃, o

10

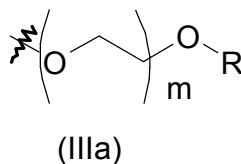
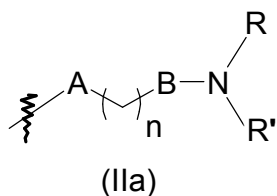


X₁ es O, N(CH₃) o CH₂ y es ventajosamente O o CH₂,

m es 1 ó 2 y es ventajosamente 2,

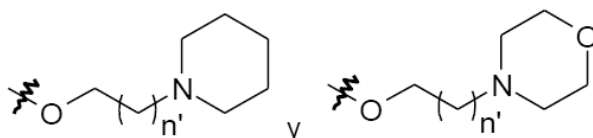
R₅ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

- 15 R₇ es un átomo de hidrógeno, un grupo NH₂, o cuando R₈ es un átomo de hidrógeno, R₇ es un grupo seleccionado entre:



, un grupo -NH-SO₂-N(CH₃)₂,

un grupo -NH-SO₂-CH₃, un grupo -NH-C(=O)-CH₃ y un grupo -NH-C(=O)-NR_aR_b y es ventajosamente un átomo de hidrógeno, un grupo NH₂, un grupo NH-SO₂-N(CH₃)₂, o un grupo



seleccionado entre

n' es 0, 1, ó 2, y más preferiblemente 1,

n es 1, 2 ó 3, y es ventajosamente 2,

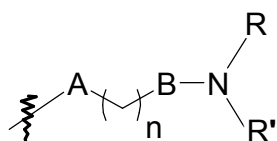
R, R', A, B, R_a y R_b son como se define en la reivindicación 2, y

R₁₁ es como se define en la reivindicación 2 y es ventajosamente un átomo de hidrógeno,

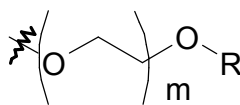
5 o una cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables,

con la condición de que R₅ y R₇ no son un átomo de hidrógeno, o alternativamente

con la condición de que R₅ es un átomo de hidrógeno y R₇ es un grupo seleccionado entre:



(IIa)

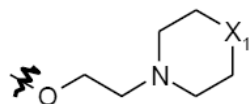


(IIIa)

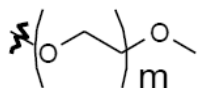
un grupo -NH-SO₂-N(CH₃)₂, un grupo -NH-SO₂-CH₃, un grupo -NH-C(=O)-CH₃ y un grupo -NH-C(=O)-NR_aR_b en donde R, R', A, B, R_a, R_b, n y m son como se define arriba, o alternativamente

10

con la condición de que R₇ es un átomo de hidrógeno y R₃ es un grupo seleccionado entre:



y



en donde X₁ y n son como se define arriba.

10.- Un compuesto seleccionado entre

- (1) 8-cloro-5-(2-morfolinoetoxi)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)quinolin-2-amina
- 15 - (2) N2-(8-cloro-5-(2-morfolinoetoxi)quinolin-2-il)-4-metilpiridin-2,3-diamina
- (3) 8-cloro-5-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)quinolin-2-amina
- (4) 8-cloro-3-metil-5-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)quinolin-2-amina
- (5) N2-(8-cloro-3-metil-5-(2-(piperidin-1-il)etoxi)quinolin-2-il)-4-metilpiridin-2,3-di-amina
- (6) N,N-dimetil-N'-[2-[(4-trifluorometilpiridin-2-il)amino]-8-cloro-5-quinolinil]sulfamida
- 20 - (7) N,N-dimetil-N'-[2-[(4-trifluorometilpiridin-2-il)amino]-3-metil-5-quinolinil]sulfamida
- (8) 8-cloro-3-metil-N2-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)quinolina-2,5-diamina
- (9) N,N-dimetil-N'-[2-[(4-trifluorometil-piridin-2-il)amino]-8-cloro-3-metil-5-quinolinil]- sulfamida
- (10) N'-[2-[(3-amino-4-metilpiridin-2-il)amino]-8-cloro-5-quinolinil]-N,N-dimetil-sulfamida
- (11) N'-[2-[(3-amino-4-metilpiridin-2-il)amino]-8-cloro-3-metil-5-quinolinil]-N,N-dimetil-sulfamida
- 25 - (12) N2-(3-amino-4-metilpiridin-2-il)-8-cloro-3-metilquinolina-2,5-diamina
- (13) N'-[2-[(3-amino-4-metilpiridin-2-il)amino]-3-metil-5-quinolinil]-N,N-dimetil-sulfamida
- (14) 8-cloro-5-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-2-amina
- (15) 8-cloro-3-metil-5-(2-(piperidin-1-il)etoxi)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-2-amina
- (16) 8-cloro-N-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-5-(2-(piperidin-1-il)etoxi)quinolin-2-amina
- 30 - (17) 8-cloro-N-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(2-morfolinoetoxi)quinolin-2-amina
- (18) 8-cloro-N2-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-metilquinolina-2,5-diamina

- (19) N'-[2-[(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)amino]-3-metil-5-quinolinil]-N,N-dimetil-sulfamida
 - (20) N'-[2-[(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)amino]-8-cloro-5-quinolinil]-N,N-dimetil-sulfamida
 - (21) N'-[2-[(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)amino]-8-cloro-3-metil-5-quinolinil]-N,N-di-metilsulfamida
 - (22) 2-(4-((8-cloroquinolin-2-il)amino)fenoxi)etanol
- 5
- (23) 8-cloro-N-(4-metoxi-3-(2-morfolinoetoxi)fenil)quinolin-2-amina
 - (24) 8-cloro-N-(4-metoxi-3-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)fenil)quinolin-2-amina
 - (25) 8-cloro-N-(4-metoxi-3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)quinolin-2-amina
 - (26) N-[3-metil-2-[(4-trifluorometilpiridin-2-il)amino]-5-quinolinil]metanosulfonamida
 - (27) N-[2-[(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)amino]-3-metil-5-quinolinil]-metanosulfonamida
- 10
- y sus sales farmacéuticamente aceptables tales como hidrobromuro, tartrato, citrato, trifluoroacetato, ascorbato, hidrocloreuro, triflato, maleato, mesilato, formiato, acetato y fumarato.
11. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10.
- 12 Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, para uso como medicamento.
- 15
13. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, para uso en un método para prevención, inhibición o tratamiento del SIDA.