

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 352**

51 Int. Cl.:

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 209/46 (2006.01)

A61K 31/4035 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.07.2015 PCT/IB2015/055489**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.01.2016 WO16012930**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2015 E 15741368 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018 EP 3172200**

54 Título: **Derivados de isoindolina útiles como agentes antivirales**

30 Prioridad:

22.07.2014 US 201462027359 P

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

08.03.2019

73 Titular/es:

**VIIV HEALTHCARE UK LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**JOHNS, BRIAN ALVIN;
VELTHUISEN, EMILE JOHANN y
WEATHERHEAD, JASON GORDON**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 703 352 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

Derivados de isoindolina útiles como agentes antivirales

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos de isoindolinona sustituida, a composiciones farmacéuticas y a dichos compuestos y composiciones para su uso para: (i) inhibir la replicación del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en un sujeto infectado con VIH o (ii) tratar a un sujeto infectado con VIH mediante la administración de estos compuestos.

Antecedentes de la invención

10 El virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) lleva a contraer la enfermedad de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El número de casos de VIH continúa elevándose y actualmente más de veinticinco millones de individuos en todo el mundo padecen del virus. En la actualidad, la supresión a largo plazo de la replicación viral con fármacos anti-retrovirales es la única opción para el tratamiento de la infección por VIH-1. De hecho, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos ha aprobado veinticinco fármacos de seis clases diferentes de inhibidores, que según se ha demostrado aumentan en gran medida la supervivencia y la calidad de vida del
15 paciente. Sin embargo, siguen necesitándose otras terapias debido a las interacciones no deseadas entre un fármaco y otro; las interacciones entre fármaco y alimento; la ausencia de observancia de la terapia; y la resistencia al fármaco debido a la mutación de la diana enzimática.

20 Actualmente, casi todos los pacientes VIH positivos se tratan con regímenes terapéuticos de combinaciones de fármacos anti-retrovirales, que es lo que se conoce como terapia anti-retroviral de gran actividad ("HAART"). Sin embargo, las terapias HAART suelen ser complejas ya que debe administrarse una combinación de diferentes fármacos diariamente al paciente para evitar la rápida aparición de variantes de VIH-1 resistentes a los fármacos. A pesar del impacto positivo de las HAART en la supervivencia de los pacientes, aún puede tener lugar una resistencia a los fármacos. La aparición de aislados de VIH-1 resistentes a múltiples fármacos tiene serias consecuencias clínicas y ha de eliminarse con un nuevo régimen de fármacos, que es lo que se conoce como terapia de rescate.

25 Las directrices actuales recomiendan que la terapia de rescate incluya cuando menos dos y, preferentemente, tres fármacos completamente activos. Normalmente, las terapias de primera línea combinan de tres a cuatro fármacos dirigidos a las enzimas virales de transcriptasa inversa y proteasa. Una opción para la terapia de rescate es administrar diferentes combinaciones de fármacos a partir de la misma clase mecánica que permanezcan activos contra los aislados resistentes. Sin embargo, las opciones para este enfoque con frecuencia son limitadas, ya que
30 las mutaciones resistentes a menudo confieren una amplia resistencia cruzada a diferentes fármacos de la misma clase. Recientemente, se han hecho disponibles estrategias terapéuticas alternativas con el desarrollo de los inhibidores de fusión, entrada y de integrasa. Sin embargo, ya se ha notificado la resistencia a las tres nuevas clases de fármacos tanto en el laboratorio como en los pacientes. Por consiguiente, el éxito sostenido del tratamiento de los pacientes infectados con VIH-1 con fármacos anti-retrovirales requerirá del desarrollo continuo de fármacos nuevos
35 y mejorados con nuevas dianas y mecanismos de acción.

40 Por ejemplo, durante la última década, se ha notificado inhibidores del VIH dirigidos a la interacción de proteína-proteína entre la integrasa del HIV-1 y el factor de crecimiento derivado del epitelio del cristalino/p75 ("LEDGF"). El LEDGF es un co-factor de transcripción celular de la integrasa del VIH-1 de que promueve la integración viral del ADNc viral transcrito inversamente en el genoma de la célula hospedadora, anclando el complejo de pre-integración a la cromatina. Dado su papel crucial en las primeras etapas de replicación del VIH, la integración entre el LEDGF y la integrasa representa otra atractiva diana para la terapia de VIH con fármacos.

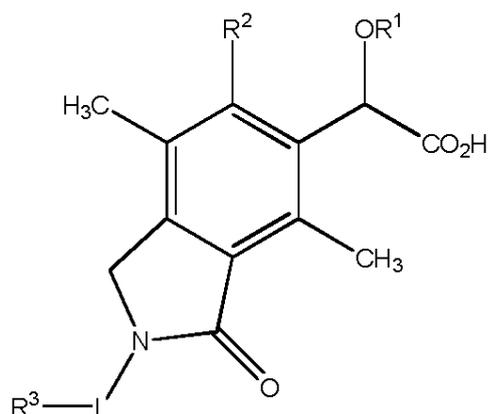
La patente internacional WO2013/016441 describe inhibidores de oxoisoindolina sulfonamida integrasa y su uso en la inhibición de la actividad de VIH.

45 La patente internacional WO2009/026248 describe hidrazidas que contiene catecol, amidas y análogos de ftalhidrazinda como inhibidores de integrasa retroviral.

Demeulemeester y col., Expert Opinion on Therapeutic Patents, Vol. 24, No. 6, 1 junio 2014, 609-632 describe EDGIN, inhibidores de sitio no catalíticos de la integrasa del HIV-1,

Sumario de la invención

Brevemente, en un aspecto, la presente invención desvela compuestos de la Fórmula I:



Fórmula I

en la que:

R¹ es alquilo C₁₋₆;

5 R² es arilo C₅₋₁₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo (C₃₋₇), heterociclo (C₂₋₉) y heteroarilo (C₂₋₉), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆ o alquileno C₁₋₆ o heteroalquileno C₁₋₆, en el que dicho alquileno C₁₋₆ o heteroalquileno C₁₋₆ está unido a los átomos de carbono adyacentes en dicho arilo C₅₋₁₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo (C₃₋₇), heterociclo (C₂₋₉) o heteroarilo (C₂₋₉) para formar un anillo y en el que cada heterociclo, heteroarilo, heteroalquilo y heteroalquileno comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados entre S, N u O;

10 L es un enlace o alquileno C₁₋₃;

R³ es H, alquilo C₁₋₆, arilo C₅₋₁₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo (C₃₋₇), heterociclo (C₂₋₉) y heteroarilo (C₂₋₉), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₆ y en el que cada heterociclo y heteroarilo comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados entre S, N u O;

15 En otro aspecto, la presente invención desvela sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I.

En otro aspecto, la presente invención desvela composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En otro aspecto, la presente invención desvela una composición que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una infección viral en un paciente mediada al menos en parte por un virus de la familia de virus de *retrovirus*. En algunas realizaciones, la infección viral está medida por virus VIH.

25 En otro aspecto, una realización en particular de la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un sujeto infectado con VIH.

30 En otro aspecto más, una realización en particular de la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la inhibición de la progresión de infección VIH en un sujeto que está en riesgo de infección con VIH. Tanto estas como otras realizaciones se describen además en el texto que sigue.

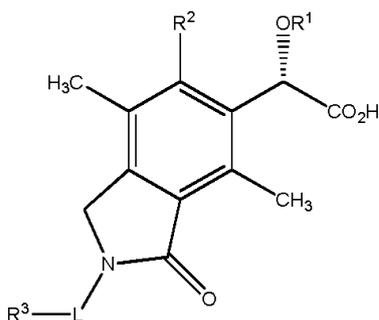
Descripción detallada de la invención

Preferentemente R¹ es t-butilo.

35 Preferentemente R² es fenilo opcionalmente sustituido o ciclohexenilo. Lo más preferentemente, R² es fenilo opcionalmente sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre flúor, metilo o -CH₂CH₂CH₂O- o -NHCH₂CH₂O-, en el que dicho -CH₂CH₂CH₂O- o -NHCH₂CH₂O- está unido a los átomos de carbono adyacentes en dicho fenilo para formar un anillo bicíclico.

Preferentemente R³ es fenilo.

Preferentemente, la estereoquímica sobre el átomo de carbono al que está unido OR¹ es como se ilustra a continuación:



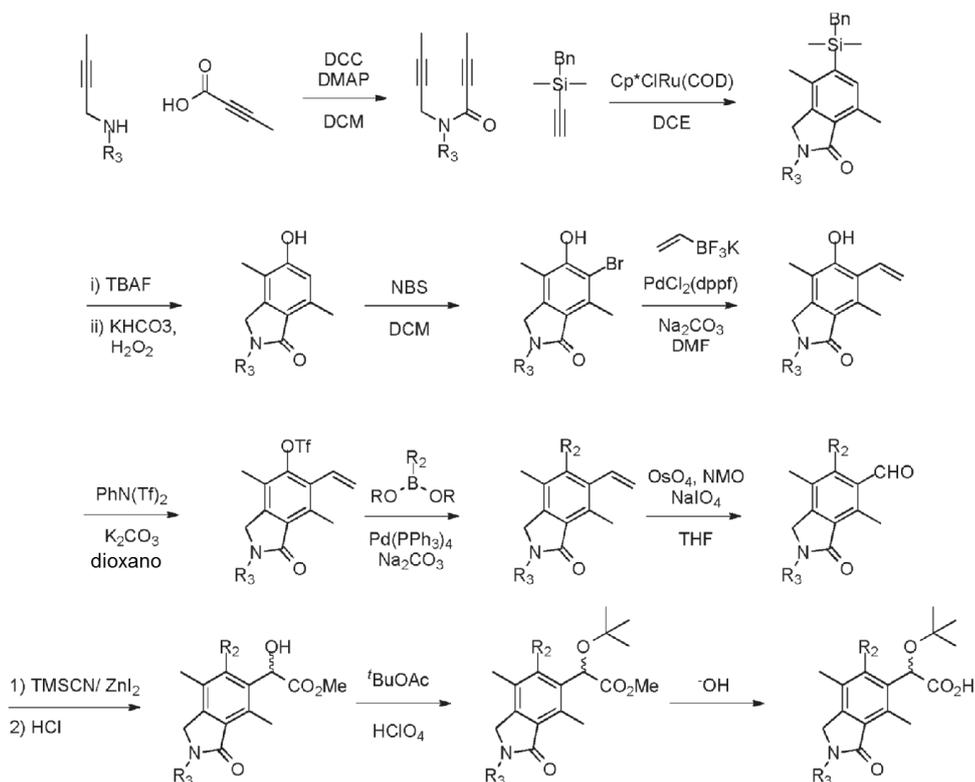
5 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de una variedad de contra-iones orgánicos e inorgánicos muy conocidos en la materia e incluyen, a modo de ejemplo solamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y tetra-alquil-amonio y, cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, a las sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato y oxalato. Las sales adecuadas incluyen aquéllas descritas en P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Editores), Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use; 2002,

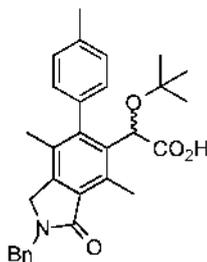
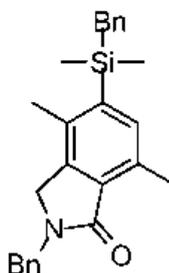
10 El tratamiento o la prevención de trastornos metabólicos pueden comprender la administración de un compuesto o una sal de la presente invención sola como mono-terapia. Los compuestos y las sales de la presente invención también se pueden utilizar en combinación con otros agentes terapéuticos. Entre los agentes adecuados para su uso en combinación con los compuestos y las sales de la presente invención incluyen, por ejemplo, potenciadores de la sensibilidad a la insulina, inhibidores de la absorción de glucosa, biguanidas, potenciadores de la secreción de insulina o metformina.

Ejemplos

15 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar a través de diversos procedimientos, incluyendo los procedimientos de síntesis convencionales perfectamente conocidos. A continuación, se exponen los procedimientos de síntesis generales ilustrativos y más adelante, en los ejemplos prácticos se preparan compuestos específicos de la invención.

Esquema 1

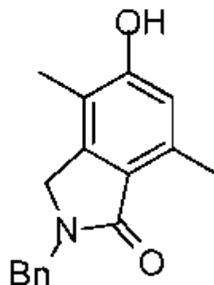


Ejemplo 1: Ácido 2-(2-bencil-4,7-dimetil-3-oxo-6-(*p*-tolil)isoindolin-5-il)-2-(terc-butoxi)-acético**Etapa 1: 2-bencil-5-(bencil-dimetil-silil)-4,7-dimetil-isoindolin-1-ona**

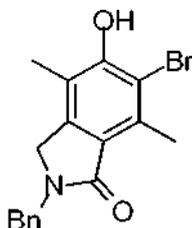
5 Se preparó *N*-bencil-*N*-(*but*-2-*in*-1-*il*)-*but*-2-*in*amida según el procedimiento conocido que se describe en *Org. Biomol. Chem.*, 2004, 2, 1287 - 1294,

Se preparó *bencil*-(*et*inil)-*dimetil*-silano según el procedimiento conocido que se describe en *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 3666 - 36667,

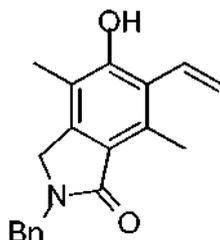
10 Se desgasificó una solución de *bencil*-(*et*inil)-*dimetil*-silano (5,2 g, 29,8 mmoles) en 1,2-DCE (15 ml) con N₂ durante 5 minutos y se trató con Cp*ClRu(cod) (0,253 g, 0,666 mmoles). A esto se le agregó una solución desgasificada de *N*-*bencil*-*N*-(*but*-2-*in*-1-*il*)-*but*-2-*in*amida (1,5 g, 6,66) en 1,2-DCE (15 ml) por goteo durante 10 minutos. Después de 1 hora, se concentró la mezcla de reacción al vacío y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (0-30 % de EtOAc/hexanos), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,66 g, 62 % de rendimiento; mezcla de regioisómeros 4:1). Isómero principal ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 7,39 - 7,29 (m, 5H), 7,26 (s, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 7,11 - 7,05 (m, 1H), 7,00 - 6,91 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,16 - 4,09 (m, 2H), 2,99 - 2,66 (m, 3H), 2,46 - 2,36 (m, 2H), 2,28 - 2,18 (m, 3H), 0,37 - 0,29 (m, 6H); CL/EM (*m/z*) ES+ = 400 (M + 1).

Etapa 2: 2-bencil-5-hidroxi-4,7-dimetil-isoindolin-1-ona

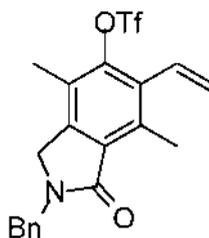
20 Se trató una solución enfriada con hielo de 2-bencil-5-(*bencil*-*dimetil*-*silil*)-4,7-*dimetil*-*isoindolin*-1-*ona* (1,66 g, 4,15 mmoles) en tetrahidro-*furano* (THF) (10 ml) con TBAF (16,62 ml, 16,62 mmoles) por goteo durante un período de 5 minutos. Al cabo de 10 minutos más, se agregaron metanol (30 ml), KHCO₃ (0,832 g, 8,31 mmoles) y H₂O₂ (4,24 ml, 41,5 mmoles) y se calentó la mezcla a temperatura ambiente. Después de 45 minutos, se repartió la mezcla de reacción entre Na₂S₂O₃ acuoso saturado (1 ml) y EtOAc (3 x 10 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (0 - 3 % MeOH/DCM), para proporcionar el compuesto del título (0,67 g, 60 %), como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 7,37 - 7,28 (m, 6H), 6,67 (s, 1H), 5,82 (ancho s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); CL/EM (*m/z*) ES+ = 268 (M + 1).

Etapa 3: 2-bencil-6-bromo-5-hidroxi-4,7-dimetil-isoindolin-1-ona

5 Se trató una suspensión de 2-bencil-5-hidroxi-4,7-dimetil-isoindolin-1-ona (1,6 g, 6,0 mmoles) y NaHCO_3 (1,5 g, 18,0 mmoles) en DCM (30 ml) con NBS (1,6 g, 9,0 mmoles). Después de 20 minutos, se trató la mezcla de reacción con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado y repartieron las capas. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (0 - 100 % EtOAc-hexanos), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,5 g, 70 % de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,29 (m, 5H), 6,01 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); CL/EM (m/z) ES+ = 348 (M+2).

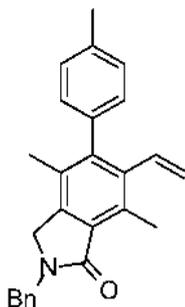
10 Etapa 4: 2-bencil-5-hidroxi-4,7-dimetil-6-vinil-isoindolin-1-ona

15 Se desgasificó una solución de 2-bencil-6-bromo-5-hidroxi-4,7-dimetil-isoindolin-1-ona (300 mg, 0,867 mmoles), viniltrifluoroborato de potasio (464 mg, 3,468 mmoles) y Na_2CO_3 (8,67 ml, 4,335 mmoles, 2 M acuoso) en 1,4-dioxano (12 ml) con N_2 durante 5 minutos y se trató con $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{DCM}$ (142 mg, 0,1734 mmoles) y se calentó a 100 °C. Después de 3 horas, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se filtró a través de un elemento de filtro de Celite y se lavaron los sólidos con EtOAc. Se concentró el filtrado al vacío y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (0 - 100 % de EtOAc-hexanos), para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 60 % de rendimiento), como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,31 (m, 5H), 6,74 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,81 (dd, 1H), 5,55 (dd, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); CL/EM (m/z) ES+ = 294 (M+H).

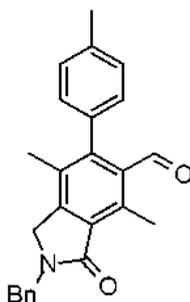
20 Etapa 5: Trifluorometanosulfonato de 2-bencil-4,7-dimetil-1-oxo-6-vinil-isoindolin-5-ilo

25 Se trató una suspensión de 2-bencil-5-hidroxi-4,7-dimetil-6-vinil-isoindolin-1-ona (150 mg, 0,614 mmoles) y K_2CO_3 (85 mg, 0,614 mmoles) en DMF (4 ml) con 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluoro-metil)-sulfonil)-metan-sulfonamida (219 mg, 0,614 mmoles). Después de 1 hora, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se vertió en agua. Se repartieron las capas y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (0 - 100 % de EtOAc-hexanos), para proporcionar el compuesto del título (191 mg, 88 % de rendimiento), como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,32 (m, 5H), 6,66 (m, 1 H), 5,73 (dd, 1H), 5,45 (d, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); CL/EM (m/z) ES+ = 426 (M + H).

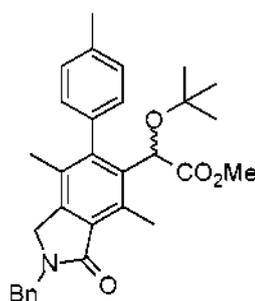
30

Etapa 6: 2-bencil-4,7-dimetil-5-(p-tolil)-6-vinil-isoindolin-1-ona

5 Se desgasificó una solución de trifluorometanosulfonato de 2-bencil-4,7- dimetil-1-oxo-6-vinil-isoindolin-5-ilo (175 mg, 0,412 mili- moles), ácido p-tolilborónico (224 mg, 1,648 mmoles) y Na₂CO₃ (4 ml, 2,06 mmoles, 2,0 M acuoso) en DMF (5 ml) con N₂ durante 5 minutos, se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (95 mg, 0,0824 mmoles) y se calentó a 80°C. Después de 30 minutos, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un elemento de filtro de Celite. Se lavaron los sólidos con EtOAc y se lavó el filtrado con agua, salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (0 - 100 % de EtOAc-hexanos), para proporcionar el compuesto del título (114 mg, 75 % de rendimiento), como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,31 (m, 5H), 7,18 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 6,32 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,88 (s, 3H); CL/EM (m/z) ES+ = 368 (M + H).

Etapa 7: 2-bencil-4,7-dimetil-3-oxo-6-(p-tolil)-isoindolin-5-carbaldehído

15 Se trató una solución de 2-bencil-4,7-dimetil-5-(p-tolil)-6-vinil-iso- indolin-1-ona (110 mg, 0,299 mmoles) en THF/H₂O (6 ml de una solución 3:1) con dihidrato de osmato de potasio (44,1 mg, 0,120 mmoles) y periodato de sodio (384 mg, 1,796 mmoles). Después de 30 minutos, se trató la mezcla de reacción con Na₂S₂O₃ (6 ml, solución acuosa al 10 %) y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con agua, salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó residuo el por cromatografía en gel de sílice (0 - 100 % de EtOAc-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (42 mg, 38 %), como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,79 (s, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,26 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,96 (s, 3H); CL/EM (m/z) ES+ = 370 (M + H).

Etapas 8, 9, 10: 2-(2-bencil-4,7-dimetil-3-oxo-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-2-(terc-butoxi)-acetato de metilo

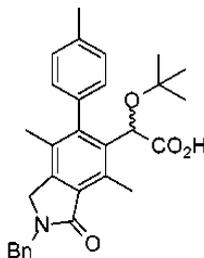
25 Se trató una solución enfriada con hielo de 2-bencil-4,7-dimetil-3-oxo-6-(p-tolil)- isoindolin-5-carbaldehído (42 mg, 0,114 mmoles) en DCM (3 ml) con yoduro de zinc(II) (18 mg, 0,057 mmoles, 0,5 equivalentes) y trimetilsilano carbonitrilo (0,153 ml, 1,14 mmoles, 10 equivalentes). Después de 10 minutos, se trató la mezcla de reacción con

agua y se repartieron las capas. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío, para proporcionar el 2-(2-bencil-4,7-dimetil-3-oxo-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-2-((trimetilsilil)oxi)acetonitrilo (60 mg en bruto) que se utilizó inmediatamente sin posterior purificación. CL/EM (m/z) $\text{ES}^+ = 469$ (M + H).

5 Se formaron burbujas en una solución enfriada con hielo de 2-(2-bencil-4,7-dimetil-3-oxo-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-2-((trimetil-silil)-oxi)-acetonitrilo (60 mg, 0,129 mmoles) en MeOH (40 ml) con HCl (g). Después de 30 minutos, se concentró la mezcla de reacción al vacío y se trató con HCl (acuoso) (100 ml, 1,0 N) y se calentó a 90°C . Después de 1 hora, se enfrió la mezcla de reacción hasta a ambiente y se extrajo con EtOAc. A continuación, se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío, para proporcionar el 2-(2-bencil-4,7-dimetil-3-oxo-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-2-hidroxi-acetato de metilo (70 mg en bruto) que se utilizó inmediatamente sin posterior purificación. CL/EM (m/z) $\text{ES}^+ = 430$ (M + H).

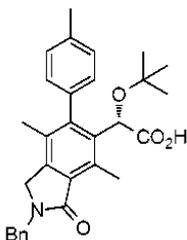
10 Se trató una solución de 2-(2-bencil-4,7-dimetil-3-oxo-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-2-hidroxiacetato (70 mg, 0,163 mmoles) en acetato de terc-butilo (15 ml) con HClO_4 (0,49 ml, 70 %). Después de 15 minutos, se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se ajustó el pH a 8, utilizando NaOH acuoso al 50 %. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc y se secó la capa orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (0 - 100 % de EtOAc-hexanos), para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 43 % en tres etapas), como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,32 (m, 5H), 7,23 (m, 3H), 7,04 (d, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 0,94 (s, 9H); CL/EM (m/z) $\text{ES}^+ = 486$ (M + H).

Etapas 11: Ácido 2-(2-bencil-4,7-dimetil-3-oxo-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-2-(terc-butoxi)-acético



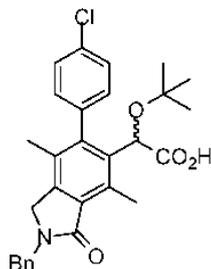
20 Se trató una solución de 2-(2-bencil-4,7-dimetil-3-oxo-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)-acetato de metilo (10 mg, 0,021 mmoles) en 1,4-dioxano (2 ml) con LiOH (0,52 ml, 0,52 mmoles, 1,0 M acuoso) y se calentó a 80°C . Después de 6 horas, se concentró la mezcla de reacción al vacío y se repartió entre EtOAc y HCl 1M. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por HPLC en fase inversa, para proporcionar el compuesto del título (6 mg, 62 %), como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,30 (m, 8H), 7,05 (d, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,79 (d, 2H), 4,10 (d, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 0,97 (s, 9H); CL/EM (m/z) $\text{ES}^+ = 472$ (M+H).

Ejemplo 2: (S)-ácido 2-(2-bencil-4,7-dimetil-3-oxo-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-2-(terc-butoxi)-acético

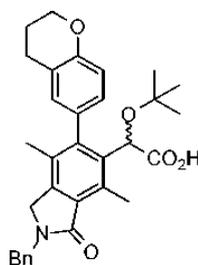


30 Se purificó una muestra de ácido 2-(2-bencil-4,7-dimetil-3-oxo-6-(p-tolil)-isoindolin-5-il)-2-(terc-butoxi)-acético utilizando una columna S,S Whelk-O (250 x 30 mm d.i 5 μm ; Regis Technologies, Morton Grove, Illinois), en condiciones supercríticas mantenidas a 40°C , 140 bar, con CO_2 modificado con metanol (MeOH) (30 % MeOH, 70 % CO_2) suministrado a un caudal combinado de 90 ml/minuto en un sistema de SFC de preparación PIC (PIC Solution; Aviñón, Francia). Las recolecciones desencadenadas se hicieron utilizando un detector de UV-Vis de longitud de onda seleccionable Knauer a 220 nm.

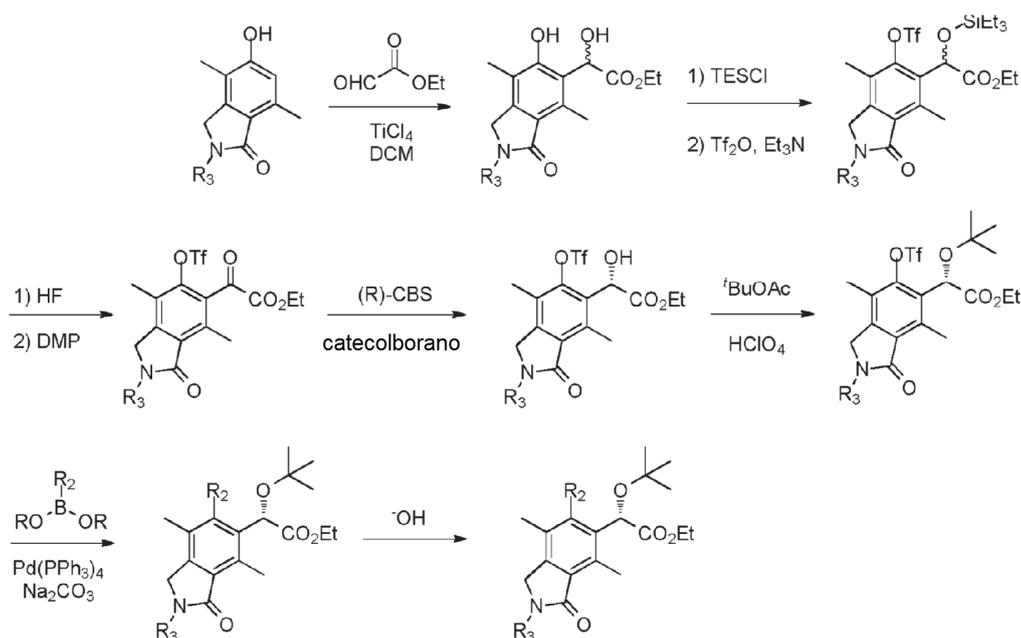
35 Se determinó la pureza quiral por HPLC analítica quiral sobre una columna S,S Whelk-O (250 x 4,6 mm d.i, 5 μm ; Regis Technologies, Morton Grove, IL), en condiciones supercríticas mantenidas a 40°C , 140 bar, con CO_2 modificado con metanol (MeOH) (40 % MeOH, 60 % CO_2) suministrado a un caudal combinado de 2 ml/minuto en un sistema Aurora Fusion A5 Evolution SFC (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) equipado con un detector DAD y monitoreado a 220 nanómetros. El tiempo de retención del compuesto del título en estas condiciones fue de 5,67 minutos.

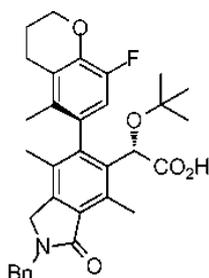
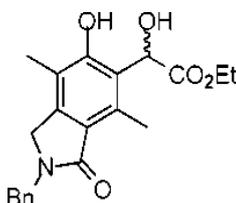
Ejemplo 3: Ácido 2-(2-bencil-6-(4-clorofenil)-4,7-dimetil-3-oxoisindolin-5-il)-2-(terc-butoxi)-acético

Se preparó el compuesto del título de una manera similar al Ejemplo 1 excepto que se utilizó ácido 4-cloro-fenil-borónico en la etapa 5, ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,54 - 7,30 (m, 8H), 7,12 (ancho s, 1H), 5,21 - 5,06 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,13 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 2,87 (ancho s, 3H), 1,86 (s, 3H), 1,11 - 0,98 (m, 9H); CL/EM (m/z) ES+ = 492 (M + 1).

Ejemplo 4: Ácido 2-(2-bencil-6-(croman-6-il)-4,7-dimetil-3-oxoisindolin-5-il)-2-(terc-butoxi)-acético

Se preparó el compuesto del título de una manera similar al Ejemplo 1 excepto que se utilizó 2-(croman-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en la etapa 5, ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,39 - 7,29 (m, 5H), 7,17 (ancho s, 1H), 6,92 - 6,77 (m, 2H), 5,27 (ancho s, 1H), 4,89 - 4,75 (m, 2H), 4,24 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,12 (ancho s, 2H), 2,91 - 2,75 (m, 5H), 2,11 - 2,00 (m, 2H), 1,90 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,01 (ancho s, 9H); CL/EM (m/z) ES+ = 514 (M + 1).

Esquema 2

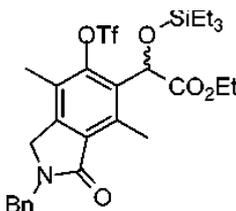
Ejemplo 5: ácido (S)-2-((M)-2-bencil-6-(8-fluoro-5-metilcroman-6-il)-4,7-dimetil-3-oxo-isoindolin-5-il)-2-(terc-butoxi)-acéticoEtapa 1: 2-(2-bencil-6-hidroxi-4,7-dimetil-3-oxo-isoindolin-5-il)-2-hidroxiacetato de etilo

5

Se preparó 2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano según el procedimiento conocido descrito en la Publicación Internacional Número WO2009/062285,

Se trató una solución enfriada con hielo de 2-bencil-5-hidroxi-4,7-dimetil isoindolin-1-ona (1 g, 3,74 mmoles) en DCM (30 ml) con TiCl_4 (0,413 ml, 3,74 mmoles). Después de 5 minutos, se agregó 2-oxo-acetato de etilo (0,742 ml, 3,74 mmoles). Después de 5 horas, se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se trató con TiCl_4 adicional (0,207 ml, 1,87 mmoles). Después de 18 horas, se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 - 100 % de EtOAc-hexanos), para proporcionar el compuesto del título (1,01 g, 73 % de rendimiento) como una espuma blanca. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,22 (s, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 5H), 5,73 (s, 1H), 4,85-4,67 (m, 2H), 4,30 (qd, J = 7,1, 10,7 Hz, 1H), 4,18 - 4,11 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,84 (s, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,08 - 2,04 (m, 3H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H); CL/EM (m/z) ES+ = 370 (M + 1).

15

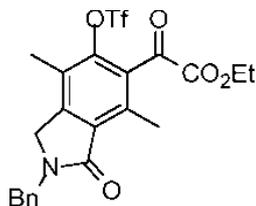
Etapa 2: 2-(2-bencil-4,7-dimetil-3-oxo-6-((trifluoro-metil)sulfonil)-oxi)-isoindolin-5-il)-2-((trietilsilil)oxi)acetato de etilo

Se trató una solución enfriada con hielo de 2-(2-bencil-6-hidroxi-4,7-dimetil-3-oxo- isoindolin-5-il)-2-hidroxiacetato de etilo (1 gramo, 2,71 mmoles) en diclorometano (DCM) (20 ml) con imidazol (0,332 g, 4,87 mmoles) y clorotrietilsilano (0,545 ml, 3,25 mmoles). Después de 30 minutos, se vertió la mezcla de reacción en agua y se repartieron las capas. Se lavó la capa orgánica con HCl 1N, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío, para proporcionar el 2-(2-bencil-6-hidroxi-4,7-dimetil-3-oxoisoindolin-5-il)-2-((trietilsilil)oxi)acetato de metilo como un aceite color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,72 (s, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 5H), 5,68 (s, 1H), 4,76 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 4,27 - 4,17 (m, 1H), 4,15 - 4,08 (m, 1H), 4,06 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,03 - 0,90 (m, 15H); CL/EM (m/z) ES+ = 484 (M + 1).

20

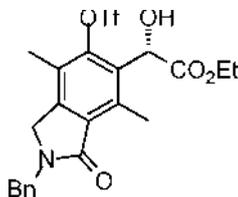
Se disolvió el residuo en DCM (30 ml), se enfrió a -78°C y se trató con trietilamina (0,874 ml, 6,27 mmoles) y Tf_2O (0,457 ml, 2,71 mmoles). Después de 1 hora, se vertió la mezcla de reacción en agua y se repartieron las capas. Se lavó la capa orgánica con HCl 1N, NaHCO_3 acuoso saturado, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (0 - 100 % de EtOAc-hexanos), para proporcionar el compuesto del título (1,48 g, 89 % de rendimiento), como una goma incolora. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,41 - 7,29 (m, 5H), 5,74 (s, 1H), 4,89 - 4,68 (m, 2H), 4,30 - 4,07 (m, 4H), 2,81 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,93 - 0,86 (m, 9H), 0,69 - 0,54 (m, 6H); CL/EM (m/z) ES+ = 616 (M + 1).

30

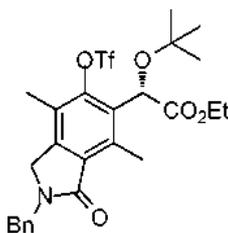
Etapa 3: 2-(2-bencil-4,7-dimetil-3-oxo-6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)isoindolin-5-il)-2-oxo-acetato de etilo

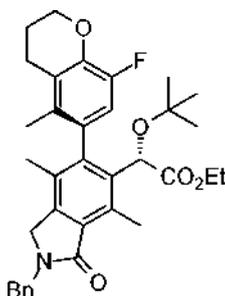
Se trató una solución enfriada con hielo de 2-(2-bencil-4,7-dimetil-3-oxo-6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)isoindolin-5-il)-2-oxo-acetato de etilo (1,46 g, 2,371 mmoles) en tetrahidrofurano (THF) (20 ml) con HF al 48 % (5,0 ml, 138 mmoles) y se templó a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se apagó con la adición de NaHCO₃ sólido. Se filtró la mezcla de reacción a través de un elemento de filtro de Celite y se extrajo el filtrado con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el 2-(2-bencil-4,7-dimetil-3-oxo-6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)isoindolin-5-il)-2-hidroxi-acetato de etilo (1,1 g, 97 %) como una espuma blanca. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,40 - 7,29 (m, 5H), 5,64 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 4,37 - 4,20 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,42 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H); CL/EM (m/z) ES+ = 502 (M + 1).

Se trató una solución de 2-(2-bencil-4,7-dimetil-3-oxo-6-(((trifluoro-metil)-sulfonil)oxi)isoindolin-5-il)-2-hidroxiacetato de etilo (1,1 g, 2,293 mmoles) en DCM (20 ml) con periyodinano Dess-Martin (1,207 g, 2,85 mmoles). Después de 1 hora, se apagó la mezcla de reacción con la adición de Na₂S₂O₃ acuoso saturado y NaHCO₃ acuoso saturado. Después de 15 minutos, se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se repartieron as capas. Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 93 %) como una espuma amarilla. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,41 - 7,29 (m, 5H), 4,81 (s, 2H), 4,40 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,33 -2,28 (m, 3H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H); CL/EM (m/z) ES+ = 500 (M + 1).

Etapa 5: 2-(2-bencil-4,7-dimetil-3-oxo-6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)isoindolin-5-il)-2-hidroxiacetato de (S)- etilo

Se trató una solución a -45°C de 2-(2-bencil-4,7-dimetil-3-oxo-6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)isoindolin-5-il)-2-oxo-acetato de etilo (1,1 g, 2,102 mmoles) y (R)-CBS (117 mg, 0,420 mmoles) en tolueno (15 ml), por goteo con catecolborano (4,20 ml, 4,20 mmoles, 1,0 M en THF). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta -20°C durante 1,5 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se trató con Na₂CO₃ acuoso 2M. Se agitó vigorosamente la mezcla de reacción durante 30 minutos y se repartieron las capas. Se lavó la capa orgánica con NH₄Cl acuoso saturado, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (0 - 100 % de EtOAc-hexanos), para proporcionar el compuesto del título (950 mg, 90 % de rendimiento), como un sólido gomoso. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,40 - 7,29 (m, 5H), 5,64 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 4,37 - 4,21 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,42 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3H); CL/EM (m/z) ES+ = 502 (M + 1).

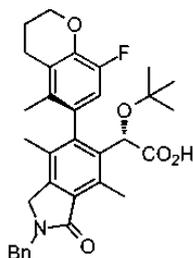
Etapa 6: 2-(2-bencil-4,7-dimetil-3-oxo-6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)isoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)acetato de (S)-etilo

Etapa 7: 2-((M)-2-bencil-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-3-oxo-isoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)-acetato de (S)-etilo

5 Se desgasificó una solución de (S)-metil-2-(2-bencil-4,7-dimetil-3-oxo-6-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)isoindolin-5-il)-2-(terc-butoxi)-acetato de etilo (120 mg, 0,215 mmoles), 2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (81,73 mg, 0,279 mmoles) y fluoruro de cesio (130,7 mg, 0,86 mmoles) en DME (5 ml), con N₂ durante 5 minutos, se trató con Sphos Paladaciclo (49,11 mg, 0,065 mmoles) y se irradió en el reactor de microondas durante 40 minutos a 130°C. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo utilizando la

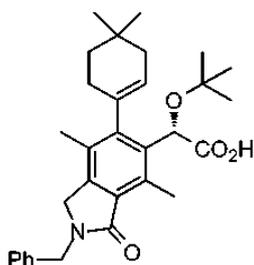
10 cromatografía en gel de sílice (0 - 50 % de EtOAc-hexanos), para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 24 %), como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,37 - 7,28 (m, 5H), 6,62 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,28 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,13 - 4,04 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,70 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 2,14 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,10 (s, 9H); CL/EM (m/z) ES+ = 574 (M + 1).

15 Etapa 8: ácido (S)-2-((M)-2-bencil-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-3-oxo-isoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)-acético



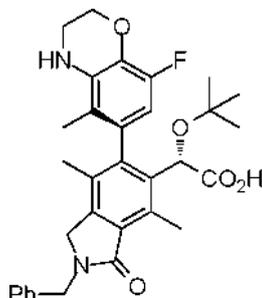
20 Se trató una solución de (S)-2-((M)-2-bencil-6-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-4,7-dimetil-3-oxoisoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)acetato de etilo (30 mg, 0,052 mmoles) en THF/EtOH (1,5 ml, 2:1) con LiOH (0,5 ml, 2,0 M) y se calentó a 65°C. Después de 5 horas, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se acidificó con HCl 1N y se extrajo con EtOAc. Se lavaron los materiales orgánicos con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC en fase inversa, para proporcionar el compuesto del título (13,4 mg), como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ = 7,42 - 7,28 (m, 5H), 6,64 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,28 - 4,23 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,74 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,13 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,12 (s, 9H); CL/EM (m/z) ES+ = 546 (M + 1).

25 Se prepararon los siguientes compuestos de una manera similar a los procedimientos descritos anteriormente para los Ejemplos 1 a 5,

Ejemplo 6: ácido (S)-2-(2-bencil-6-(4,4-dimetil-ciclohex-1-en-1-il)-4,7-dimetil-3-oxo-isoindolin-5-il)-2-(terc-butoxi)-acético

Se preparó el compuesto del título de manera similar al Ejemplo 5 excepto que se utilizó ácido (4,4-dimetil-ciclohex-1-en-1-il)-borónico en la etapa 7, ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) Cambio = 7,42 - 7,24 (m, 5H), 5,73 - 5,40 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,84 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 2,62 -2,49 (m, 1H), 2,18 -1,95 (m, 6H), 1,66 -1,50 (m, 2H), 1,27 - 1,18 (m, 9H), 1,16 -1,04 (m, 6H); CL/EM (m/z) ES+ = 490 (M + 1).

5 **Ejemplo 7: ácido (S)-2-((M)-2-bencil-6-(8-fluoro-5-metil-3,4-dihidro-2H-benzo-[b][1,4]-oxazin-6-il)-4,7-dimetil-3-oxo-isoindolin-5-il)-2-(terbutoxi)-acético**



10 Se preparó el compuesto del título de manera similar al Ejemplo 5 excepto que se utilizó 8-fluoro-5-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo-[b][1,4]-oxazina (preparada a partir del procedimiento conocido descrito en la Publicación Internacional Número WO 2013/12649) en la etapa 7, ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,41 - 7,28 (m, 5H), 6,27 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,19 (ancho s., 1H), 4,90 - 4,73 (m, 2H), 4,35 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,57 (td, J = 4,3, 6,7 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,15 (s, 9H); CL/EM (m/z) ES+ = 547 (M + 1).

Ejemplos Biológicos

15 **ACTIVIDAD ANTI-VIH**

Ensayo de MT4

20 Se midieron la actividad antiviral contra VIH y los valores de citotoxicidad para los compuestos de la invención de la Tabla 1 en paralelo en la línea celular MT-4 transformada por HTLV-1 basándose en el procedimiento previamente descrito (Hazen y col., 2007 "In vitro antiviral activity of the novel, tyrosyl-based human immunodeficiency virus (HIV) type 1 protease inhibitor brecanavir (GW640385) in combination with other antiretrovirals and against a panel of protease inhibitor-resistant HIV" (Hazen y col., 2007 "In vitro antiviral activity of the novel, tyrosyl-based human immunodeficiency virus (HIV) type 1 protease inhibitor brecanavir (GW640385) in combination with other antiretrovirals and against a panel of protease inhibitor-resistant HIV", *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007, 51: 3147-3154; y Pauwels y col., "Sensitive and rapid assay on MT-4 cells for the detection of antiviral compounds against the AIDS virus", *J. of Virological Methods* 1987, 16: 171-185).

30 Se midió la actividad de luciferasa 96 horas después, mediante la adición de Cell Titer Glo® (Promega, Madison, Wis.). Se trazó un gráfico de los datos del porcentaje de inhibición de la protección celular en relación con el control sin compuesto alguno. En las mismas condiciones, se determinó la citotoxicidad de los compuestos utilizando el Cell Titer Glo® (Promega, Madison, Wis). Se determinaron las IC₅₀ a partir de una curva de respuesta a la dosis de 10 puntos utilizando una dilución en serie de 3 a 4 veces para cada compuesto, lo cual se extiende en un rango de concentración > 1,000 veces.

Se traza un gráfico de estos valores frente a las concentraciones molares del compuesto utilizando la ecuación logística de cuatro parámetros estándar:

$$y = ((V_{max} * x^n) / (K^n + x^n)) + Y_2$$

35 en la que:

Y₂ = y mínima n = factor de pendiente

V_{max} = y máxima x = concentración del compuesto [M]

K = EC₅₀

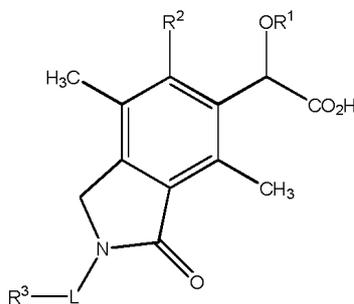
40 Cuando se analizaron en el ensayo de MT4, se encontró que los compuestos tuvieron los valores IC₅₀ enumerados en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	HIV MT4 Ensayo IC₅₀ (uM)
1	0,025
2	0,042
3	0,086
4	0,052
5	0,005
6	0,036
7	0,014

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I:



Fórmula I

5 en la que:

R¹ es alquilo C₁₋₆;

R² es arilo C₅₋₁₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo (C₃₋₇), heterociclo (C₂₋₉) y heteroarilo (C₂₋₉), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆ o alquileno C₁₋₆ o heteroalquileno C₁₋₆, en el que dicho alquileno C₁₋₆ o heteroalquileno C₁₋₆ está unido a los átomos de carbono adyacentes en dicho arilo C₅₋₁₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo (C₃₋₇), heterociclo (C₂₋₉) o heteroarilo (C₂₋₉) para formar un anillo y en el que cada heterociclo, heteroarilo, heteroalquilo y heteroalquileno comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados entre S, N u O;

L es un enlace o alquileno C₁₋₃;

R³ es H, alquilo C₁₋₆, arilo C₅₋₁₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo (C₃₋₇), heterociclo (C₂₋₉) y heteroarilo (C₂₋₉), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₆ y en el que cada heterociclo y heteroarilo comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados entre S, N u O.

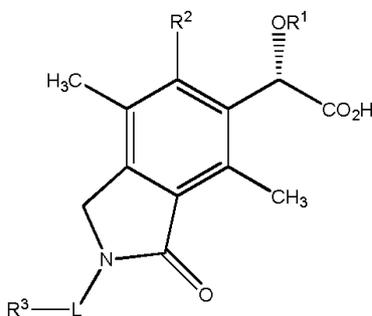
2. Un compuesto o una sal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es t-butilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R² es fenilo opcionalmente sustituido o ciclohexenilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R² es fenilo opcionalmente sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre flúor, metilo o -CH₂CH₂CH₂O- o -NHCH₂CH₂O-, en el que dicho -CH₂CH₂CH₂O- o -NHCH₂CH₂O- está unido a los átomos de carbono adyacentes en dicho fenilo para formar un anillo bicíclico.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R³ es fenilo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la estereoquímica sobre el átomo de carbono al que está unido OR¹ es como se ilustra a continuación:



7. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento de una infección viral en un paciente mediada, al menos en parte, por un virus de la familia de virus *retrovirus*.

10. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la infección viral está mediada por el

virus VIH.

11. Un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en terapia médica.
 12. Un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en el tratamiento de una infección viral en un ser humano.
- 5
13. El uso de un compuesto o de una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una infección viral en un ser humano.