

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 410**

51 Int. Cl.:

**C07D 491/14** (2006.01)

**C07D 491/22** (2006.01)

**C07D 498/14** (2006.01)

**C07D 498/22** (2006.01)

**C07D 513/22** (2006.01)

**A61K 31/4375** (2006.01)

**A61P 31/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.04.2016 PCT/US2016/025740**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2016 WO16161382**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2016 E 16716776 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2019 EP 3277691**

54 Título: **Compuestos de carbamoilpiridonas policíclicos y su utilización farmacéutica**

30 Prioridad:

**02.04.2015 US 201562142338 P**

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

**01.07.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CAI, ZHENHONG, R.;  
JIN, HAOLUN;  
LAZERWITH, SCOTT, E. y  
PYUN, HYUNG-JUNG**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 718 410 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 de carbamoilpiridonas policíclicos y su utilización farmacéutica

## 5 ANTECEDENTES

Campo

10 **[0001]** Se describen compuestos, composiciones y métodos que pueden usarse para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En particular, se describen nuevos compuestos de carbamoilpiridona policíclicos y métodos para su preparación y uso como agentes terapéuticos o profilácticos.

Descripción de la técnica relacionada

15 **[0002]** La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y las enfermedades relacionadas son un problema de salud pública importante en todo el mundo. El virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) codifica tres enzimas que son necesarias para la replicación viral: transcriptasa inversa, proteasa e integrasa. Aunque los fármacos dirigidos a la transcriptasa inversa y la proteasa se usan ampliamente y han demostrado efectividad, particularmente cuando se emplean en combinación, la toxicidad y el desarrollo de cepas resistentes han limitado su  
20 utilidad (Palella, et al. N. Engl. J Med. (1998) 338: 853-860; Richman, DD Nature (2001) 410: 995-1001). En consecuencia, existe la necesidad de nuevos agentes que inhiban la replicación del VIH.

**[0003]** Un objetivo de la terapia antirretroviral es lograr la supresión viral en el paciente infectado por VIH. Las pautas de tratamiento actuales publicadas por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos establecen que el logro de la supresión viral requiere el uso de terapias combinadas, es decir, varios medicamentos de al menos dos o más clases de medicamentos. Además, las decisiones sobre el tratamiento de  
25 pacientes infectados por el VIH son complicadas cuando el paciente requiere tratamiento para otras afecciones médicas (Id. en E-12). Debido a que el estándar de atención requiere el uso de múltiples medicamentos diferentes para suprimir el VIH, así como para tratar otras afecciones que el paciente pueda estar experimentando, el potencial de interacción del medicamento es un criterio para la selección de un régimen de medicamentos. Como tal, hay una  
30 necesidad de terapias antirretrovirales que tengan un potencial reducido para interacciones farmacológicas.

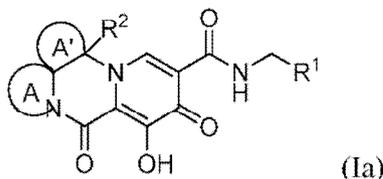
**[0004]** Además, se sabe que el virus del VIH muta en sujetos infectados (Tang et al., Drugs (2012) 72 (9) e1-e25). Debido a la tendencia del virus VIH a mutar, existe la necesidad de que los medicamentos contra el VIH sean  
35 efectivos contra una variedad de variantes conocidas del VIH (Hurt et al., HIV/AIDS CID (2014) 58, 423-431).

## BREVE RESUMEN

40 **[0005]** La presente divulgación está dirigida a nuevos compuestos de carbamoilpiridona policíclicos que tienen actividad antiviral, incluyendo estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, los compuestos se pueden usar para tratar infecciones por VIH, para inhibir la actividad de la integrasa del VIH y/o para reducir la replicación del VIH. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden ser eficaces contra una gama de mutantes de VIH resistentes a fármacos conocidos. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden minimizar el potencial de  
45 interacciones de fármaco a fármaco cuando se administran conjuntamente con otros fármacos.

**[0006]** En una realización, se proporcionan compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ia):

50



55

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

60 A es un heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>3</sup>;  
cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno y oxo; o dos R<sup>3</sup> conectados a los mismos o átomos de carbono adyacentes forman un anillo espiro o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> fusionado o heterociclilo de 4 a 6 miembros;  
65 A' se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo monocíclico C<sub>3-7</sub> y heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros; en donde cada cicloalquilo monocíclico C<sub>3-7</sub> y heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros está

opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>4</sup>;

cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno y oxo; o dos R<sup>4</sup> conectados a los mismos o átomos de carbono adyacentes forman un anillo espiro o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> fusionado o heterociclilo de 4 a 6 miembros;

5 R<sup>1</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>5</sup>;

cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo C<sub>1-3</sub>; y

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub>.

10 **[0007]** En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la Fórmula (Ia) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 **[0008]** En otra realización, un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección administrando al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o se describe una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 **[0009]** En otra realización, un uso de un compuesto de Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de un VIH. Se revela la infección en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección.

25 **[0010]** En otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia médica.

30 **[0011]** En otra realización, un compuesto de Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el profiláctico o terapéutico. Se proporciona tratamiento de una infección por VIH.

35 **[0012]** En otra realización, se describe un método para usar un compuesto que tiene la fórmula (Ia) en terapia. En particular, se describe un método para tratar la proliferación del virus VIH, tratar el SIDA o retrasar la aparición de los síntomas del SIDA o ARC en un mamífero (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al mamífero un compuesto que tiene la Fórmula (Ia) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 **[0013]** En otra realización, una composición que comprende un compuesto que tiene la Fórmula (Ia) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, para uso en un método para tratar la proliferación del virus VIH, tratar el SIDA, o retrasar la aparición de síntomas de SIDA o ARC en un mamífero (p. ej., un ser humano).

45 **[0014]** En otra realización, el uso de un compuesto de Fórmula (Ia) como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección se revela.

50 **[0015]** En otra realización, un artículo de fabricación que comprende una composición eficaz para tratar una infección por VIH; y se describe un material de embalaje que comprende una etiqueta que indica que la composición se puede usar para tratar la infección por VIH. Las composiciones ejemplares comprenden un compuesto de Fórmula (Ia) como se describe en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 **[0016]** En otra realización más, se describe un método para inhibir la replicación del VIH. El método comprende exponer el virus a una cantidad efectiva del compuesto de Fórmula (Ia) o una sal del mismo, en condiciones donde se inhibe la replicación del VIH.

**[0017]** En otra realización, se describe el uso de un compuesto de Fórmula (Ia) para inhibir la actividad de la enzima integrasa del VIH.

**[0018]** En otra realización, se describe el uso de un compuesto de Fórmula (Ia) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para inhibir la actividad de la enzima integrasa del VIH.

60 **[0019]** En otra realización, se describe el uso de un compuesto de Fórmula (Ia) o una sal del mismo, para inhibir la replicación del VIH.

**[0020]** En otra realización, se describe el uso de un compuesto de Fórmula (Ia) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como una herramienta de investigación.

65 **[0021]** Otras realizaciones, objetos, características y ventajas se pueden exponer en la descripción detallada de las

realizaciones que siguen, y en parte pueden ser evidentes a partir de la descripción, o pueden aprenderse mediante la práctica, de las realizaciones reivindicadas. Estos objetos y ventajas pueden realizarse y lograrse mediante los procesos y composiciones señalados en particular en la descripción escrita y las reivindicaciones de la misma. El Resumen anterior se realizó con el entendimiento de que se debe considerar como una breve y general sinopsis de algunas de las realizaciones aquí descritas, se proporciona únicamente para el beneficio y la conveniencia del lector, y no pretende limitarse a de cualquier manera el alcance, o rango de equivalentes, a los cuales tienen derecho legítimamente las reclamaciones adjuntas.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

**[0022]** En la siguiente descripción, se exponen ciertos detalles específicos con el fin de proporcionar una comprensión completa de las diversas realizaciones descritas en el presente documento. Sin embargo, un experto en la materia entenderá que las realizaciones descritas en el presente documento pueden ponerse en práctica sin estos detalles. La siguiente descripción de varias realizaciones se hace al entender que la presente divulgación debe considerarse como un ejemplo de la materia reivindicada, y no pretende limitar las reivindicaciones anexas a las realizaciones específicas ilustradas. Los encabezados utilizados a lo largo de esta divulgación se proporcionan solo por conveniencia y no deben interpretarse como limitantes de las reivindicaciones de ninguna manera. Las realizaciones ilustradas en cualquier encabezado pueden combinarse con las realizaciones ilustradas en cualquier otro encabezado.

#### Definiciones

**[0023]** A menos que el contexto requiera lo contrario, a lo largo de la presente divulgación y las reivindicaciones, la palabra "comprenden" y sus variaciones, tales como, "comprende" y "que comprende" deben interpretarse en un sentido abierto e inclusivo, es como "incluyendo pero sin limitarse a".

**[0024]** La referencia a lo largo de esta memoria descriptiva a "una realización" significa que una característica, estructura o un rasgo particular descrito en relación con la realización se incluye en al menos una realización descrita en este documento. Por lo tanto, las apariencias de las frases "en una realización" en varios lugares a lo largo de esta especificación no se refieren necesariamente a la misma realización. Además, las características, estructuras o rasgos particulares se pueden combinar de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

**[0025]** "Amino" se refiere al radical -NH<sub>2</sub>.

**[0026]** "Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al radical -OH.

**[0027]** "Oxo" se refiere al sustituyente =O.

**[0028]** Un prefijo como "C<sub>u-v</sub>" o (C<sub>u</sub>-C<sub>v</sub>) indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C<sub>1-6</sub>" indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

**[0029]** "Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que está saturado, que tiene de uno a doce átomos de carbono (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), en ciertas realizaciones de uno a ocho átomos de carbono (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o de uno a seis átomos de carbono (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, *p. ej.*, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (iso-propilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo y similares.

**[0030]** "Cicloalquilo" o "anillo carbocíclico" se refiere a un hidrocarburo monocíclico no aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de tres a quince átomos de carbono, en ciertas realizaciones que tienen de tres a diez átomos de carbono, y que es saturado y unido al resto de la molécula por un enlace simple, o en el caso de A' unido al resto de la molécula por dos enlaces simples. Los cicloalquilos incluyen, *p. ej.*, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

**[0031]** "Fusionado" se refiere a cualquier estructura de anillo descrita en el presente documento que se fusiona a una estructura de anillo existente en los compuestos descritos en el presente documento.

**[0032]** "Halo" o "halógeno" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.

**[0033]** "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, como se define anteriormente, *p. ej.*, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo y similares.

**[0034]** "Heterociclilo" o "anillo heterocíclico" se refiere a un anillo no aromático monocíclico estable de 3 a 18 miembros que consta de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y se une al resto de la molécula mediante un enlace simple, o en el caso de A y A' se une al resto de la molécula mediante dos enlaces simples. Los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el

heterociclilo pueden estar oxidados opcionalmente; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Como se usa en el presente documento, "heterociclilo" o "anillo heterocíclico" se refiere a anillos que están saturados a menos que se indique lo contrario, *p. ej.*, en algunas realizaciones "heterociclilo" o "anillo heterocíclico" se refiere a anillos que están saturados o parcialmente saturados donde se especifica. Los ejemplos de dicho heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurano, tritiano, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.

**[0035]** Las realizaciones descritas en el presente documento también pretenden abarcar todos los compuestos farmacéuticamente aceptables de Fórmulas (Ia) que se marcan isotópicamente al tener uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos descritos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ , respectivamente. Estos compuestos radiomarcados podrían ser útiles para ayudar a determinar o medir la efectividad de los compuestos, caracterizando, *p. ej.*, el sitio o modo de acción, o la afinidad de unión a un sitio de acción farmacológicamente importante. Ciertos compuestos marcados con isótopos de Fórmulas (Ia), (II) y (III), *p. ej.*, los que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o tejidos en sustrato. Los isótopos radioactivos tritio, es decir,  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección disponibles.

**[0036]** La sustitución con isótopos más pesados como el deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de mayor estabilidad metabólica. Por ejemplo, la vida media in vivo puede aumentar o los requisitos de dosificación pueden reducirse. Por lo tanto, los isótopos más pesados pueden ser preferidos en algunas circunstancias.

**[0037]** La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , puede ser útil en estudios de Topografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos de Fórmulas (Ia) marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a los descritos en los Ejemplos que se exponen a continuación, utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo marcado previamente empleado.

**[0038]** Los métodos, composiciones, kits y artículos de fabricación proporcionados en el presente documento utilizan o incluyen compuestos (*p. ej.*, (Ia)) o sales, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los cuales de 1 a *n* átomos de hidrógeno se unen a un átomo de carbono. puede reemplazarse por un átomo de deuterio o D, donde *n* es el número de átomos de hidrógeno en la molécula. Como se conoce en la técnica, el átomo de deuterio es un isótopo no radiactivo del átomo de hidrógeno. Dichos compuestos pueden aumentar la resistencia al metabolismo y, por lo tanto, pueden ser útiles para aumentar la vida media de los compuestos o sus sales, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables, cuando se administran a un mamífero. Ver, *p. ej.*, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci., 5 (12): 524-527 (1984). Dichos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, *p. ej.*, empleando materiales de partida en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por deuterio.

**[0039]** Las realizaciones descritas en el presente documento también pretenden abarcar los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos. Tales productos pueden resultar de, *p. ej.*, la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, las realizaciones descritas en el presente documento incluyen compuestos producidos por un proceso que comprende administrar un compuesto de acuerdo con las realizaciones descritas en el presente documento a un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Dichos productos se identifican típicamente administrando un compuesto radiomarcado de acuerdo con las realizaciones descritas en el presente documento en una dosis detectable a un animal, como rata, ratón, cobaya, mono o humano, lo que permite suficiente tiempo para que se produzca el metabolismo y se aísla sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas.

**[0040]** "Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

**[0041]** "Mamífero" incluye seres humanos y animales domésticos como animales de laboratorio y mascotas domésticas (*p. ej.*, gatos, perros, cerdos, vacas, ovejas, cabras, caballos, conejos) y animales no domésticos como la vida silvestre y similares.

**[0042]** "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o las circunstancias que se describen a continuación pueden ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que se produce dicho evento o circunstancias y casos en los que no. Por ejemplo, "heterociclilo opcionalmente sustituido" significa que el radical heterociclilo puede estar o

no sustituido y que la descripción incluye tanto radicales heterociclilo sustituidos como radicales heterociclilo que no tienen sustitución.

5 **[0043]** El "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, sin limitación, cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, surfactante, agente humectante, agente dispersante, agente en suspensión, estabilizador, agente isotónico, disolvente o emulsionante que ha sido aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos como aceptable para su uso en humanos o animales domésticos.

10 **[0044]** Los ejemplos de "sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos descritos en este documento incluyen sales derivadas de una base apropiada, tal como un metal alcalino (p. ej., sodio), un metal alcalinotérreo (p. ej., magnesio), amonio y  $NX_4^+$  (en donde X es alquilo  $C_1$ - $C_4$ ). Las sales farmacéuticamente aceptables de un átomo de nitrógeno o un grupo amino incluyen, p. ej., sales de ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácidos acético, benzoico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, benzenosulfónico y p-toluenosulfónico; y ácidos inorgánicos, tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico. Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como  $Na^+$  y  $NX_4^+$  (en donde X se selecciona independientemente de H o un grupo alquilo  $C_1$ - $C_4$ ).

20 **[0045]** Para uso terapéutico, las sales de los ingredientes activos de los compuestos descritos en el presente documento serán típicamente farmacéuticamente aceptables, es decir, serán sales derivadas de un ácido o base fisiológicamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos o bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, p. ej., en la preparación o purificación de un compuesto de Fórmula (Ia) u otro compuesto de las realizaciones descritas en el presente documento. Todas las sales, derivadas o no de un ácido o base fisiológicamente aceptable, están dentro del alcance de las realizaciones descritas en el presente documento.

25 **[0046]** Las sales metálicas se preparan típicamente haciendo reaccionar el hidróxido metálico con un compuesto de acuerdo con las realizaciones descritas en el presente documento. Ejemplos de sales metálicas que se preparan de esta manera son sales que contienen  $Li^+$ ,  $Na^+$  y  $K^+$ . Una sal metálica menos soluble puede precipitarse a partir de la solución de una sal más soluble mediante la adición del compuesto metálico adecuado.

30 **[0047]** Además, las sales pueden formarse a partir de la adición de ácidos de ciertos ácidos orgánicos e inorgánicos, p. ej., HCl, HBr,  $H_2SO_4$ ,  $H_3PO_4$  o ácidos orgánicos sulfónicos, a centros básicos, típicamente aminas. Finalmente, debe entenderse que las composiciones en este documento comprenden compuestos descritos en este documento en su forma no ionizada, así como bipolar, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en hidratos.

35 **[0048]** A menudo, las cristalizaciones producen un solvato de un compuesto de las realizaciones descritas en el presente documento. Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de las realizaciones descritas en el presente documento con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Alternativamente, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. Por lo tanto, los compuestos de las realizaciones descritas en este documento pueden existir como un hidrato, que incluye un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las formas solvatadas correspondientes. Los compuestos de las realizaciones descritas en el presente documento pueden ser solvatos verdaderos, mientras que en otros casos, un compuesto de las realizaciones divulgadas en el presente documento puede simplemente retener agua adventicia o ser una mezcla de agua más algún disolvente adventicio. En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, los compuestos descritos en el presente documento pueden estar en forma de un solvato del mismo.

40 **[0049]** Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de las realizaciones descritas en el presente documento y un medio generalmente aceptado en la técnica para el suministro del compuesto biológicamente activo a mamíferos, p. ej., seres humanos. Dicho medio incluye todos los excipientes farmacéuticamente aceptables.

45 **[0050]** "Cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de acuerdo con las realizaciones descritas en el presente documento, que cuando se administra a un paciente que lo necesita, es suficiente para efectuar el tratamiento de estados de enfermedad, afecciones o trastornos descritos en el presente documento. Dicha cantidad sería suficiente para provocar la respuesta biológica o médica de un sistema de tejido o paciente que busca un investigador o clínico. La cantidad de un compuesto de acuerdo con las realizaciones descritas en el presente documento que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo de factores tales como el compuesto y su actividad biológica, la composición utilizada para la administración, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, el tipo de enfermedad o el trastorno que se está tratando y su gravedad, los medicamentos utilizados en combinación con los compuestos de las realizaciones descritas en el presente documento y la edad del

cuerpo, peso, salud general, sexo y dieta del paciente. Dicha cantidad terapéuticamente efectiva puede ser determinada rutinariamente por un experto en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento, el estado de la técnica y esta descripción.

5 **[0051]** El término "tratamiento" como se usa en el presente documento pretende significar la administración de un compuesto o composición de acuerdo con las presentes realizaciones descritas en el presente documento para aliviar o eliminar los síntomas de infección por VIH y/o para reducir la carga viral en un paciente. El término "tratamiento" también abarca la administración de un compuesto o composición de acuerdo con las presentes realizaciones descritas en este documento después de la exposición del individuo al virus pero antes de la aparición de los síntomas de la enfermedad y/o antes de la detección del virus en la sangre, para prevenir la aparición de síntomas de la enfermedad y/o para evitar que el virus alcance niveles detectables en la sangre, y la administración de un compuesto o composición de acuerdo con las presentes realizaciones descritas en este documento previene la transmisión perinatal del VIH de la madre al bebé, por administración a la madre antes del parto y al niño en los primeros días de vida. El término "tratamiento" también abarca la administración de un compuesto o composición de acuerdo con las presentes realizaciones descritas en el presente documento antes de la exposición del individuo al virus (también llamado profilaxis de pre-exposición o PrEP), para evitar que la infección por el VIH se sostenga si el individuo está expuesto al virus y/o para evitar que el virus establezca una infección permanente y/o para prevenir la aparición de síntomas de la enfermedad y/o para evitar que el virus alcance niveles detectables en la sangre. El término "tratamiento" también abarca la administración de un compuesto o composición de acuerdo con las presentes realizaciones descritas en el presente documento tanto antes como después de la exposición del individuo al virus.

25 **[0052]** El término "agente antiviral", como se usa en este documento, pretende significar un agente (compuesto o biológico) que es eficaz para inhibir la formación y/o replicación de un virus en un ser humano, incluidos, entre otros, agentes que interfieren ya sea con el huésped o con los mecanismos virales necesarios para la formación y/o replicación de un virus en un ser humano.

30 **[0053]** El término "inhibidor de la replicación del VIH", como se usa en este documento, pretende significar un agente capaz de reducir o eliminar la capacidad del VIH para replicarse en una célula huésped, ya sea *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*.

35 **[0054]** Los compuestos de las realizaciones descritas en el presente documento, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisómeras que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)-o (L)- para los aminoácidos. La presente descripción pretende incluir todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R)- y (S)-, o (D)- y (L) pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o pueden resolverse usando técnicas convencionales, *p. ej.*, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) utilizando, *p. ej.*, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC). Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z. Asimismo, todas las formas tautoméricas también están destinadas a ser incluidas.

45 **[0055]** Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente descripción contempla varios estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí. En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, los compuestos descritos aquí pueden estar en forma de un estereoisómero del mismo.

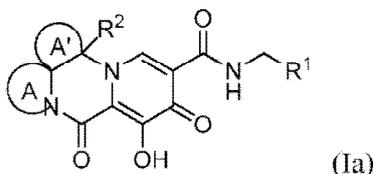
50 **[0056]** Un "tautómero" se refiere a un cambio de protones de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente divulgación incluye tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.

55 **[0057]** "Parcialmente insaturado" se refiere a un grupo cíclico a un grupo cíclico que contiene al menos un doble enlace pero no es aromático.

60 **[0058]** Un "profármaco" es un derivado biológicamente inactivo de un fármaco que tras la administración al cuerpo humano se convierte en el fármaco principal biológicamente activo de acuerdo con alguna vía química o enzimática.

#### Compuestos

65 **[0059]** Como se indicó anteriormente, en una realización, se proporcionan compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ia):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

A es un heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>3</sup>;

cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno y oxo; o dos R<sup>3</sup> conectados a los mismos o átomos de carbono adyacentes forman un anillo espiro o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> fusionado o heterociclilo de 4 a 6 miembros;

A' se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo monocíclico C<sub>3-7</sub> y heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros; en donde cada cicloalquilo monocíclico C<sub>3-7</sub> y heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>4</sup>;

cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno y oxo; o dos R<sup>4</sup> conectados a los mismos o átomos de carbono adyacentes forman un anillo espiro o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> fusionado o heterociclilo de 4 a 6 miembros;

R<sup>1</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>5</sup>;

cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo C<sub>1-3</sub>; y

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub>.

**[0060]** En otra realización, A es un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros saturado o parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>3</sup>.

**[0061]** En otra realización, A es un heterociclilo monocíclico de 5 miembros saturado o parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>3</sup>.

**[0062]** En otra realización, A es un heterociclilo monocíclico de 6 miembros saturado o parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>3</sup>.

**[0063]** En otra realización, A se selecciona del grupo que consiste en oxazolidinilo, piperidinilo, piperidinilo 3,4-insaturado, pirrolidinilo, tetrahidro-1,3-oxazinilo y tiazolidinilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>3</sup>.

**[0064]** En otra realización, A se selecciona del grupo que consiste en oxazolidinilo, pirrolidinilo y tiazolidinilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>3</sup>.

**[0065]** En otra realización, A se selecciona del grupo que consiste en piperidinilo, tetrahidro-1,3-oxazinilo y 3,4-piperidinilo insaturado; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>3</sup>.

**[0066]** En otra realización, A es piperidinilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>3</sup>.

**[0067]** En otra realización, A se selecciona del grupo que consiste en oxazolidinilo, piperidinilo, piperidinilo 3,4-insaturado, pirrolidinilo, tetrahidro-1,3-oxazinilo y tiazolidinilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R<sup>3</sup>; en donde R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>; o dos R<sup>3</sup> conectados a los mismos o átomos de carbono adyacentes forman un anillo espiro o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> fusionado o heterociclilo de 4 a 6 miembros.

**[0068]** En otra realización, A se selecciona del grupo que consiste en oxazolidinilo, pirrolidinilo y tiazolidinilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R<sup>3</sup>; en donde R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>; o dos R<sup>3</sup> conectados a los mismos o átomos de carbono adyacentes forman un anillo espiro o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> fusionado o heterociclilo de 4 a 6 miembros.

**[0069]** En otra realización, A se selecciona del grupo que consiste en piperidinilo, tetrahidro-1,3-oxazinilo y 3,4-piperidinilo insaturado; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R<sup>3</sup>; en donde R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>; o dos R<sup>3</sup> conectados a los mismos o átomos de carbono adyacentes forman un espiro o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> fusionado o anillo heterociclilo de 4 a 6 miembros.

**[0070]** En otra realización, A es piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R<sup>3</sup>; en donde R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>; o dos R<sup>3</sup> conectados a los mismos o átomos de carbono adyacentes forman un anillo espiro o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> fusionado o heterociclilo de 4 a 6 miembros.

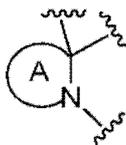
**[0071]** En otra realización, A se selecciona del grupo que consiste en oxazolidinilo, piperidinilo, piperidinilo 3,4-insaturado, pirrolidinilo, tetrahydro-1,3-oxazinilo y tiazolidinilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con metilo.

5 **[0072]** En otra realización, A es piperidinilo opcionalmente sustituido con metilo.

**[0073]** En otra realización, A es piperidinilo.

**[0074]** En otra realización,

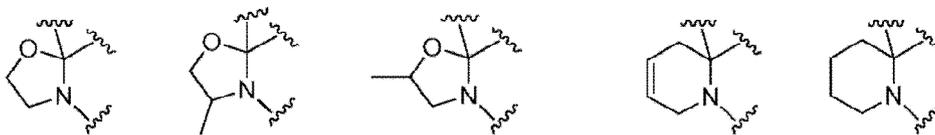
10



15

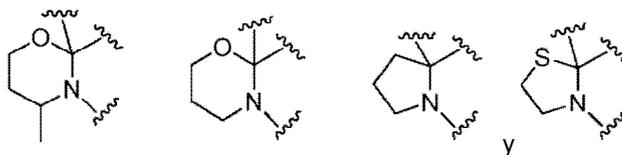
se selecciona del grupo que consiste en:

20



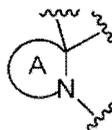
25

30



**[0075]** En otra realización,

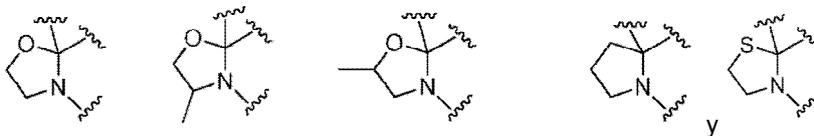
35



40

se selecciona del grupo que consiste en:

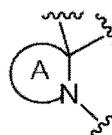
45



50

**[0076]** En otra realización,

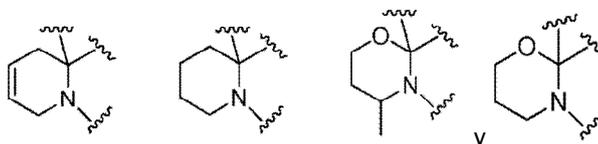
55



60

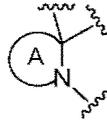
se selecciona del grupo que consiste en:

65



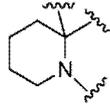
[0077] En otra realización,

5



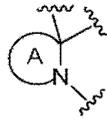
10 es

15



[0078] En otra realización,

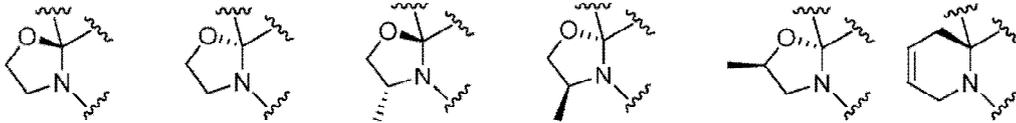
20



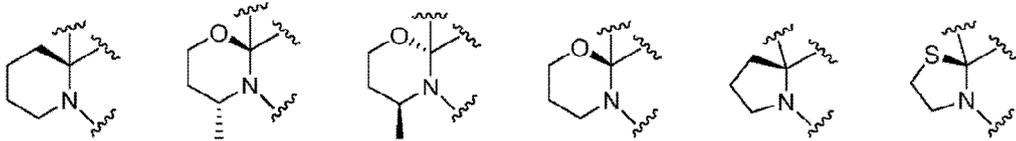
25

se selecciona del grupo que consiste en:

30

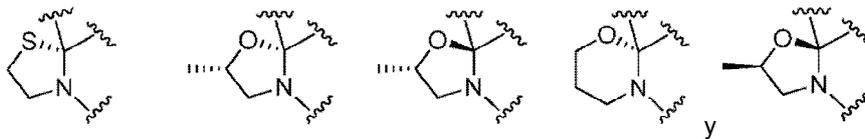


35



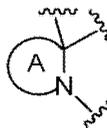
40

45



[0079] En otra realización,

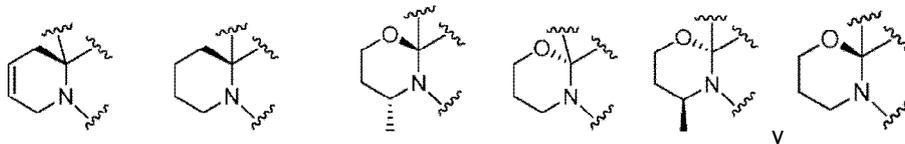
50



55

se selecciona del grupo que consiste en:

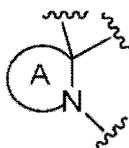
60



65

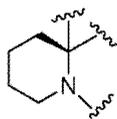
[0080] En otra realización,

5



es

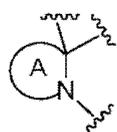
10



15

[0081] En otra realización,

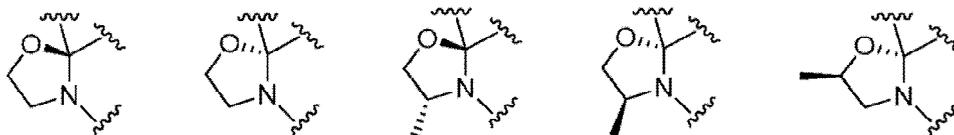
20



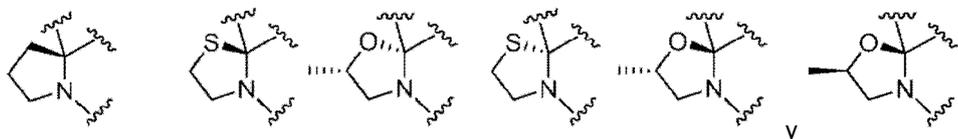
25

se selecciona del grupo que consiste en:

30



35



40

[0082] En otra realización, A' se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo monocíclico C<sub>4-6</sub> y heterociclo monocíclico de 5 a 6 miembros; en donde cada cicloalquilo monocíclico C<sub>4-6</sub> y heterociclo monocíclico de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>4</sup>.

45

[0083] En otra realización, A' se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo monocíclico C<sub>5-6</sub> y heterociclo monocíclico de 5 a 6 miembros; en donde cada cicloalquilo monocíclico C<sub>5-6</sub> y heterociclo monocíclico de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>4</sup>.

50

[0084] En otra realización, A' se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo, tetrahidrofuranilo, ciclohexilo y tetrahidropiranilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>4</sup>.

55

[0085] En otra realización, A' se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo y ciclohexilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>4</sup>.

[0086] En otra realización, A' se selecciona del grupo que consiste en tetrahidropiranilo y tetrahidrofuranilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>4</sup>.

60

[0087] En otra realización, A' es tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>4</sup>.

[0088] En otra realización, A' es tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>4</sup>.

65

[0089] En otra realización, A' se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo, tetrahidrofuranilo, ciclohexilo y tetrahidropiranilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R<sup>4</sup>, en donde cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno y oxo; o dos R<sup>2</sup> conectados a los

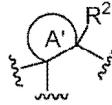
mismos o átomos de carbono adyacentes forman un anillo espiro o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> fusionado o heterociclilo de 4 a 6 miembros.

- 5 **[0090]** En otra realización, A' se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo y ciclohexilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R<sup>4</sup>, en donde cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno y oxo; o dos R<sup>2</sup> conectados a los mismos o átomos de carbono adyacentes forman un anillo espiro o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> fusionado o heterociclilo de 4 a 6 miembros.
- 10 **[0091]** En otra realización, A' se selecciona del grupo que consiste en tetrahidropiraniolo y tetrahidrofuranilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R<sup>4</sup>, en donde cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno y oxo; o dos R<sup>2</sup> conectados a los mismos o átomos de carbono adyacentes forman un anillo espiro o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> fusionado o heterociclilo de 4 a 6 miembros.
- 15 **[0092]** En otra realización, A' es tetrahidropiraniolo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R<sup>4</sup>, en donde cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno y oxo; o dos R<sup>2</sup> conectados a los mismos o átomos de carbono adyacentes forman un anillo espiro o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> fusionado o heterociclilo de 4 a 6 miembros.
- 20 **[0093]** En otra realización, A' es tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R<sup>4</sup>, en donde cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno y oxo; o dos R<sup>2</sup> conectados a los mismos o átomos de carbono adyacentes forman un anillo espiro o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> fusionado o heterociclilo de 4 a 6 miembros.
- 25 **[0094]** En otra realización, A' se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo, tetrahidrofuranilo, ciclohexilo y tetrahidropiraniolo; cada uno de los cuales se fusiona opcionalmente con un anillo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>.
- [0095]** En otra realización, A' es ciclopentilo opcionalmente fusionado con un anillo de cicloalquilo C<sub>3-6</sub>.
- 30 **[0096]** En otra realización, A' se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofuranilo y tetrahidropiraniolo; cada uno de los cuales se fusiona opcionalmente con un anillo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>.
- [0097]** En otra realización, A' es tetrahidrofuranilo opcionalmente fusionado con un anillo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>.
- 35 **[0098]** En otra realización, A' es tetrahidropiraniolo opcionalmente fusionado con un anillo de cicloalquilo C<sub>3-6</sub>.
- [0099]** En otra realización, A' se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo, tetrahidrofuranilo, ciclohexilo y tetrahidropiraniolo; cada uno de los cuales se fusiona opcionalmente con un grupo ciclopropilo.
- 40 **[0100]** En otra realización, A' es ciclopentilo opcionalmente fusionado con un grupo ciclopropilo.
- [0101]** En otra realización, A' se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofuranilo y tetrahidropiraniolo; cada uno de los cuales se fusiona opcionalmente con un grupo ciclopropilo.
- 45 **[0102]** En otra realización, A' es tetrahidrofuranilo opcionalmente fusionado con un grupo ciclopropilo.
- [0103]** En otra realización, A' es tetrahidrofuranilo.
- [0104]** En otra realización, A' es tetrahidropiraniolo opcionalmente fusionado con un grupo ciclopropilo.
- 50 **[0105]** En otra realización, A' es tetrahidropiraniolo.
- [0106]** En otra realización, A' se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofuranilo y tetrahidropiraniolo,
- 55 **[0107]** En otra realización, A' es tetrahidrofuranilo y A es piperidinilo.
- [0108]** En otra realización, A' es tetrahidropiraniolo, y A es piperidinilo.
- [0109]** En otra realización, R<sup>2</sup> es H.
- 60 **[0110]** En otra realización, A' se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofuranilo y tetrahidropiraniolo,
- [0111]** En otra realización, A' se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofuranilo y tetrahidropiraniolo, A es piperidinilo y R<sup>2</sup> es H.
- 65 **[0112]** En otra realización, A' es tetrahidrofuranilo, A es piperidinilo y R<sup>2</sup> es H.

[0113] En otra realización, A' es tetrahidropiraniolo, A es piperidinilo y R<sup>2</sup> es H.

[0114] En otra realización,

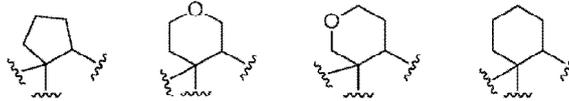
5



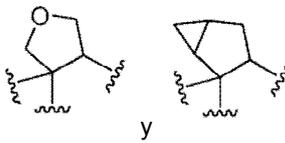
10

se selecciona del grupo que consiste en:

15

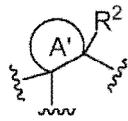


20



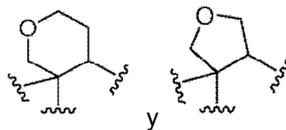
25 [0115] En otra realización,

30



se selecciona del grupo que consiste en:

35



40

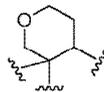
[0116] En otra realización,

45



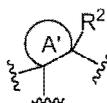
es

50



55 [0117] En otra realización,

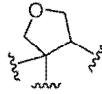
60



es

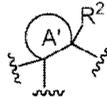
65

5



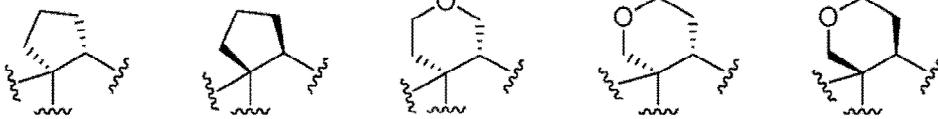
[0118] En otra realización,

10

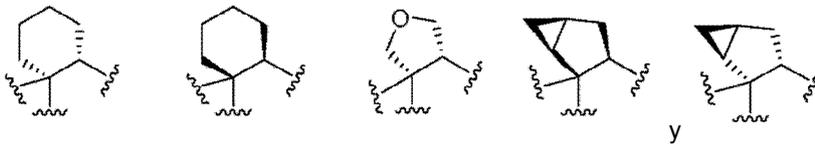


15 se selecciona del grupo que consiste en:

20

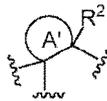


25



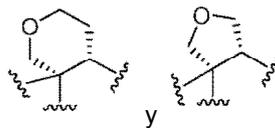
30 [0119] En otra realización,

35



se selecciona del grupo que consiste en:

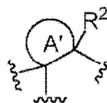
40



45

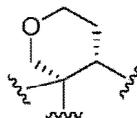
[0120] En otra realización,

50



55 es

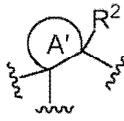
60



[0121] En otra realización,

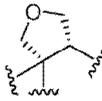
65

5



es

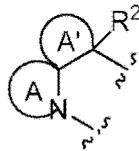
10



15

[0122] En otra realización,

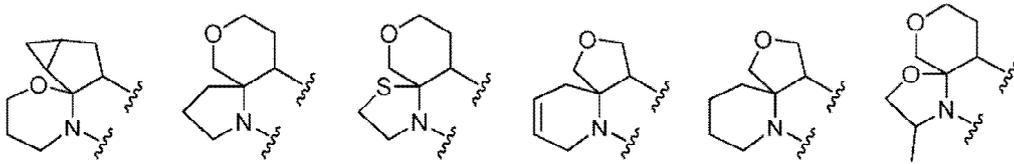
20



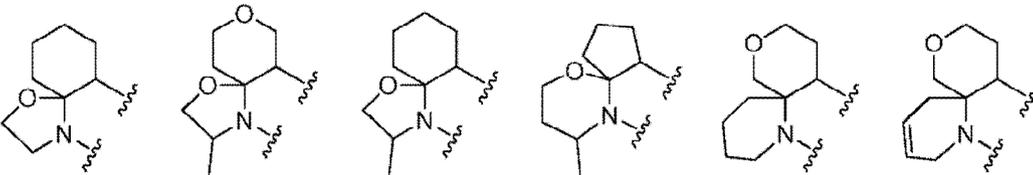
25

se selecciona del grupo que consiste en:

30

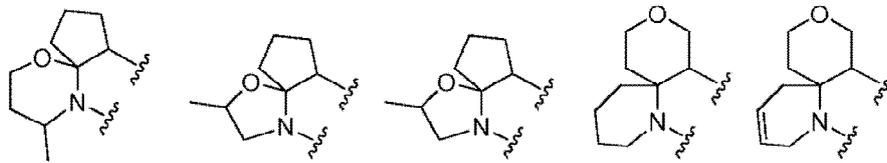


35



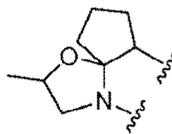
40

45

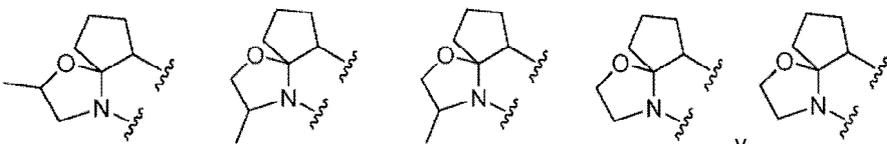


50

55



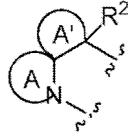
60



65

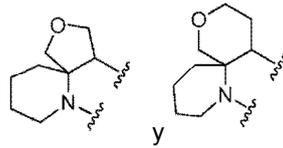
[0123] En otra realización,

5



se selecciona del grupo que consiste en:

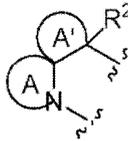
10



15

**[0124]** En otra realización,

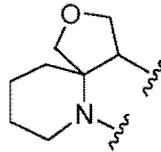
20



25

es

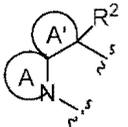
30



35

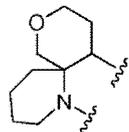
**[0125]** En otra realización,

40



es

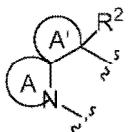
45



50

**[0126]** En otra realización,

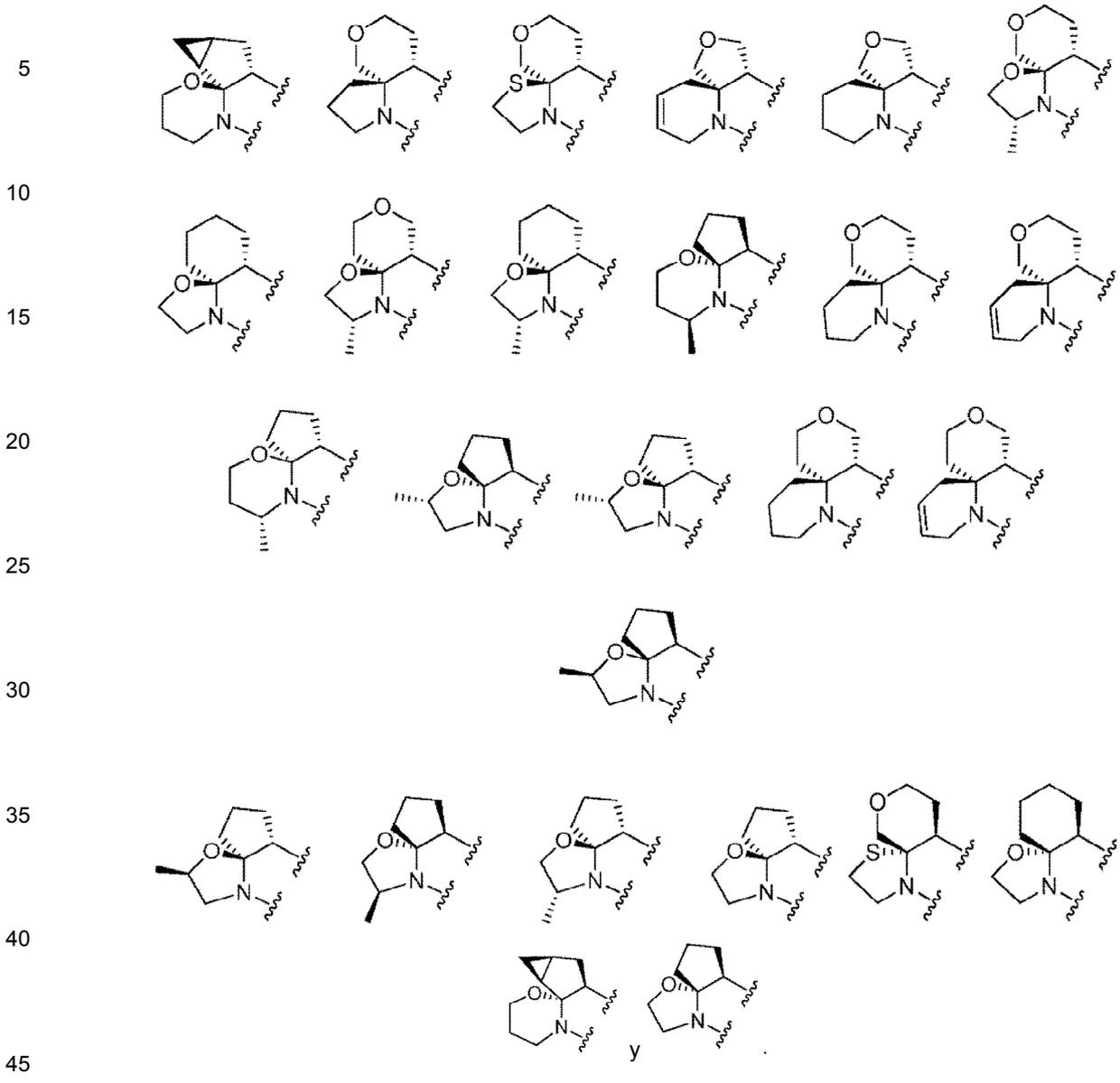
55



60

se selecciona del grupo que consiste en:

65



[0127] En otra realización,

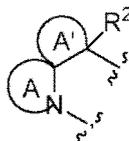


55 se selecciona del grupo que consiste en:



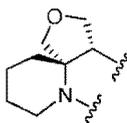
65 [0128] En otra realización,

5



es

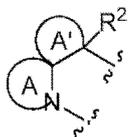
10



15

[0129] En otra realización,

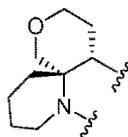
20



25

es

30



35

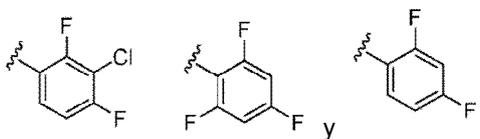
[0130] En otra realización, R<sup>1</sup> es fenilo sustituido con dos o tres grupos R<sup>5</sup>, en donde cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo C<sub>1-3</sub>.

40

[0131] En otra realización, R<sup>1</sup> es fenilo sustituido con dos o tres grupos R<sup>5</sup>, en donde cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor y cloro.

[0132] En otra realización, R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

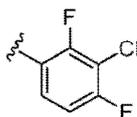
45



50

[0133] En otra realización, R<sup>1</sup> es

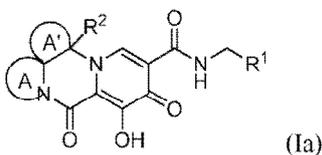
55



60

[0134] En otra realización, se proporcionan compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ia):

65



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

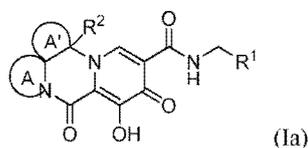
A se selecciona del grupo que consiste en oxazolidinilo, piperidinilo, piperidinilo 3,4-insaturado, pirrolidinilo, tetrahydro-1,3-oxazinilo y tiazolidinilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>3</sup>; cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno y oxo; o dos R<sup>3</sup> conectados a los mismos o átomos de carbono adyacentes forman un anillo espiro o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> fusionado o heterociclilo de 4 a 6 miembros;

A' se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo, tetrahydrofurano, ciclohexilo y tetrahidropirano; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>4</sup>; cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno y oxo; o dos R<sup>4</sup> conectados a los mismos o átomos de carbono adyacentes forman un anillo espiro o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> fusionado o heterociclilo de 4 a 6 miembros;

R<sup>1</sup> es fenilo sustituido con dos o tres grupos R<sup>5</sup>, en donde cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo C<sub>1-3</sub>; y

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub>.

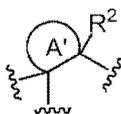
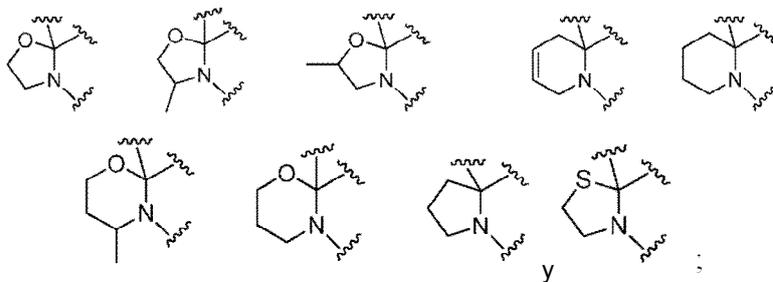
**[0135]** En otra realización, se proporcionan compuestos que tienen la siguiente fórmula (Ia):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

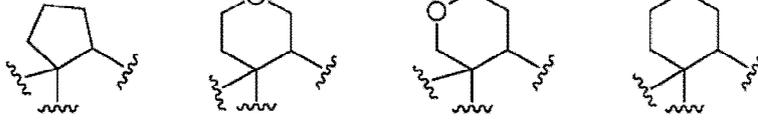


se selecciona del grupo que consiste en:

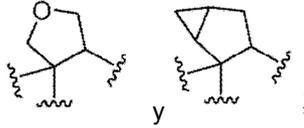


se selecciona del grupo que consiste en:

5



10



y

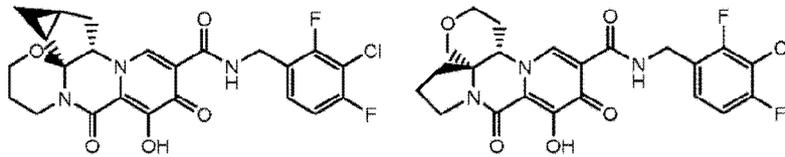
15

R<sup>1</sup> es fenilo sustituido con dos o tres grupos R<sup>5</sup>, en donde cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor y cloro.

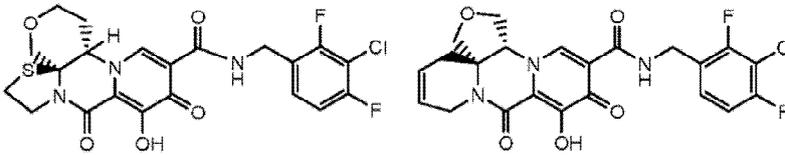
20

**[0136]** En otra realización, se proporcionan compuestos que tienen las siguientes estructuras:

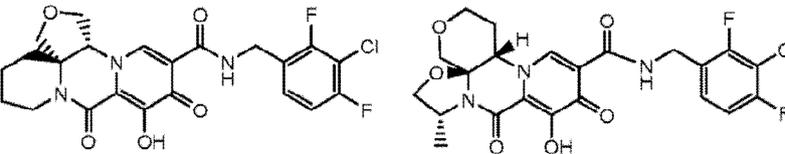
25



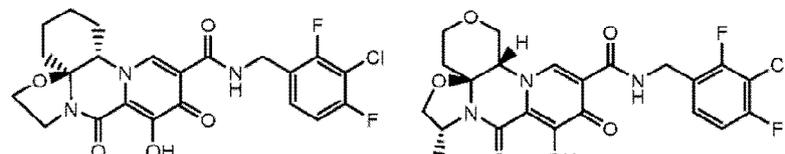
30



35



40



45

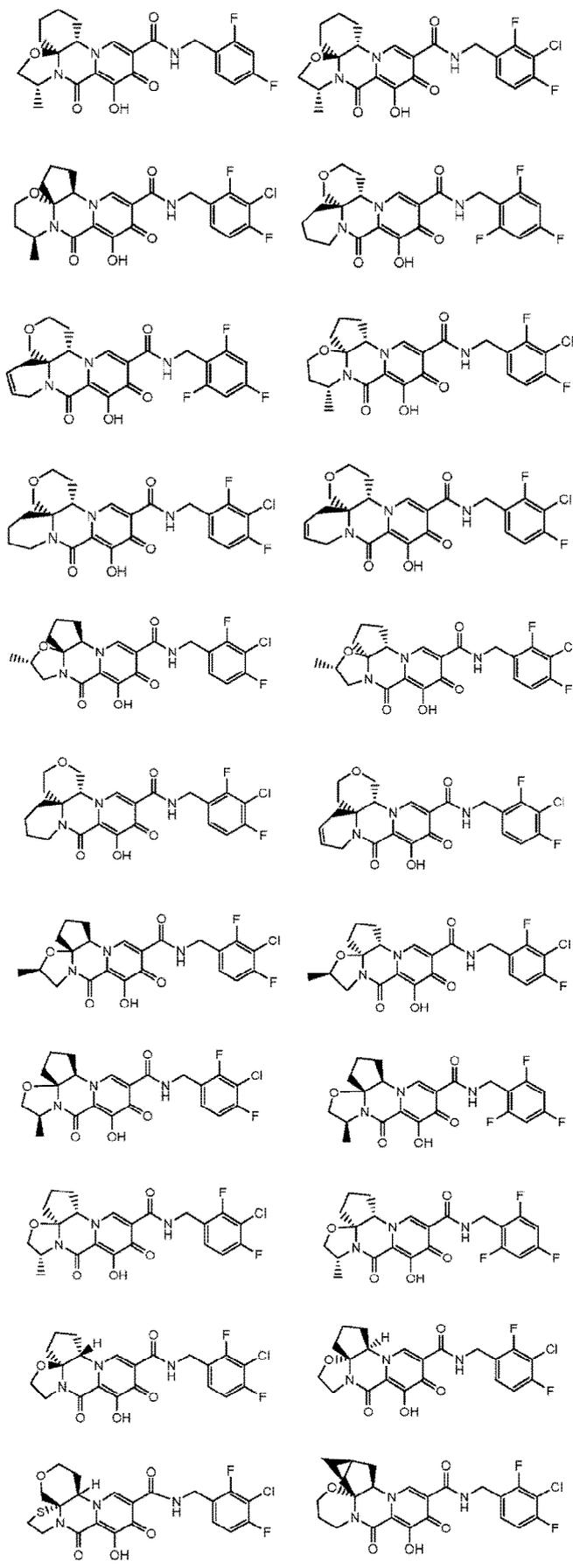
50

55

60

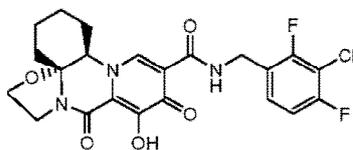
65

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



y

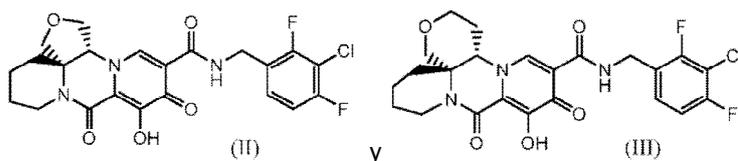
5



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0137]** En otra realización, se proporcionan compuestos que tienen las siguientes estructuras:

15

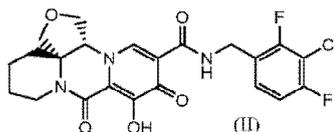


20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0138]** En otra realización, se proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura:

25

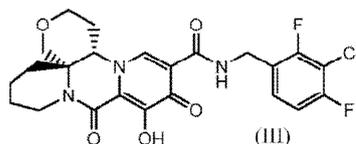


30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0139]** En otra realización, se proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura:

40



45

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0140]** En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la Fórmula (Ia), (II) o (III) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

**[0141]** En otra realización, la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

**[0142]** En otra realización, la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes anti-VIH.

**[0143]** En otra realización, la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de los nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico del VIH, inhibidores de la cápside del VIH y combinaciones de los mismos.

**[0144]** En otra realización, la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, nucleósidos del VIH o inhibidores de nucleótidos de la transcriptasa inversa, y combinaciones de los mismos.

**[0145]** En otra realización, la composición farmacéutica comprende además un primer agente terapéutico adicional

seleccionado del grupo que consiste en: sulfato de abacavir, tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir, y hemifumarato de alafenamida de tenofovir y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo formado por emtricitabina y lamivudina.

5 **[0146]** En otra realización, la composición farmacéutica comprende además un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir y hemifumarato de alafenamida de tenofovir y emtricitabina.

10 **[0147]** En otra realización, la composición farmacéutica comprende además fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina.

**[0148]** En otra realización, la composición farmacéutica comprende además hemofumarato de alafenamida de tenofovir y emtricitabina.

15 **[0149]** En otra realización, un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección administrando al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se describe.

20 **[0150]** En otra realización de la divulgación, el método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, comprende además administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

25 **[0151]** En otra realización de la divulgación, el método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, comprende además administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, nucleósidos del VIH o inhibidores de nucleótidos de la transcriptasa inversa, Inhibidores de la integrasa de sitios no catalíticos del VIH, inhibidores de la cápside del VIH y combinaciones de los mismos.

30 **[0152]** En otra realización de la divulgación, el método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, comprende además administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de los nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa y combinaciones de los mismos. En una realización específica, el método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, comprende además administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de inhibidores no nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa.

40 **[0153]** En otra realización de la divulgación, el método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, comprende además administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: sulfato de abacavir, tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de disopropirumilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir y hemifumarato de alafenamida de tenofovir y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina.

45 **[0154]** En otra realización de la divulgación, el método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, comprende administrar simultáneamente al ser humano un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: sulfato de abacavir, tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir y hemifumarato de alafenamida de tenofovir y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo consistente de emtricitabina y lamivudina.

50 **[0155]** En otra realización de la divulgación, el método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, comprende administrar al ser humano una combinación de dosis fija de un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: sulfato de abacavir, tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, una alafenamida de tenofovir y un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo formado por emtricitabina y lamivudina.

60 **[0156]** En otra realización de la divulgación, el método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, comprende administrar al ser humano una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea a un paciente, por ejemplo como un sólido. forma de dosificación para administración oral, de un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: sulfato de abacavir, tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir y hemifumarato de alafenamida de tenofovir

65

y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina.

**[0157]** En otra realización de la divulgación, el método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, comprende además administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina.

**[0158]** En otra realización de la divulgación, el método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, comprende además administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de alafenamida de tenofovir y emtricitabina.

**[0159]** En otra realización, un uso de un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de (Ia), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, se describe.

**[0160]** En otra realización, un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia médica.

**[0161]** En otra realización, un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH.

**[0162]** En otra realización, un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III) o se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección.

**[0163]** En otra realización, un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III) o se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, en el que dicho método comprende además administrar al agente humano uno o más agentes terapéuticos adicionales.

**[0164]** En otra realización, un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o se proporciona una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección. en el que dicho método comprende además administrar al agente humano uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, nucleósidos del VIH o inhibidores de los nucleótidos de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico del VIH, Inhibidores de la cápside del VIH, y combinaciones de los mismos. En una realización, el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores del nucleósido o nucleótido del VIH de la transcriptasa inversa y combinaciones de los mismos. En una realización, el uno o más agentes terapéuticos adicionales es un inhibidor no nucleosídico del VIH de la transcriptasa inversa.

**[0165]** En otra realización, un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III) o se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, en donde dicho método comprende además administrar al primer agente terapéutico adicional del ser humano seleccionado del grupo que consiste en: sulfato de abacavir, tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir, y hemofumarato de alafenamida de tenofovir y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina. En una realización, dicho método comprende administrar simultáneamente al humano dicho compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con dicho primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: sulfato de abacavir, tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir y hemifumarato de alafenamida de tenofovir y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina.

**[0166]** En otra realización, un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III) o se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, en donde el método comprende administrar al ser humano una combinación de dosis fija de un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: sulfato de abacavir,

tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir y hemifumarato de alafenamida de tenofovir y un segundo adicional. Agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina.

5 **[0167]** En otra realización, un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III) o se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, en donde el método comprende administrar al ser humano una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea a un paciente, por ejemplo como una forma de dosificación sólida para administración oral, de un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: sulfato de abacavir, tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir y hemifundamida de alafenamida de tenofovir y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina.

15 **[0168]** En otra realización, un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III) o se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, en el que dicho método comprende además administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina.

20 **[0169]** En otra realización, un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III) o se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, en el que dicho método comprende además administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de alafenamida de tenofovir y emtricitabina.

25 **[0170]** En otra realización, se proporciona un método para usar un compuesto que tiene la Fórmula (Ia), (II) o (III) en terapia. En particular, se describe un método para tratar la proliferación del virus VIH, tratar el SIDA o retrasar la aparición de los síntomas del SIDA o ARC en un mamífero (p. ej., un ser humano), que comprende administrar al mamífero un compuesto que tiene la Fórmula (Ia), (II) o (III), o un estereoisómero o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 **[0171]** En otra realización, una composición que comprende un compuesto que tiene la Fórmula (Ia), (II) o (III), o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, para uso en un método de se proporciona el tratamiento de la proliferación del virus del VIH, el tratamiento del SIDA o el retraso de la aparición del SIDA o los síntomas ARC en un mamífero (p. ej., un ser humano).

35 **[0172]** En otra realización, un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se proporciona para su uso en la profilaxis previa a la exposición (PrEP) antes de la exposición del individuo al virus VIH para prevenir la infección por el VIH si el individuo está expuesto al virus y/o para evitar que el virus establezca una infección permanente y/o para prevenir la aparición de síntomas de la enfermedad y/o para evitar que el virus alcance niveles detectables en el sangre.

40 **[0173]** En otra realización, el uso de un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III) como se describe en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un VIH. Se revela la infección en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección.

45 **[0174]** En otra realización, se describe el uso de un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como herramienta de investigación.

50 **[0175]** En otra realización, un artículo de fabricación que comprende una composición eficaz para tratar una infección por VIH; y se describe un material de embalaje que comprende una etiqueta que indica que la composición se puede usar para tratar la infección por VIH. Las composiciones ejemplares comprenden un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III) de acuerdo con estas realizaciones descritas en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 **[0176]** En otra realización más, se describe un método para inhibir la replicación del VIH. El método comprende exponer el virus a una cantidad efectiva del compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III), o una sal del mismo, en condiciones en las que se inhibe la replicación del VIH.

60 **[0177]** En otra realización, se describe el uso de un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III) para inhibir la actividad de la enzima integrasa del VIH.

65 **[0178]** En otra realización, se describe el uso de un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III), o una sal del mismo, para

inhibir la replicación del VIH.

**[0179]** La presente descripción también proporciona compuestos de cada una de las Fórmulas en este documento, así como cada subgrupo y realización del mismo, que incluye un compuesto seleccionado del grupo de Fórmula (Ia), (II) y (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (Ia), (II), o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o uno de los compuestos específicos de los ejemplos en el presente documento, o una sal del mismo para uso en cualquiera de los métodos de la invención como se define en el presente documento.

**[0180]** Se entiende que cualquier realización de los compuestos de una cualquiera de las Fórmulas (Ia), (II) o (III), como se expuso anteriormente, y cualquier sustituyente específico expuesto aquí grupo A, A', R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> en los compuestos de Fórmulas (Ia) como se expuso anteriormente, puede combinarse independientemente con otras realizaciones y/o sustituyentes de compuestos de una cualquiera de las Fórmulas (Ia) para formar realizaciones no expuestas específicamente anteriormente. Además, en el caso de que se incluya una lista de sustituyentes para cualquier A, A', R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> en particular en una realización y/o reivindicación particular, se entiende que cada sustituyente individual puede eliminarse de la realización particular y/o la reivindicación y que la lista restante de sustituyentes se considerará dentro del alcance de las realizaciones descritas en el presente documento.

#### Composiciones farmacéuticas

**[0181]** Para los fines de administración, en ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se administran como un producto químico bruto o se formulan como composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas dentro del alcance de las realizaciones descritas en el presente documento comprenden un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III), y un excipiente farmacéuticamente aceptable. El compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III) está presente en la composición en una cantidad que es eficaz para tratar una enfermedad particular o afección de interés. La actividad de los compuestos de Fórmulas (Ia), (II) o (III) puede ser determinada por un experto en la técnica, *p. ej.*, como se describe en los ejemplos a continuación. Las concentraciones y dosis apropiadas pueden ser determinadas fácilmente por un experto en la técnica.

**[0182]** La administración de los compuestos de las realizaciones descritas en el presente documento, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, se puede llevar a cabo a través de cualquiera de los modos de administración aceptados de agentes para servir a utilidades similares. Las composiciones farmacéuticas de las realizaciones descritas en el presente documento pueden prepararse combinando un compuesto de las realizaciones descritas en este documento con un excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado, y pueden formularse en preparaciones en forma sólida, semisólida, líquida o gaseosa, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles, microesferas y aerosoles. Las vías típicas de administración de tales composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, oral, tópica, transdérmica, inhalación, parenteral, sublingual, bucal, rectal, vaginal e intranasal. Las composiciones farmacéuticas de las realizaciones descritas en el presente documento se formulan de modo que permitan que los ingredientes activos contenidos en ellos estén biodisponibles tras la administración de la composición a un paciente. Las composiciones que se administrarán a un sujeto o paciente toman la forma de una o más unidades de dosificación, donde, *p. ej.*, una tableta puede ser una sola unidad de dosificación, y un recipiente de un compuesto de las realizaciones descritas en el presente documento en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosificación. Los métodos reales para preparar tales formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, vea Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>a</sup> edición (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). La composición a administrar contendrá, en cualquier caso, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las realizaciones descritas en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o afección de interés de acuerdo con las enseñanzas de esta descripción.

**[0183]** En una realización, la composición farmacéutica es una unidad de dosificación oral. En una realización, la composición farmacéutica es una unidad de dosificación oral sólida. En una realización, la composición farmacéutica es una tableta.

**[0184]** Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden prepararse mediante una metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, una composición farmacéutica que se pretende administrar por inyección puede prepararse combinando un compuesto de las realizaciones descritas en el presente documento con agua destilada estéril para formar una solución. Se puede agregar un surfactante para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea. Los tensioactivos son compuestos que interactúan de manera no covalente con el compuesto de las realizaciones descritas en el presente documento para facilitar la disolución o suspensión homogénea del compuesto en el sistema de suministro acuoso.

**[0185]** Los compuestos de las realizaciones descritas en el presente documento, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz, que variará dependiendo de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y la duración de la acción del compuesto; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el modo y tiempo

de administración; la tasa de excreción; la combinación de drogas; la severidad del trastorno o condición particular; y el sujeto sometido a terapia.

#### Terapia de combinación

**[0186]** En ciertas realizaciones, se describe un método para tratar o prevenir una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (p. ej., uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. En una realización, se describe un método para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (p. ej., uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

**[0187]** En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar una infección por VIH, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección por VIH.

**[0188]** Un compuesto como se describe en este documento (p. ej., cualquier compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III)) puede combinarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación del compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III) (p. ej., de 50 mg a 1.000 mg de compuesto).

**[0189]** En una realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (p. ej., uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

**[0190]** En una realización, se proporcionan kits que comprenden un compuesto descrito aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (p. ej., uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos.

**[0191]** En las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VIH. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de transcriptasa inversa, nucleósidos del VIH o inhibidores de nucleótidos de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH. Inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH (p. ej., inhibidores de CCR5, inhibidores de gp41 (es decir, inhibidores de la fusión) e inhibidores de la unión a CD4), inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, vacunas contra el VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de reversión de la latencia (p. ej., inhibidores de la histona desacetilasa, inhibidores del proteasoma, activadores de la proteína quinasa C (PKC) e inhibidores de la BRD4), compuestos dirigidos a la cápside del VIH ("inhibidores de la cápside"; por ejemplo, inhibidores de la polimerización de la cápside o compuestos disruptores de la cápside, inhibidores de la nucleótida p7 (NCp7) del VIH, inhibidores de la proteína de la cápside p24 del VIH), potenciadores farmacocinéticos, terapias basadas en el sistema inmunitario (p. ej., moduladores de Pd-1, moduladores de Pd-L1, moduladores de receptores de toll, agonistas de IL-15, anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "parecidas a anticuerpos" (p. ej., DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, Derivados de Fab) incluidos aquellos dirigidos a VIH gp120 o gp41, medicamentos de combinación para VIH, VIH p17 inhibidores de la proteína de la matriz, antagonistas de IL-13, Peptidilo-prolil cis-trans isomerasa A moduladores, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, complemento C5a antagonistas del receptor, ADN metiltransferasa inhibidor, moduladores del gen VIH vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores Nef del VIH-1, moduladores de la tirosina quinasa Hck, inhibidores del empalme quinasa-3 (MLK-3) mezclados, inhibidores del empalme del VIH-1, Inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de la integrina, inhibidores de la nucleoproteína, moduladores del factor de empalme, dominio COMM que contiene los moduladores de la proteína 1, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de la retrociclina, inhibidores de CDK-9, inhibición dendrítica de ICAM-3 para no inhibición de la no integración 1 inhibidores de la proteína de la GAG del VIH, inhibidores de la proteína quinasa dependiente de la ciclina, inhibidores de la proteína convertidora PC8, inhibidores de la desintoxicitidina quinasa, inhibidores de proteína POL del VIH, moduladores de complemento de Factor H, inhibidores de ligasa de ubiquitina, inhibidores de quinasa de deoxicitidina, inhibidores de quinasa dependientes de ciclina, estimuladores PC9 de convertasa de proproteína, inhibidores DDX3X de helicasa ARN dependientes de ATP, inhibidores de complejo de cebador de transcriptasa inversa, terapia génica de VIH, inhibidores PI3K, compuestos tales como los descritos en WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Universidad de Pensilvania), WO 2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), US20140221380 (Japan Tobacco), US20140221378 (Japan Tobacco), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead

Science), WO2012/003497 (Gilead Sciences), WO2014/100323 (Gilead Sciences), WO2012/145728 (Gilead Sciences), WO2013/159064 (Gilead Sciences) y WO 2012/003498 (Gilead Sciences) y WO 2013/006792 (Pharma Resources), y otros fármacos para tratar el VIH, y sus combinaciones.

5 **[0192]** En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleotídicos del VIH de la transcriptasa inversa, nucleósidos del VIH o inhibidores de nucleótidos de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de integrasa de VIH de sitios no catalíticos (o alostéricos), potenciadores farmacocinéticos y combinaciones de los mismos.

10 **[0193]** En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ia), (II) o (III) se formula como una tableta, que opcionalmente puede contener uno o más compuestos útiles para tratar el VIH. En ciertas realizaciones, la tableta puede contener otro ingrediente activo para tratar el VIH, como los inhibidores de la proteasa del VIH, los inhibidores no nucleósidos o no nucleotídicos del VIH de la transcriptasa inversa, los inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos del VIH, los inhibidores de la integrasa del VIH, los inhibidores de integrasa de sitio catalítico (o alostérico), potenciadores farmacocinéticos y combinaciones de los mismos.

15 **[0194]** En ciertas realizaciones, tales comprimidos son adecuados para la dosificación una vez al día. En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de uno o más de:

20 (1) Fármacos combinados seleccionados del grupo que consiste en ATRIPLA® (efavirenz + fumarato de disoproxilo de tenofovir + emtricitabina), COMPLERA® (EVIPLERA®, rilpivirina + fumarato de disoproxilo de tenofovir + emtricitabina), STRIBILD® (elvitegravir + cobicistat + fumarato de disoproxilo de tenofovir + emtricitabina), dolutegravir + sulfato de abacavir + lamivudina, TRIUMEQ® (dolutegravir + abacavir + lamivudina), lamivudina + nevirapina + zidovudina, dolutegravir + rilpivirina, sulfato de atazanavir + cobicistat, atazanavir + cobicistat, darunavir + cobicistat, efavirenz + lamivudina + fumarato de disoproxilo de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir + emtricitabina + cobicistat + elvitegravir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir + emtricitabina, alafenamida de tenofovir + emtricitabina, hemifumarato de alafenamida de tenofovir + emtricitabina + rilpivirina, alafenamida de tenofovir + emtricitabina + rilpivirina, Vacc-4x + romidepsina, darunavir + hemifumarato de alafenamida de tenofovir + emtricitabina + cobicistat, APH-0812, raltegravir + lamivudina, KALETRA® (ALUVIA®, lopinavir + ritonavir), sulfato de atazanavir + ritonavir, COMBIVIR® (zidovudina + lamivudina, AZT+3TC), EPZICOM® (Livexa®, sulfato de abacavir + lamivudina, ABC+3TC), TRIZIVIR® (sulfato de abacavir+zidovudina+lamivudina, ABC+AZT+3TC), TRUVADA® (fumarato de disoproxilo de tenofovir + emtricitabina, TDF+FTC), tenofovir + lamivudina y lamivudina + fumarato de disoproxilo de tenofovir;

25 (2) Inhibidores de la proteasa del VIH seleccionados del grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, calcio de fosamprenavir, indinavir, sulfato de indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, saquinavir, mesilato de saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100) y TMC-310911;

30 (3) Inhibidores no nucleósidos o no nucleotídicos del VIH de la transcriptasa inversa seleccionados del grupo que consiste en delavirdina, mesilato de delavirdina, nevirapina, etravirina, dapivirina, doravirina, rilpivirina, efavirenz, KM-023, VM-1500, lentinan y AIC- 292;

35 (4) Inhibidores de nucleósidos o nucleotídicos del VIH de la transcriptasa inversa seleccionados del grupo que consiste en VIDEX® y VIDEX® EC (didanosina, ddl), zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, censavudina, abacavir, sulfato de abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovedina, fosfazida, tidoxilo de fozivudina, apricitabina, amdoxovir, KP-1461, tidoxilo de fosalvudina, tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, hemifumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir, fumarato de alafenamida de tenofovir, adefovir, dipivoxilo de adefovir, y festinavir;

40 (5) Inhibidores de la integrasa del VIH seleccionados del grupo que consiste en curcumina, derivados de la curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido dicafeoilquinico, éster fenético del ácido cafeico, derivados del éster fenético del ácido cafeico, tirofostina, derivados de tirofostina, quercetina, derivados de quercetina, raltegravir, elvitegravir, dolutegravir y cabotegravir;

45 (6) Inhibidores de la integrasa (NCINI) del sitio no catalítico del VIH o alostéricos, seleccionados del grupo que consiste en CX-05168, CX-05045 y CX-14442;

50 (7) Inhibidores de la gp41 del VIH seleccionados del grupo que consiste en enfuvirtida, sifuvirtida y albuvirtida;

55 (8) Inhibidores de la entrada del VIH seleccionados del grupo que consiste en cenicriviroc;

## ES 2 718 410 T3

- (9) Inhibidores de la gp120 del VIH seleccionados del grupo que consiste en Radha-108 (Receptol) y BMS-663068;
- 5 (10) Inhibidores de CCR5 seleccionados del grupo que consiste en aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, AdaptaVir (RAP-101), TBR-220 (TAK-220), nifeviroc (TD-0232), TD-0680, y vMIP (Haimipu);
- (11) Inhibidores de la unión a CD4 seleccionados del grupo que consiste en ibalizumab;
- 10 (12) Inhibidores de CXCR4 seleccionados del grupo que consiste en plerixafor, ALT-1188, vMIP y Haimipu;
- (13) Potenciadores farmacocinéticos seleccionados del grupo que consiste en cobicistat y ritonavir;
- 15 (14) Terapias basadas en el sistema inmunitario seleccionadas del grupo que consiste en dermaVir, interleucina-7, plaquenilo (hidroxicloroquina), proleucina (aldesleucina, IL-2), interferon alfa, interferon alfa-2b, interferon alfa-n3, interferon pegilado alfa, interferón gamma, hidroxurea, micofenolato mofetilo (MPA) y su derivado éster micofenolato mofetilo (MMF), WF-10, ribavirina, IL-2, IL-12, polímero polietilenoimina (PEI), Gepon, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, moduladores de los receptores tipo toll (tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 y tlr13), rintatolim y andrl;
- 20 (15) Vacunas contra el VIH seleccionadas del grupo que consiste en vacunas peptídicas, vacunas de proteínas de subunidades recombinantes, vacunas de vectores vivos, vacunas de ADN, vacunas de partículas similares a virus (vacuna de pseudovirión), vacunas peptídicas derivadas de CD4, combinaciones de vacunas, rgp120 (AIDSVAX)), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DC<sub>vax</sub>-001 (CDX-2401), PEP-6409, Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, adenovirus-5 recombinante de ADN de hoja múltiple (rAd5), Pennvax-G, VRC-VIH MAB060-00-AB, AVX-101, vacuna de Tat Oyi, AVX-201, VIH-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, vacunas adyuvadas con poli-ICLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), AGS-004, gp140 del V2.TV1 + MF-59, rVSVIN VIH-1 gag vacuna, vacuna SeV-Gag, AT-20, DNK-4, Ad35-GRIN/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1 - PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, ThV-01, TUTI-16, VGX-3300, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C + Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, TL-01, SAV-001, AE-H, MYM-V10 1, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, ETV-01 y ADN-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505);
- 25 (16) Anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a los anticuerpos" (como DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab) que incluyen BMS-936559, TMB-360 y los que se dirigen al VIH gp120 o gp41 seleccionado del grupo que consiste en bavituximab, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5 + C2G12 + C4E10, 3-BNC-117, PGT145, PGT121, MDX010 (ipilimumab), VRC01, A32, 7Bp2;
- 30 (17) Agentes de reversión de la latencia seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la histona desacetilasa, tales como Romidepsina, vorinostat, panobinostat; Inhibidores de la proteasoma como Velcade; activadores de proteína quinasa C (PKC) tales como indolactama, prostratina, ingenol B y DAG-lactonas, ionomicina, GSK-343, PMA, SAHA, inhibidores de BRD4, IL-15, JQ1, disulfiram y anfotericina B;
- 35 (18) Inhibidores de la nucleocápside p7 del VIH (NCp7) seleccionados del grupo que consiste en azodicarbonamida;
- 40 (19) Inhibidores de la maduración del VIH seleccionados del grupo que consiste en BMS-955176 y GSK-2838232;
- 45 (20) Inhibidores de PI3K seleccionados del grupo que consiste en idelalisib, AZD-8186, buparlisib, CLR-457, pictilisib, neratinib, rigosertib, sodio de rigosertib, EN-3342, TGR-1202, alpelisib, duvelisib, UCB-5857, taselisib, XL-765, gedatolisib, VS-5584, copanlisib, CAI orotato, perifosina, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, panulisib, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-040093, pilaralisib, BAY-1082439, mesilato de puquitinib, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, sonolisib, LY-3023414, SAR-260301 y CLR-1401;
- 50 (21) los compuestos descritos en WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Universidad de Pensilvania), US20140221380 (Japan Tobacco), US20140221378 (Japan Tobacco), WO 2013/006792 (Pharma Resources), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO2012/003497 (Gilead Sciences), WO2014/100323 (Gilead Sciences), WO2012/145728 (Gilead Sciences), WO2013/159064 (Gilead Sciences) y WO 2012/003498 (Gilead Sciences);
- 55 y
- 60 (22) otros medicamentos para tratar el VIH seleccionados del grupo que consiste en BanLec, MK-8507, AG-
- 65

1105, TR-452, MK-8591, REP 9, CYT-107, alisporivir, NOV-205, IND-02, metenkefalina, PGN-007, Acemannan, Gamimune, Prolastina, Ácido 1,5-Dicafeoilquínico, BIT-225, RPI-MN, VSSP, Hlviral, IMO-3100, SB-728-T, RPI-MN, VIR-576, HGTV- 43, MK-1376, rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ, terapia génica MazF, BlockAide, ABX-464, SCY-635, naltrexona, terapia génica AAV-eCD4-Ig y PA-1050040 (PA-040).

5  
 10  
 15  
 20  
 25  
 30

**[0195]** En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En realizaciones adicionales, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. El uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, y/o pueden seleccionarse de diferentes clases de agentes terapéuticos. En una realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor no nucleósido del VIH de la transcriptasa inversa. En una realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa y un inhibidor no nucleósido del VIH de la transcriptasa inversa. En otra realización específica, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, y un compuesto que inhibe la proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos de VIH de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido del VIH y un compuesto que inhibe la proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de nucleósidos o nucleótidos de VIH de la transcriptasa inversa, un inhibidor de nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH y un potenciador farmacocinético. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con al menos un inhibidor de nucleósidos del VIH de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la integrasa y un potenciador farmacocinético. En otra realización, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de VIH de la transcriptasa inversa.

35  
 40  
 45  
 50

**[0196]** En una realización particular, un compuesto descrito aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de Triumeq® (dolutegravir + abacavir + lamivudina), dolutegravir + sulfato de abacavir + lamivudina, raltegravir, raltegravir + lamivudina, Truvada® (fumarato de disoproxilo de tenofovir + emtricitabina, TDF + FTC), maraviroc, enfuvirtida, Epzicom® (Livexa®, sulfato de abacavir + lamivudina, ABC+3TC), Trizivir® (sulfato de abacavir + zidovudina + lamivudina, ABC + AZT + 3TC), adefovir, dipivoxilo de adefovir, Stribild® (elvitegravir + cobicistat + fumarato de disoproxilo de tenofovir + emtricitabina), rilpivirina, hidrocloreuro de rilpivirina, Complera® (Eviplera®, rilpivirina + fumarato de disoproxilo de tenofovir + emtricitabina), Cobicistat, sulfato de atazanavir + cobicistat, atazanavir + cobicistat, darunavir + cobicistat, Atripla® (efavirenz+fumarato de disoproxilo de tenofovir + emtricitabina), atazanavir, sulfato de atazanavir, dolutegravir, elvitegravir, Aluvia® (Kaletra®, lopinavir + ritonavir), ritonavir, emtricitabina, sulfato de atazanavir + ritonavir, darunavir, lamivudina, Prolastin, fosamprenavir, calcio de fosamprenavir, efavirenz, Combivir® (zidovudina+lamivudina, AZT+3TC), etravirina, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, interferon, didanosina, estavudina, indinavir, sulfato de indinavir, tenofovir + lamivudina, zidovudina, nevirapina, saquinavir, mesilato de saquinavir, aldesleucina, zalcitabina, tipranavir, amprenavir, delavirdina, mesilato de delavirdina, Radh-108 (Receptol), Hlviral, lamivudina + fumarato de disoproxilo de tenofovir, efavirenz + lamivudina + fumarato de disoproxilo de tenofovir, fosfazida, lamivudina + nevirapina + zidovudina, abacavir, sulfato de abacavir, tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, darunavir + cobicistat, sulfato de atazanavir + cobicistat, atazanavir + cobicistat, alafenamida de tenofovir y hemifumarato de alafenamida de tenofovir.

55

**[0197]** En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con sulfato de abacavir, tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, hemihumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir o hemifumarato de alafenamida de tenofovir.

60

**[0198]** En una realización particular, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir o hemifumarato de alafenamida de tenofovir.

65

**[0199]** En una realización particular, un compuesto descrito aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: sulfato de abacavir, tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir, y hemofumarato de alafenamida de tenofovir y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina.

**[0200]** En una realización particular, un compuesto descrito aquí, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en: tenofovir, disoproxilo de tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir, alafenamida de tenofovir y hemifumarato de alafenamida de tenofovir y un segundo agente terapéutico adicional, en donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina.

**[0201]** En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-30 mg de fumarato de alafenamida de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir, o alafenamida de tenofovir y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; o 10-30 mg de fumarato de alafenamida de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir, o alafenamida de tenofovir y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con 10 mg de fumarato de alafenamida de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir, o alafenamida de tenofovir y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con 25 mg de fumarato de alafenamida de tenofovir, hemifumarato de alafenamida de tenofovir, o alafenamida de tenofovir y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se describe en el presente documento (p. ej., un compuesto de fórmula (Ia)) se puede combinar con los agentes proporcionados en este documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (p. ej., de 50 mg a 500 mg de compuesto) igual que si cada uno combinación de dosis fueron específicamente e individualmente enumerados.

**[0202]** En ciertas realizaciones, un compuesto descrito aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-400 mg de fumarato de disoproxilo de tenofovir, hemifumarato de disoproxilo de tenofovir, o disoproxilo de tenofovir y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-250; 200-300; 200-350; 250-350; 250-400; 350-400; 300-400; o 250-400 mg de fumarato de disoproxilo de tenofovir, hemifumarato de disoproxilo de tenofovir, o disoproxilo de tenofovir y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto descrito aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 300 mg de fumarato de disoproxilo de tenofovir, hemifumarato de disoproxilo de tenofovir, o disoproxilo de tenofovir y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se describe en el presente documento (p. ej., un compuesto de fórmula (Ia)) se puede combinar con los agentes proporcionados en este documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (p. ej., de 50 mg a 500 mg de compuesto) de la misma manera que cada combinación de las dosis se enumeraron específica e individualmente.

**[0203]** En ciertas realizaciones, cuando un compuesto descrito en el presente documento se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales como se describe anteriormente, los componentes de la composición se administran como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra de forma secuencial, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

**[0204]** En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea a un paciente, p. ej., como una forma de dosificación sólida para la administración oral.

**[0205]** En ciertas realizaciones, un compuesto descrito en este documento se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La administración conjunta de un compuesto descrito en el presente documento con uno o más agentes terapéuticos adicionales generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto descrito en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de modo que las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto descrito en el presente documento y uno o más adicionales agentes terapéuticos están presentes en el cuerpo del paciente.

**[0206]** La administración conjunta incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos descritos aquí antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales, p. ej., la administración del compuesto descrito aquí en segundos, minutos u horas de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto descrito en este documento se administra primero, seguida en segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, en otras realizaciones, primero se administra una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguida de la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento en segundos o minutos. En algunas realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto descrito en este documento se administra primero, seguida, después de un período de horas (p. ej., 1-12 horas), mediante la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, primero se administra una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguidos, después de un período de horas (p. ej., 1-12 horas), mediante la administración de una dosis unitaria de un compuesto descrito en el presente documento.

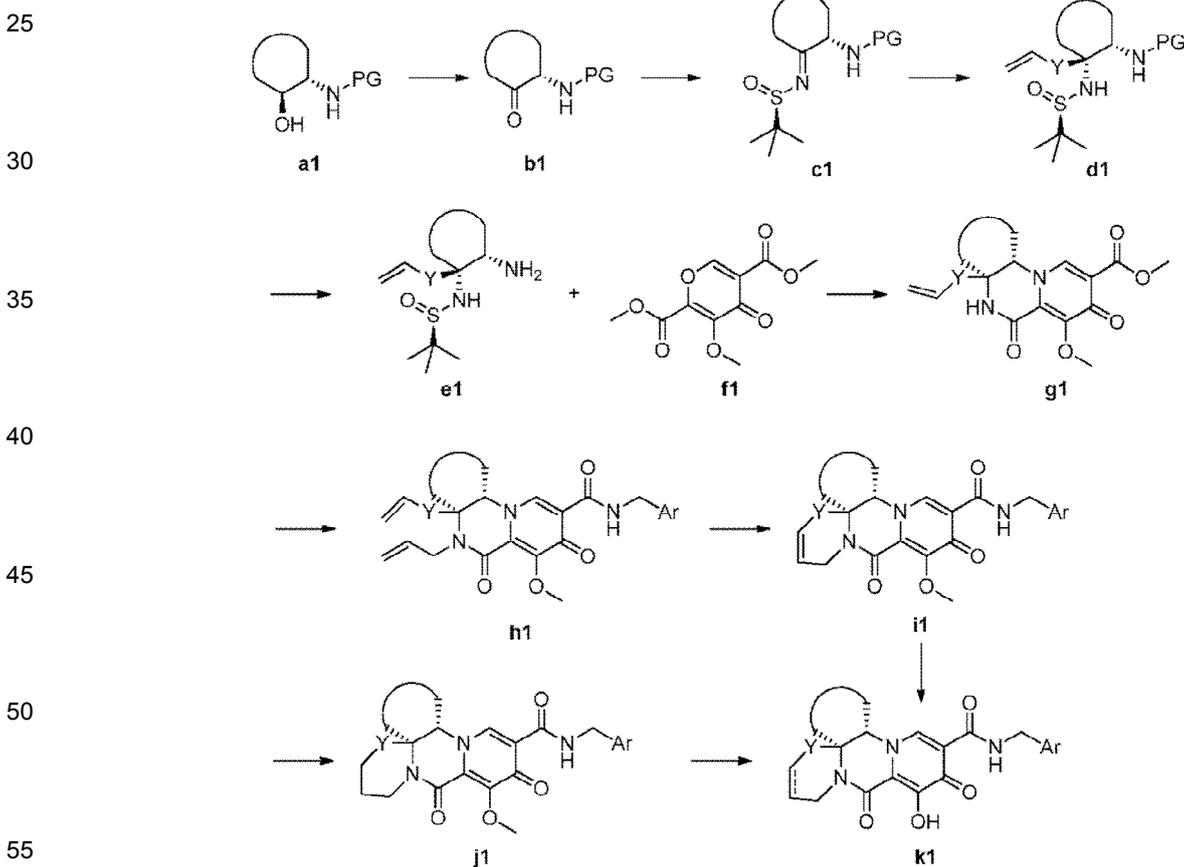
Procedimientos Sintéticos Generales

[0207] Las realizaciones también se dirigen a procesos e intermedios útiles para preparar los compuestos en cuestión o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 [0208] Las entidades químicas ejemplares útiles en los métodos de las realizaciones se describirán ahora mediante referencia a esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general en el presente documento y los ejemplos específicos que siguen. Los artesanos reconocerán que, para obtener los diversos compuestos en el presente documento, los materiales de partida pueden seleccionarse adecuadamente de modo que los sustituyentes finalmente deseados se lleven a cabo a través del esquema de reacción con o sin protección, según sea apropiado, para producir el producto deseado. Alternativamente, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente finalmente deseado, un grupo adecuado que puede llevarse a través del esquema de reacción y reemplazarse según sea apropiado con el sustituyente deseado. Además, un experto en la técnica reconocerá que las transformaciones mostradas en los esquemas a continuación pueden realizarse en cualquier orden que sea compatible con la funcionalidad de los grupos colgantes particulares.

15 [0209] Las síntesis representativas de los compuestos de la presente divulgación se describen en los esquemas a continuación, y los ejemplos particulares que siguen. Los esquemas 1 y 2 se proporcionan como realizaciones adicionales de la invención e ilustran métodos generales que se usaron para preparar compuestos que tienen la Fórmula (Ia) y que se pueden usar para preparar compuestos adicionales que tienen la Fórmula (Ia). La metodología es compatible con una amplia variedad de funcionalidades.

Esquema 1

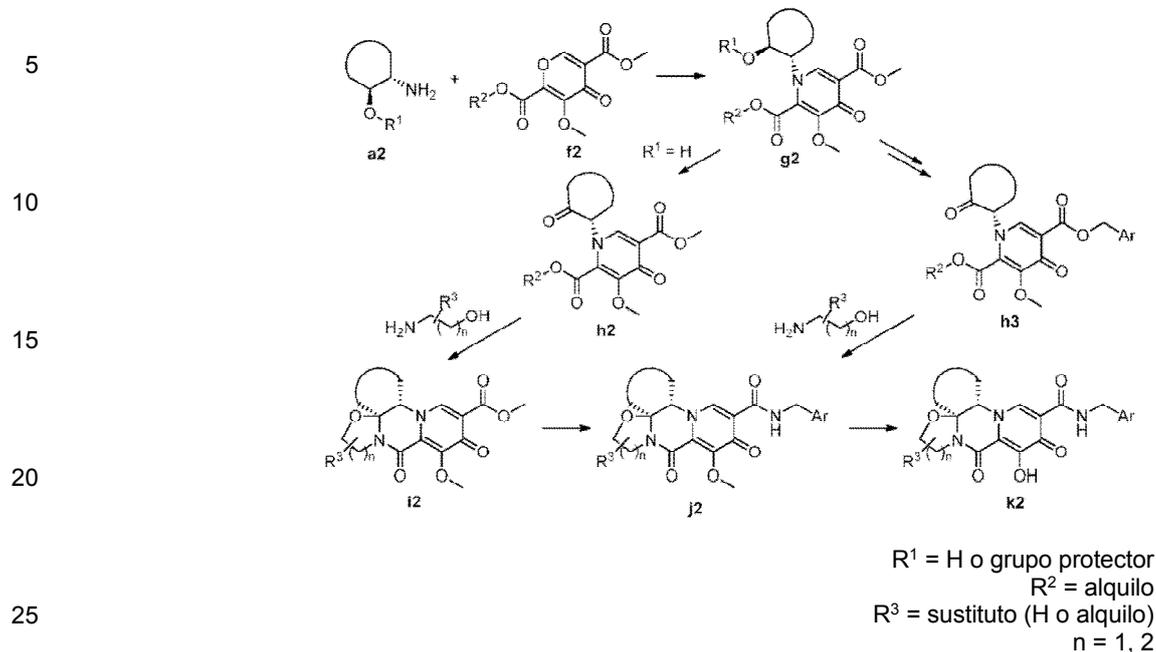


Y = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (n = 0,1)  
PG = Grupo protector

60 El alcohol **a1** se oxida para formar la cetona **b1** que reacciona adicionalmente para formar la sulfinilimina **c1**. La reacción con un reactivo que contiene vinilo reactivo tal como bromuro de magnesio de alilo o vinilo forma el aducto **d1**. La amina se desprotege luego para formar **e1** que reacciona con **f1** para formar **g1** bicíclico. La alilación de las formas de amida **h1** se cicla adicionalmente para formar **i1**. El alqueno interno se puede mantener o reducir para formar **k1**. Finalmente, el grupo metoxi se convierte en hidroxilo para formar **j1**.

65

Esquema 2



30 **[0210]** La reacción entre la amina **a2** y **f2** forma **g2**. Cuando  $R^1$  es H, el hidroxilo se oxida para formar la cetona **h2**. La ciclación con una hidroxilalquilamina da **i2** tetracíclico. La hidrólisis del éster seguida por el acoplamiento de amida proporciona **j2**. El grupo metoxi se convierte luego en el hidroxilo para dar **k2**.

35 **[0211]** En ciertas realizaciones, cuando  $R^1$  es un grupo protector, el éster metílico de **g2** se hidroliza selectivamente y se convierte en la amida. La desprotección del alcohol, seguida por la oxidación proporciona **h3**. En este punto, el acoplamiento con una hidroxilalquilamina proporciona el triciclo **j2**. Finalmente, el metoxi se convierte en hidroxilo para dar **k2**.

40 **[0212]** Los siguientes ejemplos ilustran diversos métodos para preparar compuestos de esta descripción, es decir, compuesto de fórmula (Ia):



(Ia)

50 en donde A, A',  $R^1$  y  $R^2$  son como se definen anteriormente. Se entiende que un experto en la técnica puede fabricar estos compuestos mediante métodos similares o combinando otros métodos conocidos por un experto en la materia. También se entiende que un experto en la técnica podría hacer, de una manera similar a la descrita anteriormente y más adelante, otros compuestos de Fórmula (Ia) no específicamente ilustrados a continuación usando los componentes de partida apropiados y modificando los parámetros de la síntesis, según sea necesario. En general, los componentes de partida pueden obtenerse de fuentes como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI y Fluorochem USA, etc. o sintetizarse de acuerdo con fuentes conocidas por los expertos en la técnica (ver, para ejemplo, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, 5ª edición (Wiley, diciembre de 2000) o prepararse como se describe en este documento.

60 **[0213]** Los siguientes ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos, no limitativos.

EJEMPLOS

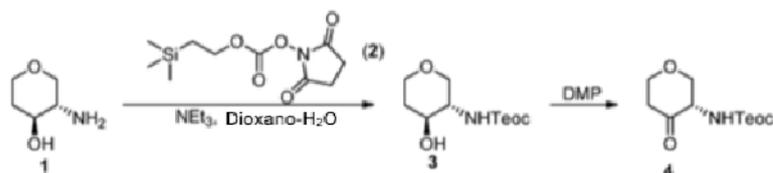
65 Ejemplo 1

## Preparación del Compuesto 14

## [0214]

5

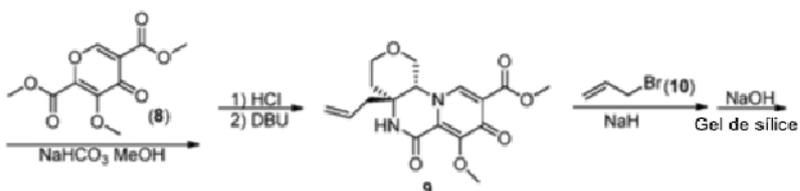
10



15

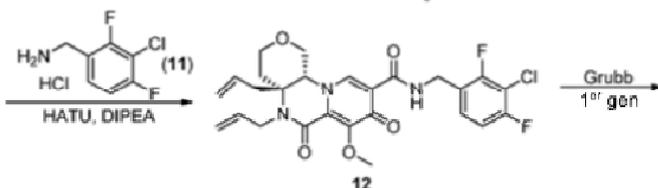


20

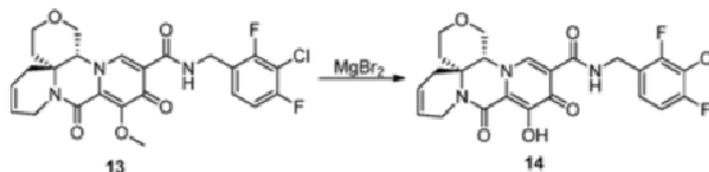


25

30



35



40

Paso 1

45

[0215] Una solución de (3S, 4S)-3-aminotetrahidro-2H-pirano-4-ol (1, 2667 mg, 22,77 mmol) y trietilamina (4,76 ml, 34,15 mmol) en agua (23 ml) y 1,4-dioxano (23 ml) se agitó a temperatura ambiente cuando se añadió 1-[(2-trimethylsilyloxy)carboniloxi]pirrolidina-2,5-diona (2, 6498 mg, 25,06 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 71 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (~125 ml) y se extrajo con acetato de etilo (~125 ml x 2). Los extractos se lavaron con agua (125 ml x 1), se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (120 g columna) utilizando hexanos - acetato de etilo como eluyentes y las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para obtener el compuesto 3: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,81 (s, 1H), 4,25 - 4,09 (m, 2H), 4,09 - 3,97 (m, 1H), 3,91 (dt, J = 11,6, 4,7 Hz, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,52 (d, J = 9,5) Hz, 1H), 3,46 (ddd, J = 11,9, 9,1, 3,1 Hz, 1H), 3,21 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 2,46 (s, 1H), 2,01 (dddd, J = 13,1, 5,4, 4,4, 3,2 Hz, 1H), 1,65 (dtd, J = 13,2, 8,8, 4,1 Hz, 1H), 1,07 - 0,90 (m, 2H), 0,04 (s, 9H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>]<sup>+</sup> calculado para C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>Si: 234,12; encontrado: 233,94.

55

Paso 2

60

[0216] Una mezcla de compuesto 3 (4,994 g, 19,11 mmol) en diclorometano (98 ml) se agitó a 0°C mientras que se añadía en porciones peryodinano de Dess-Martin (9724 mg, 22,93 mmol). Después de 15 min, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el precipitado y los sólidos se lavaron con diclorometano. Después de que el filtrado y las soluciones de lavado se combinaron y concentraron, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (120 g columna) usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto 4: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 5,54 (s, 1H), 4,62 (dd, J = 10,3, 6,9 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,33 (ddt, J = 11,0, 7,4, 1,5 Hz, 1H), 4,25 - 4,05 (m, 2H), 3,62 (ddd, J = 12,4, 11,3, 2,6 Hz, 1H), 3,19 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 2,77 (td, J = 13,1, 7,3 Hz, 1H), 2,52 (ddd, J = 13,9, 2,5, 1,3 Hz, 1H), 1,09 - 0,89 (m, 2H), 0,04 (s, 9H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>]<sup>+</sup> calculado para C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>Si: 232,10; encontrado:

65

231,83.

Paso 3

5 **[0217]** A una solución de compuesto 4 (997 mg, 3,844 mmol) y (*R*)-*t*-Bu-sulfinimida (**5**, 562 mg, 4,637 mmol) en THF (16 ml, 0,25 M) se añadió Ti (OEt)<sub>4</sub> (1,63 ml, 7,775 mmol) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla agitada de acetato de etilo (~20 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. (~15 ml). Después de añadir algo de celite a la mezcla, se filtró a través de la almohadilla de Celite. La torta de filtración se lavó con acetato de etilo (x 2). El filtrado y el lavado se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40 g columna) usando diclorometano - acetato de etilo como eluyente para obtener el compuesto 6: **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 5,55 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,15 (q, *J* = 7,7 Hz, 3H), 3,77 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 3,53 (td, *J* = 11,8, 2,4 Hz, 1H), 3,22 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,63 (ddd, *J* = 14,5, 12,1, 6,5 Hz, 1H), 1,26 (s, 9H), 1,06 - 0,89 (m, 2H), 0,03 (s, 10H). **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>]<sup>+</sup> calculado para C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SSi: 335,15; encontrado: 334,83.

Paso 4

20 **[0218]** A una solución del compuesto 6 (725 mg, 2,000 mmol) en THF (7,2 ml) agitada en un baño de hielo seco con acetona, se añadió bromuro de alil magnesio (1 M en éter, 6 ml) durante ~3 min. El baño se calentó a -35°C durante 50 minutos y luego la mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado. Después de agregar algo de agua para disolver los sólidos formados, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (~25 ml x 2) y los extractos se lavaron con agua (x 2). Los extractos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (80 g columna) usando hexanos - acetato de etilo para obtener el compuesto 7: **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 5,92 (dt, *J* = 16,7, 8,6 Hz, 1H), 5,26 - 5,07 (m, 3H), 4,17 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,05 - 3,96 (m, 1H), 3,93 (dd, *J* = 11,7, 2,4 Hz, 1H), 3,81 - 3,64 (m, 2H), 3,59 (dd, *J* = 11,7, 4,2 Hz, 1H), 2,68 (dd, *J* = 14,4, 6,8 Hz, 1H), 2,49 - 2,38 (m, 1H), 1,81 (ddd, *J* = 14,5, 9,3, 5,2 Hz, 1H), 1,67 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 1,25 (s, 9H), 0,99 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 0,04 (d, *J* = 0,8 Hz, 9H). **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si: 405,22; encontrado: 404,82.

Paso 5

35 **[0219]** Una mezcla de compuesto 7 (463 mg, 1,144 mmol) y hidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (640 mg, 2,290 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agitó durante 8 horas a 50°C. Después de añadir hidrato de fluoruro de tetrabutilamonio adicional (640 mg, 2,290 mmol), la mezcla se agitó durante 8 horas a 50°C. La mezcla de reacción se acidificó con 2 N HCl y luego ~ 1 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado se añadió para neutralizar la solución. La mezcla resultante se concentró en jarabe y se secó al vacío. El residuo resultante se usó para la siguiente reacción: **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 261,16; encontrado: 260,91,

40 **[0220]** Al residuo crudo anterior se agregaron la pirona **8** (278 mg, 1,148 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (194 mg, 2,309 mmol), agua (2 ml) y metanol (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que la mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del disolvente y el residuo se trituró en diclorometano (~50 ml), la mezcla resultante se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró.

45 **[0221]** Al residuo concentrado bruto en diclorometano (6 ml) se le añadió 4 N HCl en dioxano (6 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró y se secó al vacío durante aproximadamente 10 min: **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 381,17; encontrado: 381,06.

50 **[0222]** Una mezcla del residuo anterior y DBU (0,9 ml, 6,018 mmol) en metanol (10 ml) se agitó durante 15 minutos a 50°C en un baño. Después de concentrar la solución, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40 g columna) usando acetato de etilo - metanol al 20% en acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto 9: **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,17 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 5,69 (dddd, *J* = 16,8, 10,1, 8,2, 6,5 Hz, 1H), 5,21 - 5,12 (m, 1H), 5,05 (dd, *J* = 17,0, 1,7 Hz, 1H), 4,14 - 4,05 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,95 (dd, *J* = 11,5, 5,5 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,83 - 3,92 (m, 1H), 3,73 (ddt, *J* = 18,3, 6,7, 3,5 Hz, 1H), 3,61 (t, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,43 (dd, *J* = 14,0, 6,5 Hz, 1H), 2,26 (dd, *J* = 14,0, 8,3 Hz, 1H), 1,98 - 1,85 (m, 2H). **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 349,14; encontrado: 349,09.

Paso 6

60 **[0223]** Se colocó una mezcla del compuesto 9 (326 mg, 0,936 mmol) y NaH al 60% (149 mg, 3,725 mmol) en un baño de hielo y se añadió DMF (4 ml) a la mezcla. Después de agitarse durante 5 min, se añadió bromuro de alilo (**10**, 0,2 ml, 2,311 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,25 h: **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 389,17; encontrado: 389,13.

65 **[0224]** A la mezcla de reacción se le añadió 1 N NaOH (1,9 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 20 min. La mezcla de reacción se acidificó con 4 N HCl en dioxano (~1,5 ml) y la mezcla de reacción acidificada se concentró para eliminar todos los disolventes usando un tapón de rotor con una bomba de vacío y un baño a 55°C. La mezcla



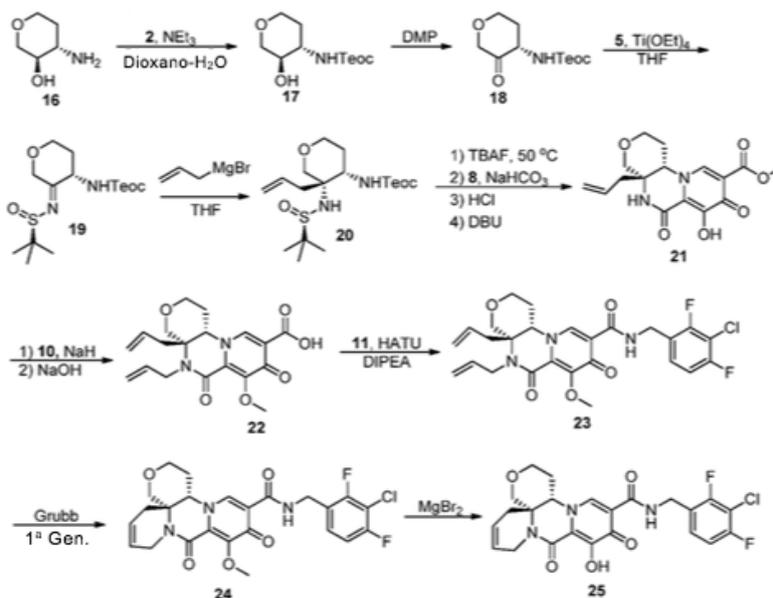
**[0229]** Una mezcla de Compuesto **13** (32 mg, 0,063 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (5 mg, 0,174 mmol) en etanol (2 ml) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno. Después de 2 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y el celite se lavó con etanol. El filtrado combinado y el lavado se concentraron a sequedad para obtener el producto saturado bruto, que se usó para la siguiente reacción: **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 508,15; encontrado: 508,14.

**[0230]** A una solución del producto saturado crudo anterior en MeCN (3 ml) se añadió bromuro de magnesio (32 mg, 0,174 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a un baño a 50°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C y se añadió 1 N HCl (~7 gotas) para hacer de la mezcla una solución. Después de diluir la solución con agua, el producto se extrajo con diclorometano (x 3). Los extractos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (12 g columna) usando diclorometano - metanol al 20% en diclorometano como eluyentes para obtener el Compuesto **15**: **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, cloroformo-d) δ 12,60 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,92 (td, *J* = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 5,85 - 5,61 (m, 2H), 5,19 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,13 (s, 1H), 4,00 - 3,85 (m, 2H), 3,72 - 3,54 (m, 2H), 3,49 (d, *J* = 18,8 Hz, 1H), 2,57 (dd, *J* = 20,6, 15,2 Hz, 2H), 1,99 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 1,75 (ddd, *J* = 16,2, 12,4, 4,5 Hz, 1H). **<sup>19</sup>F RMN** (376 MHz, cloroformo-d) δ -115,09 (s, 1F), -117,30 (s, 1F). **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 492,11; encontrado: 492,15.

### Ejemplo 3

Preparación del compuesto 25

#### [0231]



#### Paso 1

**[0232]** Una solución de Compuesto **16** (4,00 g, 26,04 mmol) y trietilamina (5,44 ml, 39,06 mmol) en agua (35 ml) y 1,4-dioxano (35 ml) se agitó a temperatura ambiente como compuesto **2** (7,428 g, 28,64 mmol) se añadió. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (~125 ml) y se extrajo con acetato de etilo (~125 ml x 2). Los extractos se lavaron con agua (125 ml x 1), se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (120 g de columna utilizada con el cartucho) utilizando hexanos-acetato de etilo como eluyentes para obtener el Compuesto **17**: **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,68 (s, 1H), 4,23 - 4,13 (m, 2H), 4,01 (ddd, *J* = 11,4, 4,8, 1,1 Hz, 1H), 3,92 (dd, *J* = 12,0, 4,8 Hz, 1H), 3,56 (ddd, *J* = 12,3, 9,7, 5,4 Hz, 1H), 3,48 (td, *J* = 9,3, 4,8 Hz, 1H), 3,41 (td, *J* = 11,9, 2,3 Hz, 1H), 3,14 (dd, *J* = 11,4, 9,5 Hz, 1H), 1,99 - 1,87 (m, 1H), 1,55 (dtd, *J* = 13,2, 11,6, 4,8 Hz, 1H), 1,06 - 0,91 (m, 2H), 0,04 (s, 9H). **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>]<sup>+</sup> calculado para C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>Si: 234,12; encontrado: 233,95.

#### Paso 2

**[0233]** Se agitó una solución del Compuesto **17** (6,430 g, 24,6 mmol) en diclorometano (125 ml) a 0°C (algo de reactivo precipitado), mientras que se añadió periodinano de Dess-Martin (12,52 g, 29,52 mmol). Después de 15

min, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el precipitado y los sólidos se lavaron con diclorometano. Las capas de filtrado y lavado se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (120 g columna) utilizando hexanos-acetato de etilo como eluyentes para obtener el Compuesto 18: **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 5,48 (s, 1H), 4,49 (dt, *J* = 12,8, 6,6 Hz, 1H), 4,22 - 4,09 (m, 3H), 4,09 - 3,98 (m, 2H), 3,90 (td, *J* = 11,7, 3,2 Hz, 1H), 2,84 - 2,61 (m, 1H), 1,89 (dddd, *J* = 13,1, 12,1, 10,4, 5,4 Hz, 1H), 1,06 - 0,93 (m, 2H), 0,04 (s, 9H). **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>]<sup>+</sup> calculado para C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>Si: 232,10; encontrado: 231,83.

### Paso 3

**[0234]** A una solución del Compuesto 18 (1,500 g, 5,789 mmol) y (*R*)-terc-butilsulfamida (5, 841,11 mg, 6,94 mmol) en THF (10 ml) se le añadió tetraetóxido de titanio (2,452 ml, 11,7 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla agitada de acetato de etilo (~20 ml) y NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso (~15 ml). Después de añadir algo de celite a la mezcla, se filtró a través de la almohadilla de celite y la almohadilla se lavó con acetato de etilo. Las capas combinadas de filtrado y lavado se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40 g columna) usando acetato de etilo - metanol al 20% en acetato de etilo como eluyente para obtener el Compuesto 19: **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 5,41 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,26 - 4,07 (m, 3H), 3,97 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,85 - 3,67 (m, 1H), 2,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 1,84 (qd, *J* = 12,0, 5,4 Hz, 1H), 1,65 - 1,53 (m, 1H), 1,25 (s, 9H), 0,99 (td, *J* = 8,9, 8,3, 4,7 Hz, 2H), 0,04 (s, 9H). **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>]<sup>+</sup> calculado para C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SSi: 335,15; encontrado: 334,86.

### Paso 4

**[0235]** Se agitó una solución del Compuesto 19 (1125 mg, 3,103 mmol) en THF (12 ml) en un baño a -78°C, mientras que se añadía bromuro de alilmagnesio (1 M en éter, 9,31 ml) durante 4 min. Después de 40 minutos, la temperatura del baño se convirtió en -60°C y la mezcla de reacción se retiró del baño y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl saturado con un poco de agua y se extrajo con acetato de etilo (~25 ml x 2). Después de lavar los extractos con agua (x 2), los extractos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (80 g columna) utilizando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto 20: **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,78 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,85 - 5,65 (m, 1H), 5,17 - 5,01 (m, 2H), 4,17 (ddd, *J* = 17,5, 10,3, 6,6 Hz, 2H), 3,98 (dd, *J* = 11,7, 5,0 Hz, 1H), 3,84 (ddd, *J* = 12,2, 10,2, 4,6 Hz, 1H), 3,74 - 3,60 (m, 1H), 3,55 - 3,39 (m, 1H), 3,37 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,67 (dd, *J* = 15,0, 7,0 Hz, 1H), 2,45 - 2,27 (m, 1H), 1,83 (tt, *J* = 12,7, 6,5 Hz, 1H), 1,76 - 1,53 (m, 2H), 1,28 (s, 9H), 1,01 (dt, *J* = 10,2, 6,4 Hz, 2H), 0,03 (s, 10H). **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si: 377,19; encontrado: 376,98.

### Paso 5

**[0236]** A una mezcla del compuesto 20 (939 mg, 2,321 mmol) y hidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (2594,2 mg, 9,282 mmol) se le añadió acetonitrilo (10 ml) y la reacción se agitó durante la noche a 50°C. La mezcla de reacción se acidificó con 2 N HCl y se neutralizó con ~1 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado. La solución resultante se concentró y se secó al vacío.

**[0237]** Al residuo crudo, se agregaron el compuesto 8 (562 mg, 2,321 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (389,89 mg, 4,641 mmol), agua (5 ml) y metanol (8 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del disolvente. Después de que el residuo se disolvió en diclorometano (~50 ml) y se secó (MgSO<sub>4</sub>), el material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (12 ml) y se trató con 4 N HCl en dioxano (12 ml) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró para eliminar el disolvente y el residuo se purificó parcialmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (80 g columna) usando acetato de etilo - metanol al 20% en acetato de etilo como eluyentes. El producto parcialmente purificado se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/H<sub>2</sub>O con modificador de TFA al 0,1%) y las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para obtener el compuesto 21: **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,76 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,62 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,19 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,08 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,13 (s, 4H), 3,98 (s, 3H), 3,86 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,52 (t, *J* = 11,8 Hz, 2H), 2,35 (dd, *J* = 14,2, 6,6 Hz, 1H), 2,30 - 2,05 (m, 3H). **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 349,14; encontrado: 349,13.

### Paso 6

**[0238]** Una mezcla de compuesto 21 (376 mg, 1,079 mmol) y 60% de NaH (173 mg, 4,317 mmol) se enfrió a 0°C a medida que se añadía DMF (5 ml) a la mezcla. Después de 5 min, se añadió bromuro de alilo (0,231 ml, 2,666 mmol). Después de 10 min, se añadió 2 N NaOH (0,6 ml) y se agitó a 0°C durante 10 min. La mezcla de reacción se acidificó luego con 2 N HCl (~2,5 ml) y la mezcla de reacción acidificada se concentró para eliminar los disolventes. El residuo se disolvió en agua y se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/H<sub>2</sub>O con un 0,1% de modificador de TFA). Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para obtener el compuesto 22: **<sup>1</sup>H RMN**

(400 MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  8,33 (s, 1H), 5,93 (dq,  $J = 14,7, 5,2, 4,5$  Hz, 1H), 5,61 - 5,45 (m, 1H), 5,36 (d,  $J = 17,2$  Hz, 1H), 5,27 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1H), 5,14 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1H), 4,93 (dd,  $J = 16,2, 8,2$  Hz, 2H), 4,36 (d,  $J = 13,5$  Hz, 1H), 4,13 (s, 5H), 3,99 (dd,  $J = 15,8, 8,8$  Hz, 1H), 3,65 - 3,49 (m, 1H), 3,42 (d,  $J = 13,7$  Hz, 1H), 2,37 (dd,  $J = 14,5, 6,7$  Hz, 1H), 2,29 - 2,04 (m, 2H), 1,96 (d,  $J = 13,5$  Hz, 1H). **LCMS-ESI<sup>+</sup>** ( $m/z$ ):  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{19}H_{23}N_2O_6$ : 375,16; encontrado: 375,15.

#### Paso 7

**[0239]** Una mezcla de compuesto **22** (141 mg, 0,377 mmol), compuesto **11** (89 mg, 0,414 mmol) y HATU (286,38 mg, 0,753 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente como *N,N*-diisopropiletilamina (0,7 ml, 4,011 mmol) se añadió. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con  $NH_4Cl$  saturado (x 2),  $NaHCO_3$  saturado (x 2) y salmuera (x 1). Después de que las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (x 1), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron ( $Na_2SO_4$ ) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (24 g columna) utilizando hexanos - acetato de etilo - metanol al 20% en acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto **23**: **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  10,51 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,21 (td,  $J = 8,3, 5,9$  Hz, 1H), 6,86 (td,  $J = 8,5, 1,8$  Hz, 1H), 5,87 (dddd,  $J = 17,3, 10,1, 8,7, 4,3$  Hz, 1H), 5,45 (dddd,  $J = 17,1, 10,1, 8,3, 7,0$  Hz, 1H), 5,32 - 5,21 (m, 1H), 5,17 (d,  $J = 10,2$  Hz, 1H), 5,06 - 4,98 (m, 1H), 4,86 (dd,  $J = 16,8, 1,5$  Hz, 1H), 4,82 - 4,74 (m, 1H), 4,57 (dd,  $J = 6,1, 2,2$  Hz, 2H), 4,26 (d,  $J = 13,7$  Hz, 1H), 4,19 (dd,  $J = 12,0, 4,7$  Hz, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,93 (dd,  $J = 15,8, 8,8$  Hz, 1H), 3,48 (td,  $J = 12,2, 2,4$  Hz, 1H), 3,34 (d,  $J = 13,7$  Hz, 1H), 2,27 (dd,  $J = 14,4, 7,1$  Hz, 1H), 2,15 (dd,  $J = 14,4, 8,2$  Hz, 1H), 2,11 - 1,98 (m, 1H), 1,93 - 1,82 (m, 1H). **LCMS-ESI<sup>+</sup>** ( $m/z$ ):  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{26}H_{27}ClF_2N_3O_5$ : 534,16; encontrado: 534,19.

#### Paso 8

**[0240]** Una solución del compuesto **23** (142 mg, 0,266 mmol) en diclorometano (26 ml) se agitó en un baño de hielo mientras que se burbujeaba gas Ar. Después de 20 minutos, se agregó la primera generación de Catalizador de Grubbs (20 mg, 26,59 mmol) y se continuó el burbujeo de Ar durante 15 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se sometió a reflujo a 50°C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (24 g columna) utilizando hexanos - acetato de etilo - metanol al 20% en acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto **24**: **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  10,43 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,35 - 7,21 (m, 1H), 6,92 (td,  $J = 8,5, 1,8$  Hz, 1H), 5,72 (d,  $J = 3,2$  Hz, 2H), 5,20 - 5,04 (m, 1H), 4,73 - 4,56 (m, 2H), 4,18 - 4,09 (m, 1H), 4,03 (d,  $J = 0,9$  Hz, 3H), 3,92 (td,  $J = 14,0, 12,9, 4,7$  Hz, 2H), 3,68 (t,  $J = 11,3$  Hz, 1H), 3,63 - 3,53 (m, 1H), 3,47 (dt,  $J = 19,2, 3,7$  Hz, 1H), 2,57 - 2,40 (m, 2H), 1,99 - 1,86 (m, 1H), 1,68 (ddd,  $J = 16,0, 12,4, 4,4$  Hz, 1H). **<sup>19</sup>F RMN** (377 MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  -114,68 - -115,04 (m, IF), -117,28 (d,  $J = 7,9$  Hz, IF). **LCMS-ESI<sup>+</sup>** ( $m/z$ ):  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{24}H_{23}ClF_2N_3O_5$ : 506,13; encontrado: 506,16.

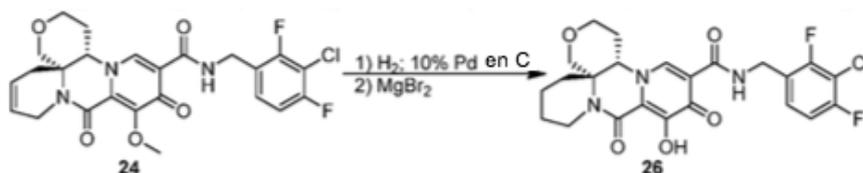
#### Paso 9

**[0241]** A una solución del compuesto **24** (15 mg, 0,03 mmol) en MeCN (1,4 ml) se le añadió bromuro de magnesio (14,19 mg, 0,077 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 50°C. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se agitó a 0°C y se añadió 1 N HCl para hacer que la mezcla fuera una solución y se diluyó con agua antes de la extracción con  $CH_2Cl_2$  (X 3). Los extractos combinados se secaron ( $MgSO_4$ ) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (12 g columna) usando diclorometano - metanol al 20% en diclorometano como eluyentes. La muestra se disolvió en dioxano y se liofilizó para obtener el compuesto **25**: **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  12,85 (s, 1H), 10,48 (t,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,40 - 7,14 (m, 1H), 6,91 (td,  $J = 8,5, 1,8$  Hz, 1H), 4,64 (dd,  $J = 17,4, 5,7$  Hz, 3H), 4,08 - 3,98 (m, 1H), 3,87 (ddd,  $J = 16,9, 11,7, 6,9$  Hz, 2H), 3,65 (t,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 3,61 - 3,52 (m, 1H), 3,03 (td,  $J = 13,4, 3,1$  Hz, 1H), 2,70 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 1,92 (ddd,  $J = 19,2, 9,3, 4,7$  Hz, 1H), 1,83 - 1,67 (m, 4H), 1,58 (m, 2H). **<sup>19</sup>F RMN** (376 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  -115,18 (q,  $J = 6,5, 5,4$  Hz, IF), -117,36 (dd,  $J = 8,0, 3,3$  Hz, IF). **LCMS-ESI<sup>+</sup>** ( $m/z$ ):  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{23}H_{21}ClF_2N_3O_5$ : 492,11; encontrado: 492,15.

#### Ejemplo 4

Preparación del compuesto 26

#### [0242]



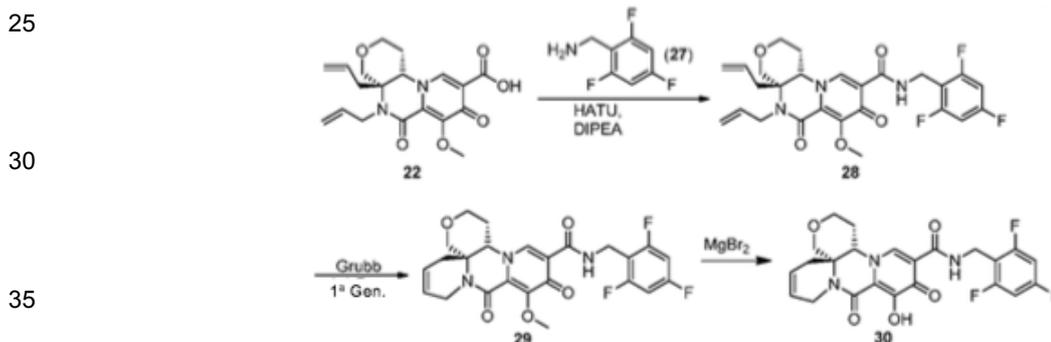
## Paso 1

[0243] A una solución del compuesto **24** (105 mg, 0,208 mmol) en etanol (5 ml) se añadió paladio al 10% sobre carbono (18,2 mg) y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de hidrógeno. Después de 2 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró y se secó al vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y se añadió bromuro de magnesio (98,96 mg, 0,573 mmol) a la solución a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 0°C y se añadió 1 N HCl para hacer de la mezcla una solución. La solución resultante se diluyó adicionalmente con agua antes de que el producto se extrajera con diclorometano (x 3). Los extractos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo fue purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice (12 g columna) usando diclorometano-metanol al 20% en diclorometano como eluyentes para obtener el compuesto **26**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 12,85 (s, 1H), 10,48 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,40 - 7,14 (m, 1H), 6,91 (td, *J* = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 4,64 (dd, *J* = 17,4, 5,7 Hz, 3H), 4,08 - 3,98 (m, 1H), 3,87 (ddd, *J* = 16,9, 11,7, 6,9 Hz, 2H), 3,65 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,61 - 3,52 (m, 1H), 3,03 (td, *J* = 13,4, 3,1 Hz, 1H), 2,70 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 1,92 (ddd, *J* = 19,2, 9,3, 4,7 Hz, 1H), 1,83 - 1,67 (m, 4H), 1,58 (m, 2H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, Cloroformo-*d*) δ -115,18 (q, *J* = 6,5, 5,4 Hz, 1F), -117,36 (dd, *J* = 8,0, 3,3 Hz, 1F). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 494,13; encontrado: 494,17

## Ejemplo 5

Preparación del compuesto 30

## [0244]



## Paso 1

[0245] Una mezcla de 22 (144 mg, 0,385 mmol), 2,4,6-trifluorobencilamina (27, 68,17 mg, 0,423 mmol) y HATU (292,47 mg, 0,769 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente a medida que se añadía N,N-diisopropiletilamina (0,713 ml, 4,096 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (x 2), NaHCO<sub>3</sub> saturado (x 2) y salmuera (x 1). Después de que las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (x 1), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (24 g columna) usando hexanos - acetato de etilo -20% metanol en acetato de etilo como eluyente para obtener el compuesto **28**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10,36 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 6,66 (dd, *J* = 8,8, 7,4 Hz, 2H), 5,93 (dddd, *J* = 17,3, 10,2, 8,8, 4,2 Hz, 1H), 5,50 (dddd, *J* = 16,9, 10,1, 8,4, 6,8 Hz, 1H), 5,39 - 5,27 (m, 1H), 5,24 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* = 9,9, 1,4 Hz, 1H), 4,97 - 4,84 (m, 2H), 4,66 (dd, *J* = 5,5, 2,0 Hz, 2H), 4,33 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,11 (dt, *J* = 14,9, 7,4 Hz, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,98 (dd, *J* = 15,8, 8,8 Hz, 1H), 3,53 (td, *J* = 12,3, 2,4 Hz, 1H), 3,39 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 2,33 (dd, *J* = 14,4, 6,9 Hz, 1H), 2,19 (dd, *J* = 14,4, 8,5 Hz, 1H), 2,16 - 2,05 (m, 1H), 1,97 - 1,85 (m, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 518,19; encontrado: 518,20,

## Paso 2

[0246] Se agitó una solución del compuesto 28 (164 mg, 0,317 mmol) en diclorometano (32 ml, ~10 mM) en un baño de hielo mientras que se burbujeaba gas Ar. Después de 30 min, se agregó la primera generación de Grubbs Catalyst (23,83 mg, 31,69 mmol) y el burbujeo de Ar continuó durante 15 min. A continuación, la mezcla de reacción se sometió a reflujo a un baño a 50°C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (24 g columna) utilizando hexanos - acetato de etilo - metanol al 20% en acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto 29. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10,32 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 6,80 - 6,54 (m, 2H), 5,71 (dddd, *J* = 41,1, 10,1, 4,6, 2,2 Hz, 2H), 5,30 (s, 1H), 5,11 (d, *J* = 18,5 Hz, 1H), 4,66 (dd, *J* = 5,7, 3,3 Hz, 2H), 4,48 (dd, *J* = 13,4, 1,3 Hz, 1H), 4,24 - 4,04 (m, 3H), 3,77 - 3,64 (m, 1H), 3,66 - 3,52 (m, 1H), 3,16 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 2,51 - 2,34 (m, 1H), 2,25 (qd, *J* = 12,5, 5,4 Hz, 1H), 2,04 (s, 2H), 1,93 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 1,79 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>:

490,16; encontrado: 490,18.

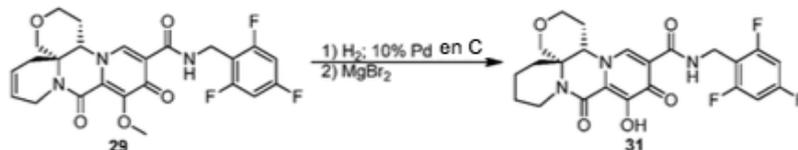
### Paso 3

5 **[0247]** A una solución del compuesto **29** (18 mg, 0,037 mmol) en acetonitrilo (1,4 ml) se le añadió bromuro de magnesio (17,6 mg, 0,096 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 50°C en un baño. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se agitó a 0°C y se añadió 1 N HCl para hacer que la mezcla fuera una solución. La solución resultante se diluyó adicionalmente con agua antes de que el producto se extrajera con diclorometano (x 3). Los extractos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (12 g columna) usando diclorometano - metanol al 20% en diclorometano como eluyentes. La muestra se disolvió en dioxano y se liofilizó para obtener el compuesto **30**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 12,64 (s, 1H), 10,36 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 6,74 - 6,52 (m, 2H), 5,87 - 5,61 (m, 2H), 5,25 - 5,02 (m, 1H), 4,66 (dd, J = 5,8, 2,8 Hz, 2H), 4,50 (d, J = 13,5) Hz, 1H), 4,09 (ddt, J = 16,4, 11,1, 4,9 Hz, 2H), 3,81 - 3,50 (m, 2H), 3,21 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,50 (ddd, J = 17,6, 4,3, 2,2 Hz, 1H), 2,19 (qd, J = 12,4, 5,3 Hz, 1H), 1,97 - 1,79 (m, 2H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 476,14; encontrado: 476,16.

### Ejemplo 6

Preparación del compuesto 31

#### [0248]



### Paso 1

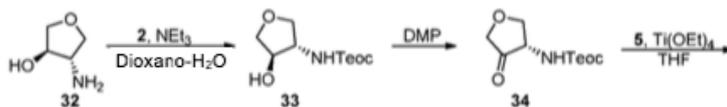
35 A una solución del compuesto **29** (111 mg, 0,227 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (19,88 mg) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de hidrógeno. Después de 2,5 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con etanol. Después de concentrar el filtrado, al residuo se le añadió acetonitrilo (10 ml) y bromuro de magnesio (108,12 mg, 0,587 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 50°C en un baño. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se agitó a 0°C y se añadió 1 N HCl para hacer que la mezcla fuera una solución. La solución resultante se diluyó adicionalmente con agua antes de que el producto se extrajera con diclorometano (x 3). Los extractos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (24 g columna) utilizando diclorometano - metanol al 20% en diclorometano como eluyentes para obtener el compuesto **31**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,58 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 6,67 (dd, J = 8,6, 7,6 Hz, 2H), 4,88 - 4,49 (m, 4H), 4,21 - 3,90 (m, 2H), 3,62 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 39,5, 13,4 Hz, 2H), 2,19 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,91 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,87 - 1,47 (m, 5H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 478,16; encontrado: 478,22.

### Ejemplo 7

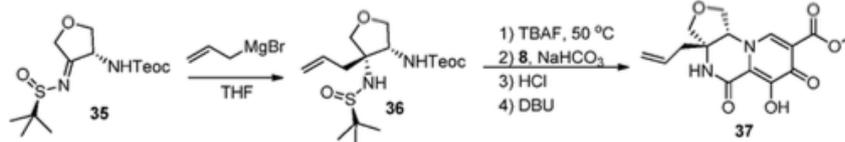
Preparación del compuesto 41

#### [0250]

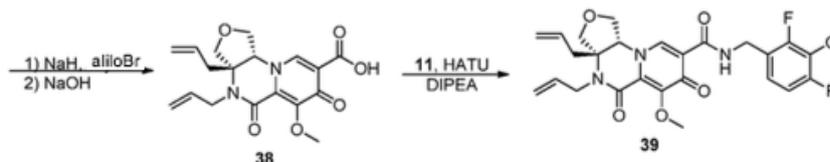
5



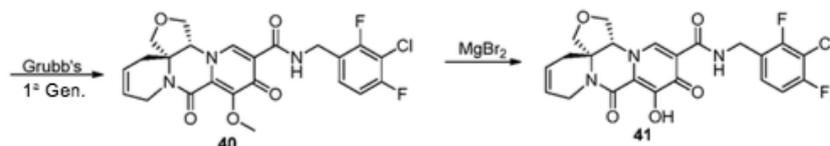
10



15



20



25

Paso 1

30

**[0251]** Una solución del compuesto **32** (2,000 g, 19,39 mmol) y trietilamina (4,055 ml, 29,09 mmol) en agua (15 ml) y 1,4-dioxano (15 ml) se agitó a temperatura ambiente como el compuesto **2** (5,533 g, 21,33 mmol) fue agregado. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (~125 ml) y se extrajo con acetato de etilo (~125 ml x 2). Los extractos se lavaron con agua (125 ml x 1), se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (120 g columna) utilizando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto **33**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 4,86 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,30 (dt, *J* = 5,1, 2,5 Hz, 1H), 4,16 (dd, *J* = 12,3, 4,9 Hz, 2H), 4,07 - 4,03 (m, 2H), 3,99 (tt, *J* = 5,3, 2,2 Hz, 1H), 3,67 (ddd, *J* = 20,4, 9,7, 2,9 Hz, 2H), 2,71 (s, 1H), 1,05 - 0,91 (m, 2H), 0,04 (s, 9H).

35

Paso 2

40

**[0252]** Una solución del compuesto **33** (4,191 g, 16,94 mmol) en diclorometano (80 ml) se agitó a 0 °C (algo de reactivo precipitado) mientras que se añadió periodinano de Dess-Martin (8,623 g, 20,33 mmol). Después de 15 minutos, la mezcla (casi una solución) se agitó a temperatura ambiente. Después de 7,5 h, la mezcla de reacción se filtró para eliminar el precipitado y los sólidos se lavaron con diclorometano. Las capas de filtrado y lavado se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (120 g columna) utilizando acetato de etilo - metanol al 20% en acetato de etilo como eluyentes para obtener la cetona **34**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 5,07 (s, 1H), 4,67 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,22 - 4,13 (m, 4H), 3,93 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 3,80 (t, *J* = 9,7 Hz, 1H), 1,07 - 0,91 (m, 2H), 0,04 (s, 9H).

45

Paso 3

50

**[0253]** A una solución de compuesto **34** (1,812 g, 7,385 mmol) y compuesto **5** (1,074 g, 8,863 mmol) en THF (15 ml) se añadió tetraetóxido de titanio (3,132 ml, 14,94 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla agitada de acetato de etilo (~20 ml) y NaHCO<sub>3</sub> saturado (~15 ml). Después de añadir algo de celite a la mezcla, se filtró a través de la almohadilla de celite y la almohadilla de celite se lavó con acetato de etilo. Después de que el filtrado y el lavado combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (80 g columna) usando diclorometano - acetato de etilo como eluyente para obtener el compuesto **35**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 5,07 (s, 1H), 5,01 (d, *J* = 18,2 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,46 (d, *J* = 18,1 Hz, 1H), 4,22 - 4,14 (m, 2H), 3,44 - 3,29 (m, 1H), 1,30 - 1,23 (m, 9H), 1,06 - 0,94 (m, 2H), 0,04 (s, 9H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>]<sup>+</sup> calculado para C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SSi: 321,13; encontrado: 320,82.

55

60

Paso 4

65

**[0254]** Se añadió una solución del compuesto **35** (1,604 g, 4,602 mmol) en THF (15 ml) en un baño de hielo seco con acetona en forma de bromuro de alilmagnesio (1 M en éter, 13,81 ml) durante aproximadamente 4 min. Después

de 40 minutos, la temperatura del baño se convirtió en ~55°C y la mezcla de reacción se retiró del baño. Después de 30 minutos, se añadió NH<sub>4</sub>Cl saturado a la mezcla de reacción con algo de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (~25 ml x 2) y los extractos se lavaron con agua (x 2). Los extractos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (80 g columna) usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto **36**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 6,36 (s, 1H), 5,92 - 5,68 (m, 1H), 5,26 - 5,11 (m, 2H), 4,31 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,22 - 4,12 (m, 3H), 3,85 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,82 - 3,74 (m, 2H), 3,53 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,70 (dd, J = 14,8, 7,2 Hz, 1H), 2,56 - 2,38 (m, 1H), 1,49 - 1,33 (m, 1H), 1,25 (s, 9H), 0,03 (s, 9H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si: 363,18; encontrado: 362,95.

#### Paso 5

[0255] A una mezcla de compuesto **36** (906 mg, 2,319 mmol) y hidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (2592,9 mg, 9,278 mmol) se le añadió acetonitrilo (10 ml) y se agitó durante la noche a 50°C. La mezcla de reacción se acidificó con 2 N HCl y se neutralizó con ~1 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado. La solución resultante se concentró y se secó al vacío. Una mezcla del residuo bruto, compuesto **8** (540 mg, 2,231 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (389,7 mg, 4,639 mmol) en agua (5 ml) y MeOH (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del disolvente. Después de que el residuo se disolvió en diclorometano (~50 ml) y se secó (MgSO<sub>4</sub>), el material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (12 ml) y se trató con 4 N HCl en dioxano (12 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. Después de concentrar la mezcla de reacción, el residuo se disolvió en metanol (20 ml) y se añadió DBU (1,734 ml, 11,6 mmol) a la solución. Después de agitarse la mezcla resultante a 50°C durante 15 minutos, la mezcla de reacción se concentró y el disolvente se evaporó junto con tolueno. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (80 g columna) utilizando acetato de etilo - metanol en acetato de etilo como eluyente para obtener el compuesto **37**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,09 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,28 - 5,15 (m, 2H), 4,56 - 4,32 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,06 - 3,95 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 2,48 (dd, J = 15,3, 7,4 Hz, 2H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 335,12; encontrado: 335,06.

#### Paso 6

[0256] Se colocó una mezcla del compuesto **37** (488 mg, 1,46 mmol) y 60% de NaH (58,38 mg, 1,46 mmol) en un baño a 0°C y se añadió DMF (5 ml) a la mezcla. Después de 5 min, se añadió bromuro de alilo (0,126 ml, 1,46 mmol). Después de 45 min, se añadió 2 N NaOH (2,6 ml) y se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó luego con 2 N HCl (~4 ml) y la mezcla de reacción acidificada se concentró para eliminar los disolventes. El residuo se disolvió en agua y se purificó por HPLC para obtener el compuesto **38**. LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 361,14; encontrado: 361,11.

#### Paso 7

[0257] Una mezcla de compuesto **38** (223 mg, 0,619 mmol), compuesto **11** (145,7 mg, 0,681 mmol) y HATU (470,55 mg, 1,238 mmol) en diclorometano (8 ml) se agitó a temperatura ambiente en forma de N,N-diisopropiletilamina (1,148 ml, 6,59 mmol) se añadió. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (x 2), NaHCO<sub>3</sub> saturado (x 2) y salmuera (x 1). Después de que las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (x 1), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (24 g columna) usando hexanos - acetato de etilo - metanol al 20% en acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto **39**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,36 (s, 1H), 7,37 - 7,26 (m, 1H), 6,94 (td, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 6,11 - 5,85 (m, 1H), 5,48 (dt, J = 17,1, 8,6 Hz, 1H), 5,41 - 5,22 (m, 2H), 5,20 - 4,99 (m, 2H), 4,65 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,56 - 4,32 (m, 3H), 4,06 (s, 3H), 4,04 - 3,76 (m, 3H), 2,81 (s, 1H), 2,57 (dd, J = 14,5, 7,6 Hz, 1H), 2,41 (dd, J = 14,4, 7,5 Hz, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 520,15; encontrado: 520,11.

#### Paso 8

[0258] Se agitó una solución del compuesto **39** (220 mg, 0,423 mmol) en diclorometano (42 ml) en un baño a 0°C mientras que se burbujeaba gas Ar. Después de 20 min, se agregó la primera generación de Grubbs Catalyst (31,82 mg, 42,31 mmol) y el burbujeo de Ar continuó durante 15 min. Luego, la mezcla de reacción se sometió a reflujo a 50°C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (24 g columna) usando hexanos-acetato de etilo -20% metanol en acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto **40**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,40 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 1H), 6,93 (td, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 5,81 (dd, J = 23,9, 8,4 Hz, 2H), 5,01 (d, J = 19,2 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,52 (s, 1H), 4,39 (dd, J = 22,2, 9,6 Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,92 - 3,74 (m, 3H), 2,67 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,16 (d, J = 17,3 Hz, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 492,11; encontrado: 492,15.

#### Paso 9

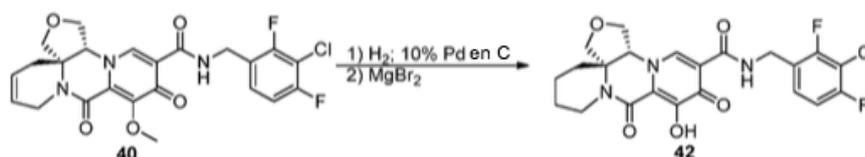
[0259] A una solución del compuesto **40** (16 mg, 0,033 mmol) en acetonitrilo (1,4 ml) se le añadió bromuro de

magnesio (15,57 mg, 0,085 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 50°C. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se agitó a 0°C y se añadió 1 N HCl para hacer que la mezcla fuera una solución. La solución resultante se diluyó adicionalmente con agua antes de la extracción con diclorometano (X3). Los extractos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (12 g columna) utilizando diclorometano - metanol al 20% en diclorometano como eluyentes para obtener el compuesto 41: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 12,72 (s, 1H), 10,43 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,33 - 7,19 (m, 1H), 6,91 (td, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 5,88 (ddt, J = 9,8, 5,9, 1,9 Hz, 1H), 5,84 - 5,76 (m, 1H), 5,12 (dq, J = 20,4, 3,1, 2,6 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 10,9, 7,0 Hz, 3H), 4,40 - 4,34 (m, 2H), 3,86 - 3,74 (m, 3H), 2,75 (dd, J = 16,9, 4,0 Hz, 1H), 2,22 (ddd, J = 17,5, 6,2, 2,1 Hz, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 478,10; encontrado: 478,12.

### Ejemplo 8

Preparación del compuesto 42

[0260]



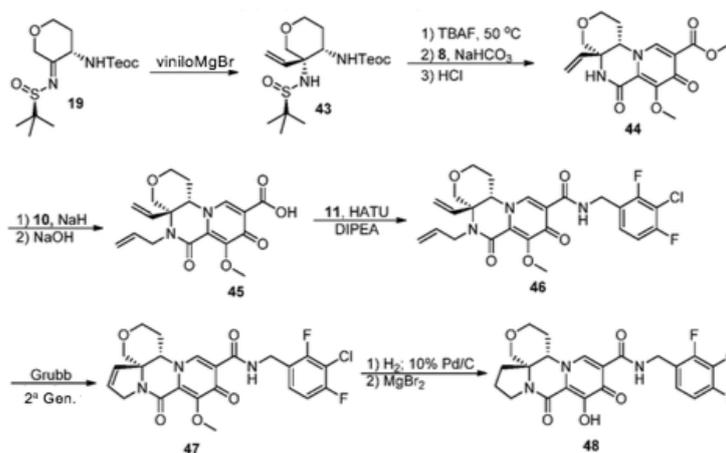
Paso 1

[0261] A una solución del compuesto 40 (171 mg, 0,348 mmol) en etanol (8 ml) se añadió paladio al 10% sobre carbono (30,48 mg) y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de hidrógeno. Después de 2,5 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con etanol. Después de concentrar el filtrado, el residuo se disolvió en acetonitrilo (15 ml) y se añadió bromuro de magnesio (166,42 mg, 0,904 mmol) a temperatura ambiente antes de agitar la mezcla resultante a un baño a 50°C durante 30 minutos. Después de agitarse la mezcla de reacción a 0°C, se añadió 1 N HCl para hacer que la mezcla fuera una solución. La solución resultante se diluyó adicionalmente con agua antes de que el producto se extrajera con diclorometano (x 3). Los extractos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (24 g columna) usando diclorometano - metanol al 20% en diclorometano como eluyentes para obtener el compuesto 42: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 12,97 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,27 (s, 3H), 7,00 - 6,85 (m, 1H), 4,83 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,52 - 4,40 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,03 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 1H), 2,96 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,93 (d, J = 35,7 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 480,11; encontrado: 480,15.

### Ejemplo 9

Preparación del compuesto 48

[0262]



Paso 1

[0263] A una solución de Compuesto **19** (1192 mg, 3,288 mmol) en THF (15 ml), se agitó en un baño a -78°C mientras que se añadía bromuro de vinilmagnesio (1 M en THF, 13,5 ml) durante aproximadamente 2 minutos. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta -10°C durante 1,25 h y se añadió NH<sub>4</sub>Cl saturado a la mezcla de reacción con algo de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (x 2) y los extractos se lavaron con agua (x 1). Los extractos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (120 g columna) usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto **43**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 6,00 - 5,88 (m, 1H), 5,61 - 5,49 (m, 2H), 4,59 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,39 - 4,28 (m, 1H), 4,23 - 4,06 (m, 3H), 4,04 - 3,93 (m, 1H), 3,82 (q, J = 9,1 Hz, 1H), 3,56 - 3,43 (m, 2H), 1,66 (tt, J = 12,9, 5,7 Hz, 2H), 1,20 (s, 9H), 1,04 - 0,88 (m, 2H), 0,04 (s, 9H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si: 391,21; encontrado: 390,88.

#### Paso 2

[0264] A una mezcla del compuesto **43** (791 mg, 2,025 mmol) y hidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (2282 mg, 8,165 mmol) se le añadió acetonitrilo (10 ml) y se agitó durante 17 horas a 50°C. La mezcla de reacción se acidificó con 2 N HCl y se neutralizó con ~1 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado. La solución resultante se concentró y se secó al vacío. Una mezcla del residuo, compuesto **8** (490,42 mg, 2,025 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (340,23 mg, 4,050 mmol) en agua (2 ml) y MeOH (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del disolvente. Después de que el residuo se disolvió en diclorometano (12 ml) y se trató con 4 N HCl en dioxano (12 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. Después de concentrar la mezcla de reacción, el residuo se disolvió en metanol (20 ml) y se añadió DBU (1,591 ml, 10,64 mmol) a la solución. Después de agitarse la mezcla resultante a 50°C durante 15 minutos, la mezcla de reacción se concentró y el disolvente se evaporó junto con tolueno. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (80 g columna) usando acetato de etilo - metanol en acetato de etilo como eluyente para obtener el compuesto **44**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,10 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,11 (dd, J = 17,2, 10,7 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,41 (dt, J = 12,1, 3,1 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 12,2, 4,3 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,91 (s, 4H), 3,74 (td, J = 12,0, 2,4 Hz, 1H), 3,63 - 3,52 (m, 1H), 2,33 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,17 (qd, J = 12,2, 5,1 Hz, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 335,12; encontrado: 335,09.

#### Paso 3

[0265] Una mezcla de compuesto **44** (360 mg, 1,077 mmol) y 60% de NaH (172,27 mg, 4,307 mmol) se enfrió a 0°C cuando se añadió DMF (5 ml) a la mezcla. Después de 5 min, se añadió el Compuesto **10** (0,051 ml, 0,589 mmol). Después de 20 min, se añadió 2 N NaOH (0,6 ml) y se agitó a 0°C durante 10 min. La mezcla de reacción se acidificó luego con 2 N HCl (~2,5 ml) y la mezcla de reacción acidificada se concentró para eliminar los disolventes. El residuo se disolvió en agua y se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/H<sub>2</sub>O con un 0,1% de modificador de TFA). Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se liofilizaron para obtener el compuesto **45**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,31 (s, 1H), 6,00 (dd, J = 17,3, 10,7 Hz, 1H), 5,90 (dddd, J = 15,1, 11,6, 6,1, 3,4 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,32 - 5,18 (m, 2H), 5,10 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,51 - 4,34 (m, 3H), 4,18 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,76 - 3,62 (m, 3H), 2,52 - 2,36 (m, 1H), 2,16 (dd, J = 12,2, 5,1 Hz, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 361,14; encontrado: 361,14.

#### Paso 4

[0266] Una mezcla de compuesto **45** (360,36 mg, 0,658 mmol), compuesto **11** (154,85 mg, 0,723 mmol) y HATU (500,09 mg, 1,315 mmol) en diclorometano (15 ml) se agitó a temperatura ambiente como N,N-diisopropiletilamina se añadió (1,220 ml, 7,004 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (x 2), NaHCO<sub>3</sub> saturado (x 2) y salmuera (x 1). Después de que las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (x 1), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (24 g columna) utilizando hexanos - acetato de etilo - metanol al 20% en acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto **46**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,42 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,40 (td, J = 8,5, 6,3 Hz, 1H), 7,29 (td, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 6,05 (dd, J = 17,2, 10,7 Hz, 1H), 5,87 (dddd, J = 16,8, 10,6, 6,2, 4,6 Hz, 1H), 5,40 - 5,18 (m, 2H), 5,21 - 5,09 (m, 1H), 5,04 - 4,89 (m, 1H), 4,67 (dd, J = 11,8, 4,4 Hz, 1H), 4,56 (qd, J = 15,1, 6,0 Hz, 2H), 4,33 - 4,13 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,70 - 3,51 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 2,69 (s, 1H), 2,40 (dd, J = 12,1, 4,4 Hz, 1H), 2,09 (tt, J = 12,2, 6,1 Hz, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 520,14; encontrado: 520,18.

#### Paso 5

[0267] Una solución de compuesto **46** (29 mg, 0,056 mmol) en diclorometano (6 ml) se agitó en un baño de hielo mientras que se burbujeara gas Ar. Después de 30 minutos, se agregó Grubbs Catalyst de segunda generación (4,735 mg, 0,006 mmol) y el burbujeo de Ar continuó durante 15 minutos. Luego, la mezcla de reacción se sometió a reflujo a 80°C. Después de 24 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (12 g columna) utilizando hexanos - acetato de etilo - metanol al 20% en acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto **47**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,59 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,93 (td, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 6,42 - 6,21 (m, 2H), 4,79 - 4,55 (m, 3H), 4,40 (ddd, J = 21,5, 12,0,

4,6 Hz, 2H), 4,15 - 4,03 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,87 (dd,  $J = 10,8, 1,1$  Hz, 1H), 3,72 (td,  $J = 11,8, 3,0$  Hz, 1H), 3,45 (d,  $J = 10,7$  Hz, 1H), 2,62 - 2,35 (m, 2H). **LCMS-ESI<sup>+</sup>** ( $m/z$ ):  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{23}H_{20}ClF_2N_3O_5$ : 492,11; encontrado: 492,09.

### 5 Paso 6

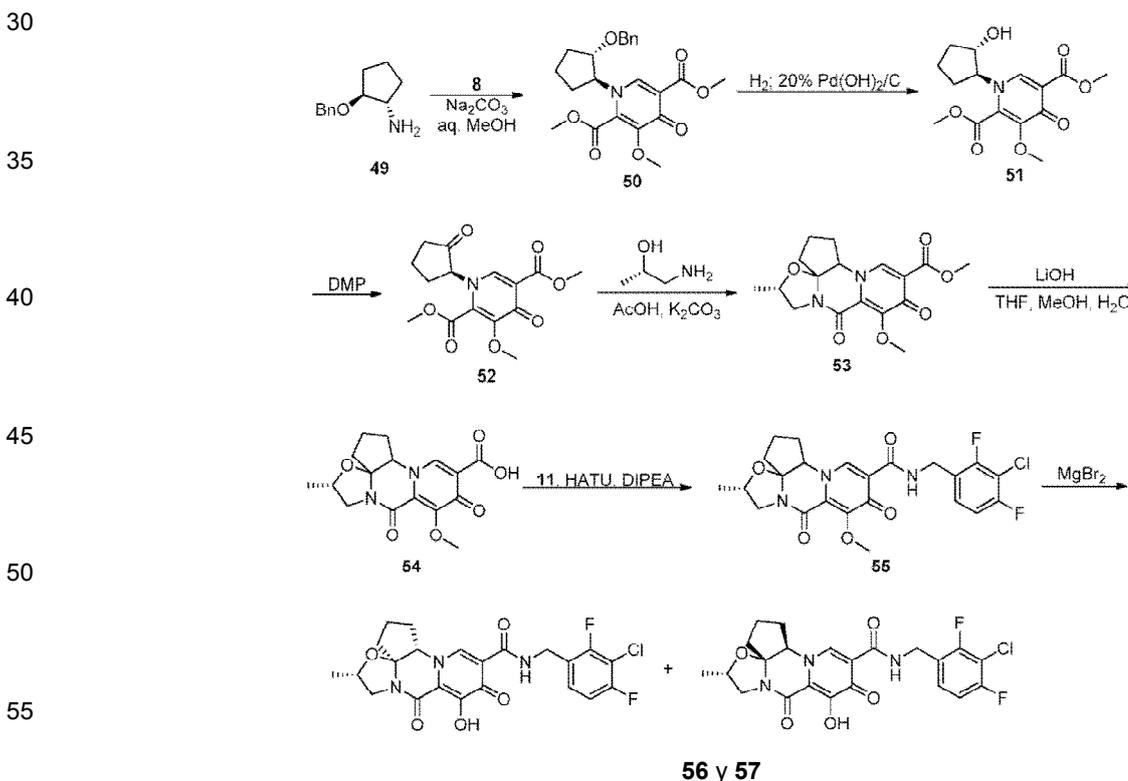
[0268] A una solución del compuesto **47** (3,8 mg) en etanol (1 ml) se añadió paladio al 10% sobre carbono (1,6 mg) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de hidrógeno. Después de 40 minutos, la mezcla se filtró a través de celite y la almohadilla de celite se lavó con etanol. El filtrado y el lavado combinados se concentraron y el residuo se usó para la siguiente reacción.

[0269] Al residuo anterior en acetonitrilo (1 ml) se añadió bromuro de magnesio (4,7 mg, 0,026 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a 50°C. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se agitó a 0°C y se añadió 1 N HCl para hacer que la mezcla fuera una solución y se diluyó con agua antes de la extracción con  $CH_2Cl_2$  (X 3). Los extractos combinados se secaron ( $MgSO_4$ ) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (12 g columna) usando diclorometano - metanol al 20% en diclorometano como eluyentes. La muestra se disolvió en dioxano y se liofilizó para obtener el compuesto **48**: **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  12,85 (s, 1H), 10,48 (t,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,40 - 7,14 (m, 1H), 6,91 (td,  $J = 8,5, 1,8$  Hz, 1H), 4,64 (dd,  $J = 17,4, 5,7$  Hz, 3H), 4,08 - 3,98 (m, 1H), 3,87 (ddd,  $J = 16,9, 11,7, 6,9$  Hz, 2H), 3,65 (t,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 3,61 - 3,52 (m, 1H), 3,03 (td,  $J = 13,4, 3,1$  Hz, 1H), 2,70 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 1,92 (ddd,  $J = 19,2, 9,3, 4,7$  Hz, 1H), 1,83 - 1,67 (m, 4H), 1,58 (m, 2H). **<sup>19</sup>F RMN** (376 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  -115,18 (q,  $J = 6,5, 5,4$  Hz, 1F), -117,36 (dd,  $J = 8,0, 3,3$  Hz, 1F). **LCMS-ESI<sup>+</sup>** ( $m/z$ ):  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{23}H_{21}ClF_2N_3O_5$ : 492,11; encontrado: 492,15.

### Ejemplo 10

25 Preparación del compuesto 56 y 57

#### [0270]



### 60 Paso 1

[0271] Una mezcla del compuesto **8** (6,4 g, 26,4 mmol), compuesto **49** (4,9 g, 25,7 mmol) y bicarbonato de sodio (8,64 g, 103 mmol) en una mezcla 7:2 de MeOH: agua (90 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de concentrar la solución, el residuo se recogió en metanol (80 ml) y se agitó a 50°C durante 2 h adicionales. Después de concentrar la solución, el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa separada se extrajo en acetato de etilo (x 3) y todas las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron ( $MgSO_4$ ) y

se concentraron para producir el compuesto bruto **50** que se llevó a la siguiente etapa como bruto: **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>7</sub>: 416,17; encontrado: 416,2.

#### Paso 2

5 **[0272]** El compuesto bruto **50** y el 20% de hidróxido de paladio sobre carbono (4,37 g, 3,11 mmol) se suspendieron en etanol (100 ml) y se agitaron a 40°C en atmósfera de hidrógeno durante 2 h. Después de filtrar la suspensión a través de una capa de celite con enjuagues de etanol, el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto **51** que se llevó a la siguiente etapa como crudo: **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,30 (s, 1H), 5,31 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,35 - 4,19 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,81 (q, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,16 - 2,03 (m, 1H), 1,99 - 1,85 (m, 1H), 1,84 - 1,63 (m, 3H), 1,56 - 1,44 (m, 1H).

#### Paso 3

15 **[0273]** La solución del compuesto bruto **51** en diclorometano (100 ml) se trató con periodinano de Dess-Martin (5,75 g, 13,6 mmol) a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (50 ml) y algo de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> sólido, la fracción acuosa separada se extrajo en diclorometano (x 1) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano - metanol al 10% en diclorometano como eluyentes para proporcionar el compuesto **52**: **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>7</sub>: 324,11; encontrado: 324,1,

#### Paso 4

25 **[0274]** A una solución de compuesto **52** (740 mg, 2,3 mmol) en acetonitrilo (13,5 mL) se le añadió ácido acético (1,5 mL, 26,2 mmol), carbonato de potasio (1,27 g, 9,2 mmol) y (S)-1-aminopropano-2-ol (0,75 ml, 9,6 mmol) y la mezcla se agitó a 70°C durante 4 h. Después de concentrar la mezcla de reacción con gel de sílice, la mezcla adsorbida resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando diclorometano - metanol al 6% en diclorometano como eluyentes para proporcionar el compuesto **53** como una mezcla de diastereoisómeros.

#### Paso 5

35 **[0275]** Una solución del compuesto **53** (242 mg, 0,69 mmol) en una mezcla 2:1 de THF: MeOH (5 ml) se trató con un hidróxido de litio 2,0 M (0,7 ml, 1,4 mmol). Después de 3 h, la mezcla de reacción se acidificó con 0,5 M HCl y el producto se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano - metanol al 4% en diclorometano como eluyentes para proporcionar el compuesto **54** en forma de una mezcla de diastereómeros.

#### Pasos 6-7

40 **[0276]** A una solución del compuesto **54** (40 mg, 0,12 mmol), HATU (58 mg, 0,15 mmol) y el compuesto **11** (40 mg, 0,18 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,62 mmol). Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5% (x 2), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **55** que se llevó a cabo como crudo.

45 **[0277]** A una solución del compuesto **55** en acetonitrilo (2 ml) se le añadió bromuro de magnesio (48 mg, 0,26 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 2 h. Después de que la mezcla se enfrió y se disolvió mediante la adición de 0,5 M HCl, el producto se extrajo con diclorometano (x 3) y los extractos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/H<sub>2</sub>O con un 0,1% de modificador de TFA) para proporcionar el compuesto **56** y el compuesto **57** como diastereómeros distintos.

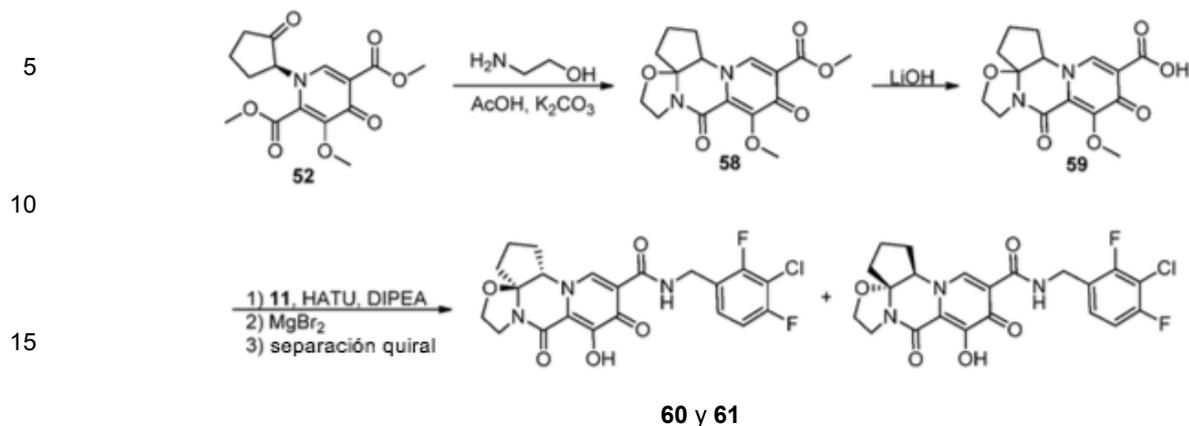
50 **[0278]** Compuesto **56** (diastereómero de elución anterior): **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10,49 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 1H), 6,92 (td, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,51 (dt, *J* = 12,7, 6,4 Hz, 1H), 4,15 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,87 (dd, *J* = 11,5, 6,8 Hz, 1H), 3,51 (dd, *J* = 11,4, 8,1 Hz, 1H), 2,67 - 2,46 (m, 2H), 2,18 (ddd, *J* = 13,1, 8,8, 3,7 Hz, 1H), 2,06 - 1,63 (m, 3H), 1,44 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H). **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 480,10; encontrado: 480,2.

55 **[0279]** Compuesto **57** (diastereómero de elución tardía): **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10,52 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,33-7,22 (m, 1H), 6,93 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,47 (dd, *J* = 11,5, 5,5 Hz, 1H), 4,25 (dt, *J* = 9,7, 5,8 Hz, 1H), 4,07 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 3,18 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,72 - 2,41 (m, 2H), 2,16 (t, *J* = 10,1 Hz, 1H), 2,08 - 1,91 (m, 1H), 1,91 - 1,72 (m, 1H), 1,45 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 480,10; encontrado: 480,2.

#### **Ejemplo 11**

65 Preparación del compuesto 60 y 61,

[0280]

20 Paso 1

25 [0281] Una mezcla de compuesto **52** (1,33 g, 4,12 mmol), ácido acético (3 ml, 52,40 mmol), carbonato de potasio (2,31 g, 16,5 mmol) y 2-aminoetanol (0,99 ml, 16,5 mmol) en acetonitrilo (27 ml) se agitó en un baño a 60°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió, se trató con metanol y se concentró con gel de sílice. La mezcla adsorbida resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo - etanol como eluyente para proporcionar el compuesto **58** como una mezcla racémica: **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>7</sub>: 335,12; encontrado: 335,1,

30 Paso 2

35 [0282] El compuesto **58** (0,415 g, 1,24 mmol) en THF (4 ml) y metanol (2 ml) se trató con hidróxido de litio 2 M (1,24 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de que la mezcla de reacción se acidificó con 0,5 M HCl (5-10 ml) y se diluyó con agua, el producto se extrajo con acetato de etilo (x 2) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para proporcionar el compuesto **59**: **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,62 (s, 1H), 4,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,20 - 4,02 (m, 2H), 3,90 (m, 4H), 3,57 (ddd, *J* = 11,1, 6,7, 5,0 Hz, 1H), 2,60 - 2,51 (m, 1H), 2,41 - 2,27 (m, 1H), 2,09 - 1,95 (m, 1H), 1,82 - 1,56 (m, 3H).

40 Paso 3

45 [0283] Una solución de compuesto **59** (0,085 g, 0,27 mmol), compuesto **11** (0,098 g, 0,552 mmol) y HATU (0,111 g, 0,29 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se trató con N,N-diisopropiletilamina (0,094 ml, 0,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y se agregaron el compuesto adicional **11** (0,050 g, 0,28 mmol) y HATU (0,050 g, 0,13 mmol). Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con 0,5 M HCl (x 1) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5% (x 1), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar una amida en bruto, que se llevó a siguiente paso: **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 457,12; encontrado: 457,1,

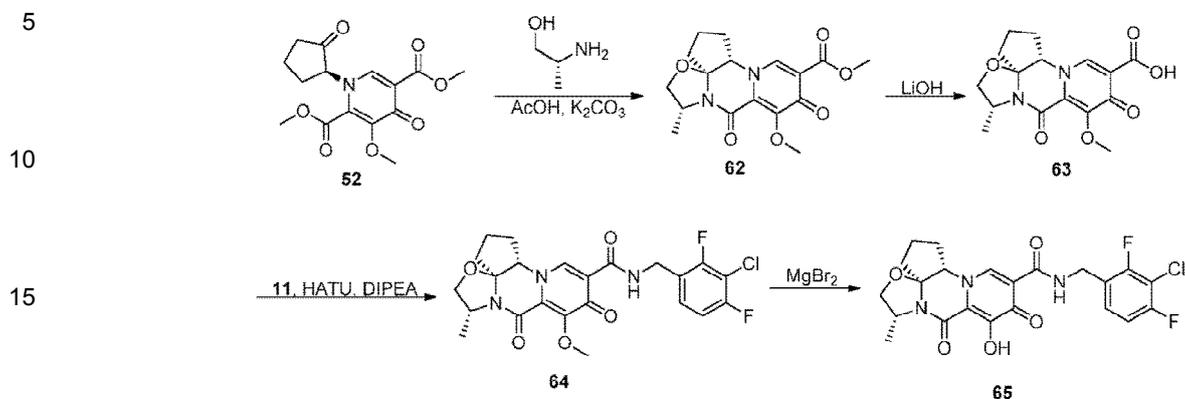
50 [0284] La amida en bruto (0,127 g, 0,265 mmol) se suspendió en acetonitrilo y se trató con bromuro de magnesio (0,146 g, 0,795 mmol). La mezcla se colocó en un baño a 50°C y se agitó durante 10 min. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se acidificó con 0,5 M HCl y el producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano - etanol como eluyente para proporcionar el producto racémico. Este material se separó en sus enantiómeros mediante HPLC usando una columna ChiralPak AD-H (eluyentes: metanol - acetonitrilo) para dar los dos enantiómeros **60** y **61** deseados.

55 [0285] Compuesto **60** (enantiómero de elución anterior): **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,34 (s, 1H), 10,41 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,40 (td, *J* = 8,7, 6,6 Hz, 1H), 7,35 - 7,21 (m, 1H), 4,65 - 4,52 (m, 2H), 4,42 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,22 - 4,07 (m, 2H), 3,98 - 3,87 (m, 1H), 3,75 - 3,62 (m, 1H), 2,47 - 2,41 (m, 1H), 2,42 - 2,29 (m, 1H), 2,13 - 1,99 (m, 1H), 1,81 - 1,66 (m, 3H). **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 466,10; encontrado: 466,2.

60 [0286] Compuesto para **61** (enantiómero de elución tardía): **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,34 (s, 1H), 10,41 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,40 (td, *J* = 8,5, 6,8 Hz, 1H), 7,35 - 7,25 (m, 1H), 4,64 - 4,54 (m, 2H), 4,43 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,24 - 4,07 (m, 2H), 4,00 - 3,88 (m, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,42 - 2,29 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,80 - 1,64 (m, 3H). **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 466,10; encontrado: 466,2.

65 **Ejemplo 12**

## Preparación del compuesto 65

**[0287]**Paso 1

25

**[0288]** Una mezcla del compuesto **52** (430 mg, 1,3 mmol), ácido acético (1 ml, 17,47 mmol), carbonato de potasio (0,78 g, 5,6 mmol) y (*R*)-2-aminopropano-1-ol (0,43 mL, 5,5 mmol) en acetonitrilo (9 mL) se agitó a 70°C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y luego se concentró con gel de sílice. La mezcla adsorbida resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo - etanol al 15% en diclorometano como eluyente para proporcionar el compuesto **62** como un único diastereómero.

Paso 2

30

**[0289]** Una mezcla del compuesto **62** (161 mg, 0,43 mmol) en una mezcla 2:1 de THF: MeOH (3 ml) se trató con hidróxido de litio 2,0 M (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que la mezcla de reacción se acidificó con 0,5 M HCl y se diluyó con agua, el producto se extrajo con acetato de etilo (x 3) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano - etanol al 10% en diclorometano como eluyentes para proporcionar el compuesto **63**.

Paso 3

40

**[0290]** A una solución del compuesto **63** (32 mg, 0,1 mmol), HATU (54 mg, 0,14 mmol) y el compuesto **11** (32 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5% (x 2), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar el compuesto **64** que se llevó a cabo como crudo.

Paso 4

45

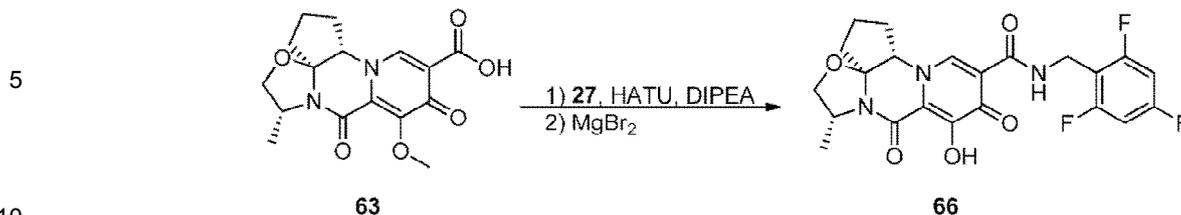
**[0291]** A una solución del compuesto **64** anterior en acetonitrilo (2 ml) se añadió bromuro de magnesio (41 mg, 0,22 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 30 minutos. Después de enfriar la mezcla, se acidificó con 0,5 M HCl, se extrajo en diclorometano (x 3), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano - etanol al 10% en diclorometano como eluyente para proporcionar el compuesto **65**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10,50 - 10,37 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 1H), 6,91 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,47 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,33 (dd, *J* = 8,9, 7,3 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,75 (dd, *J* = 8,9, 6,6 Hz, 1H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,52 - 2,39 (m, 1H), 2,22 - 2,08 (m, 1H), 2,03 - 1,69 (m, 3H), 1,46 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 480,10; encontrado: 480,2.

**Ejemplo 13**

## Preparación del compuesto 66

**[0292]**

65

Paso 1

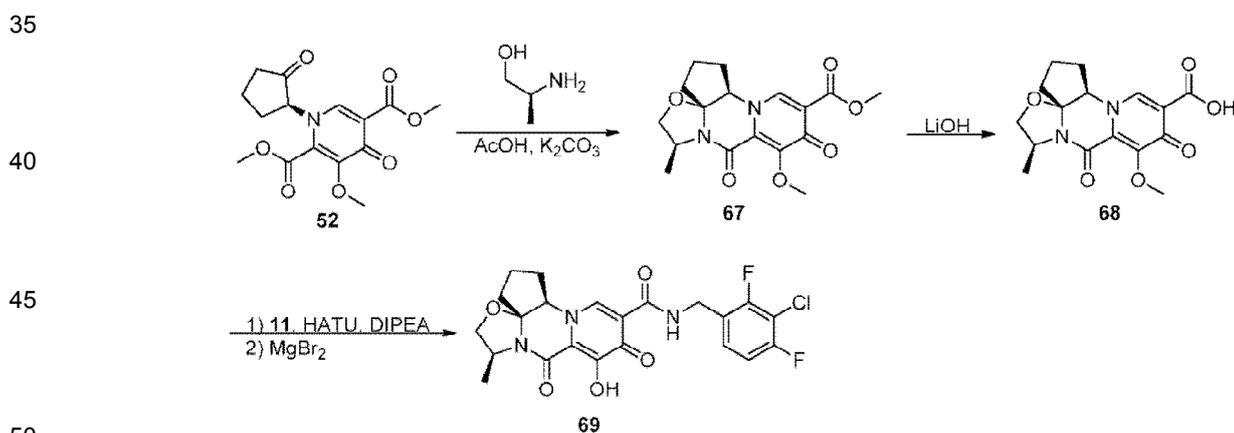
15 **[0293]** A una solución del compuesto 63 (32 mg, 0,1 mmol), HATU (46 mg, 0,12 mmol) y el compuesto 27 (0,02 ml, 0,17 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5% (x 2), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida para proporcionar la amida bruta que se llevó a cabo como cruda.

20 **[0294]** A una solución de la amida cruda anterior en acetonitrilo (2 ml) se le añadió bromuro de magnesio (39 mg, 0,21 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 30 minutos. Después de que la mezcla se enfrió y se acidificó con 0,5 M HCl, el producto se extrajo con diclorometano (x 3) y los extractos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano - etanol al 10% en diclorometano como eluyentes para proporcionar el compuesto **66**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10,35 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 6,69 - 6,58 (m, 2H), 4,69 - 4,58 (m, 2H), 4,46 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,35 - 4,29 (m, 1H), 4,06 - 4,01 (m, 1H), 3,77 - 3,72 (m, 1H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,50 - 2,37 (m, 1H), 2,19 - 2,09 (m, 1H), 2,00 - 1,68 (m, 3H), 1,45 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 464,14; encontrado: 464,3.

25

**Ejemplo 14**

30 Preparación del compuesto 69

**[0295]**Paso 1

55 **[0296]** Una mezcla del compuesto 52 (481 mg, 1,5 mmol), ácido acético (1 ml, 17,5 mmol), carbonato de potasio (0,82 g, 5,9 mmol) y (S)-2-aminopropano-1-ol (0,5 Se agitó mL, 6,4 mmol) en acetonitrilo (9 mL) a 70°C durante 6 horas y luego se diluyó con metanol antes de la concentración con gel de sílice. La mezcla adsorbida resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano - etanol al 15% en diclorometano como eluyentes para proporcionar el compuesto 67 como un solo diastereómero.

Paso 2

60 **[0297]** A una mezcla de compuesto **67** (142 mg, 0,41 mmol) en una mezcla 2:1 de THF: MeOH (3 ml) se le añadió hidróxido de litio 2,0 M (0,5 ml, 1,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que la mezcla se acidificó con 0,5 M HCl, el producto se extrajo con acetato de etilo (x 3) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano - metanol al 10% en diclorometano como eluyentes para proporcionar el

65

compuesto **68**.

### Pasos 3

5 **[0298]** A una solución del compuesto **68** (25 mg, 0,07 mmol), HATU (40 mg, 0,11 mmol) y el compuesto **11** (20 mg, 0,09 mmol) en diclorometano (2 ml) se agregó N,N-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5% (x 2), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar la amida bruta que se llevó a cabo como cruda.

10 **[0299]** A una solución de la amida en bruto en acetonitrilo (2 ml) se añadió bromuro de magnesio (32 mg, 0,17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 30 minutos. Después de que la mezcla se acidificó con 0,5 M HCl, el producto se extrajo en diclorometano (x 3) y los extractos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano - metanol al 10% en diclorometano como eluyentes para proporcionar el compuesto **69**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10,43 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,27 (q, *J* = 7,0, 5,9 Hz, 1H), 6,91 (tt, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,51 - 4,29 (m, 2H), 4,06 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,75 (dd, *J* = 8,9, 6,6 Hz, 1H), 3,46 (s, 1H), 2,71 - 2,39 (m, 2H), 2,23 - 2,08 (m, 1H), 2,06 - 1,68 (m, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 480,10; encontrado: 480,3.

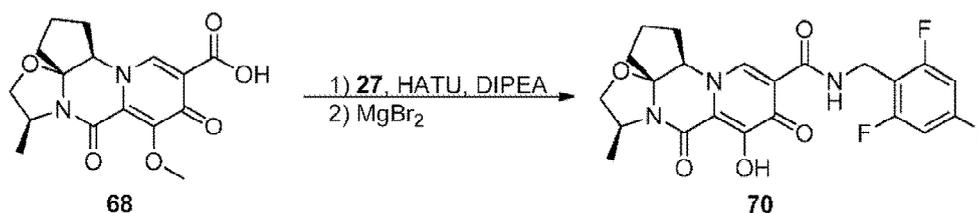
### 20 Ejemplo 15

Preparación del compuesto 70

#### 25 [0300]

25

30



35

#### Paso 1

40 **[0301]** A una solución del compuesto **68** (25 mg, 0,07 mmol), HATU (38 mg, 0,1 mmol) y el compuesto **27** (0,03 mL, 0,25 mmol) en diclorometano (2 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5% (x 2), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar la amida bruta que se llevó a cabo como cruda.

45 **[0302]** A una solución de la amida bruta en acetonitrilo (2 ml) se añadió bromuro de magnesio (36 mg, 0,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 30 minutos. Después de que la mezcla se acidificó con 0,5 M HCl, el producto se extrajo en diclorometano (x 3) y los extractos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano - metanol al 10% en diclorometano como eluyentes para proporcionar el compuesto **70**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10,34 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 6,68 - 6,59 (m, 2H), 4,72 - 4,59 (m, 2H), 4,47 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,33 (dd, *J* = 8,9, 7,2 Hz, 1H), 4,04 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,75 (dd, *J* = 9,0, 6,6 Hz, 1H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,52 - 2,39 (m, 1H), 2,21 - 2,10 (m, 1H), 1,95 - 1,67 (m, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 464,14; encontrado: 464,2.

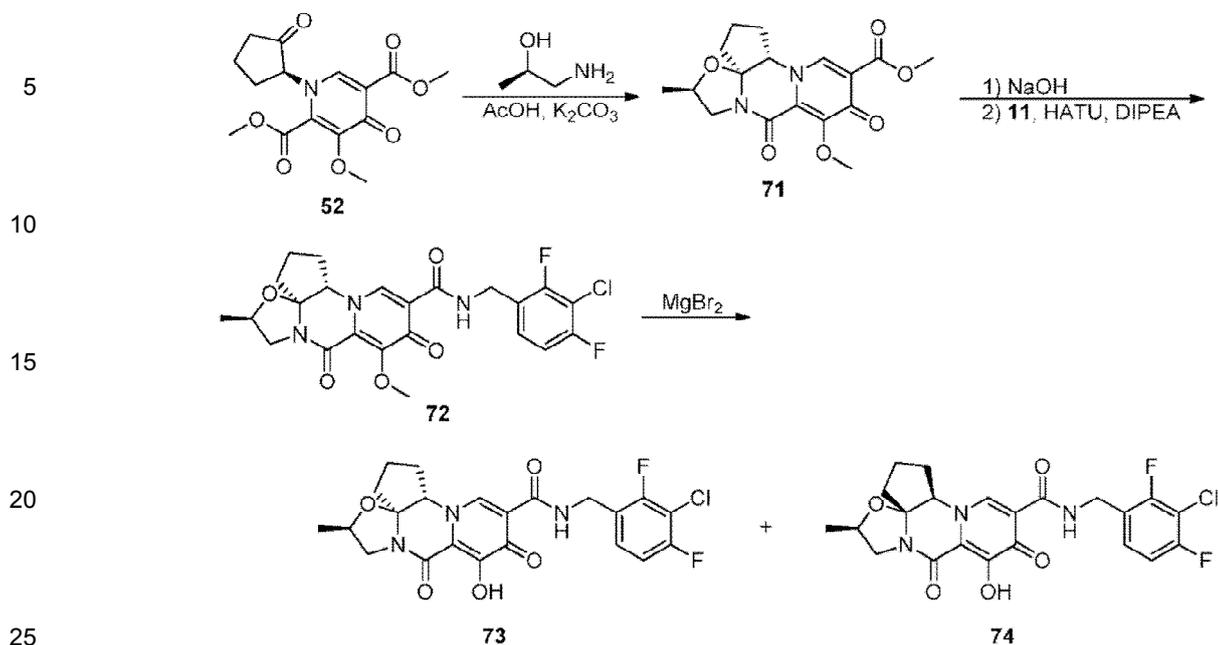
### Ejemplo 16

55 Preparación de los compuestos 73 y 74.

#### 60 [0303]

60

65



### Paso 1

30 **[0304]** Al compuesto **52** (950 mg, 2,94 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se le agregaron ácido acético (1,5 mL, 26,20 mmol), carbonato de potasio (1,624 g, 11,75 mmol) y (*R*)-1-aminopropano-2-ol (0,92 ml, 11,75 mmol). Después de agitarse a 70°C durante 16 h, la mezcla se disolvió con MeOH y se concentró con gel de sílice. La mezcla adsorbida resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano - metanol al 20% en diclorometano como eluyentes para obtener **71** como una mezcla de dos diastereoisómeros. **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 349,14; encontrado: 349,12.

### Paso 2

40 **[0305]** Una solución de **71** (423 mg, 1,214 mmol) en THF (20 ml), MeOH (2 ml) y 1 N NaOH (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que la mezcla se acidificó con 3 N HCl, se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano - etanol al 10% en diclorometano como eluyentes para proporcionar el ácido. **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 335,12; encontrado: 335,11,

45 **[0306]** A una mezcla del ácido bruto (94 mg, 0,281 mmol), Compuesto **11** (120 mg, 0,562 mmol) y HATU (160 mg, 0,422 mmol) en DMF (3 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,3 ml, 1,7 mmol) a temperatura ambiente. Después de 0,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con LiCl al 3%, NH<sub>4</sub>Cl saturado y 0,5N HCl. La fracción orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando diclorometano - metanol al 20% en diclorometano como eluyentes para obtener una mezcla de dos isómeros **72**. **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 494,13; encontrado: 494,15.

### Paso 3

55 **[0307]** A una solución del compuesto **72** (138 mg, 0,281 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió bromuro de magnesio (155 mg, 0,843 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 30 min. Después de que la mezcla se enfrió y se acidificó con HCl al 10%, el producto se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/H<sub>2</sub>O con un 0,1% de modificador de TFA) para proporcionar los compuestos **73** y **74**.

60 **[0308]** Compuesto **73** (diastereómero de elución anterior): 35 mg (26%), **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10,52 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 1H), 6,93 (td, *J* = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,52 (dt, *J* = 8,0, 6,3 Hz, 1H), 4,15 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,87 (dd, *J* = 11,5, 6,8 Hz, 1H), 3,52 (dd, *J* = 11,4, 8,1 Hz, 1H), 2,68 - 2,40 (m, 2H), 2,19 (ddd, *J* = 14,8, 8,6, 3,9 Hz, 1H), 2,07 - 1,77 (m, 2H), 1,69 (ddd, *J* = 13,9, 10,5, 7,5 Hz, 1H), 1,44 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H). **<sup>19</sup>F RMN** (377 MHz, Cloroformo-*d*) δ -76,42, - 114,87 (p, *J* = 4,1 Hz), -117,24 (dd, *J* = 8,3, 3,3 Hz). **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 480,11; encontrado: 480,16.

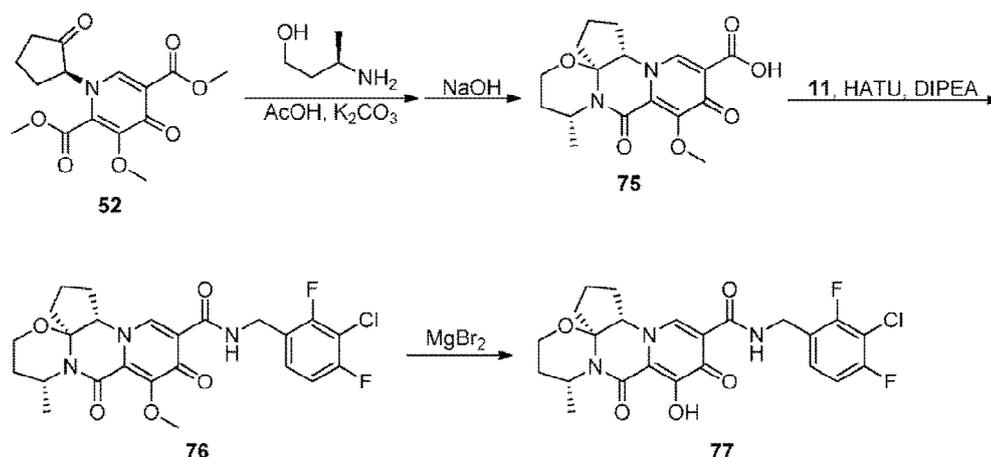
65

**[0309]** Compuesto **74** (diastereómero de elución tardía): 9 mg (7%), <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,48 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,43 7,15 (m, 1H), 6,92 (td, *J* = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 4,48 (dd, *J* = 11,5, 5,5 Hz, 1H), 4,24 (dt, *J* = 9,4, 5,8 Hz, 1H), 4,02 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,17 (dd, *J* = 11,5, 9,5 Hz, 1H), 2,67 - 2,40 (m, 2H), 2,25 - 2,09 (m, 1H), 2,00 (s, 2H), 1,92 - 1,73 (m, 2H), 1,45 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). <sup>19</sup>F RMN (377 MHz, Cloroformo-d) δ -76,46, -115,00 (dq, *J* = 8,4, 3,8 Hz), -117,32 (d, *J* = 7,6 Hz). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 480,11; encontrado: 480,11,

### Ejemplo 17

Preparación del compuesto 77

#### [0310]



#### Paso 1

**[0311]** A una solución del compuesto **52** (460 mg, 1,42 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se le añadió ácido acético (1,0 mL, 17,47 mmol), carbonato de potasio (0,8 g, 5,7 mmol) y (*R*)-3-aminobutano-1-ol (0,39 mL, 4,27 mmol). Después de agitarse la mezcla a 70°C durante 24 h, se concentró y el residuo se usó para la siguiente reacción.

**[0312]** La solución del residuo anterior en THF (2 mL), metanol (2 mL) y 1 N NaOH (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se acidificó con 3 N HCl y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano - metanol al 20% en diclorometano como eluyentes para obtener el compuesto **75**. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 349,14; encontrado: 349,13.

#### Paso 2

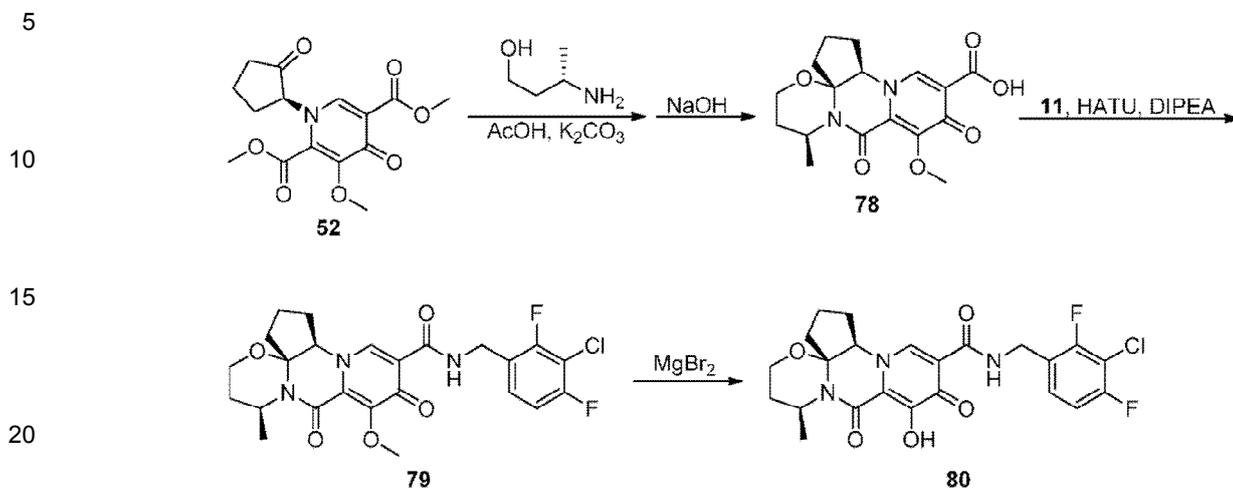
**[0313]** A una mezcla de compuesto **75** (62 mg, 0,178 mmol), Compuesto **11** (95 mg, 0,445 mmol) y HATU (135 mg, 0,356 mmol) en diclorometano (3 mL) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,186 mL, 1,07 mmol) a temperatura ambiente. Después de 0,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con LiCl al 3%, NH<sub>4</sub>Cl saturado y 0,5N HCl. La fracción orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano - metanol al 20% en diclorometano como eluyentes para obtener el compuesto **76**. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 508,15; encontrado: 508,17.

#### Paso 3

**[0314]** A una solución del compuesto **76** (60 mg, 0,118 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se le añadió bromuro de magnesio (65 mg, 0,354 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 30 min. Después de que la mezcla se enfrió y se acidificó con HCl al 10%, el producto se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se concentraron y se purificaron por HPLC preparativa (acetonitrilo/H<sub>2</sub>O con un 0,1% de modificador de TFA) para proporcionar el compuesto **77**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,45 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,95 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,14 (q, *J* = 7,3 Hz, 0H), 3,17 - 2,87 (m, 5H), 2,30 (d, *J* = 9,5 Hz, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 494,13; encontrado: 494,18.

### Ejemplo 18

## Preparación del compuesto 80

**[0315]**Paso 1

**[0316]** Al compuesto **52** (460 mg, 1,42 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió ácido acético (1,0 ml, 17,47 mmol), carbonato de potasio (0,8 g, 5,7 mmol) (S)-3-aminobutano-1-ol (0,39 ml, 4,27 mmol). Después de agitarse a 70°C durante 24 h, se concentró y se usó el ensayo para la siguiente reacción.

**[0317]** La solución del residuo anterior en THF (20 ml), MeOH (2 ml) y 1 N NaOH (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se acidificó con 3 N HCl y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano - metanol al 20% en diclorometano como eluyentes para obtener el compuesto **78**. **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 349,14; encontrado: 349,15.

Paso 2

**[0318]** A una mezcla de compuesto **78** (63 mg, 0,18 mmol), Compuesto **11** (95 mg, 0,445 mmol) y HATU (135 mg, 0,356 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,186 mL, 1,07 mmol) a temperatura ambiente. Después de 0,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con LiCl al 3%, NH<sub>4</sub>Cl saturado y 0,5N HCl. La fracción orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano - metanol al 20% en diclorometano como eluyentes para obtener el compuesto **79**. **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 508,15; encontrado: 508,18.

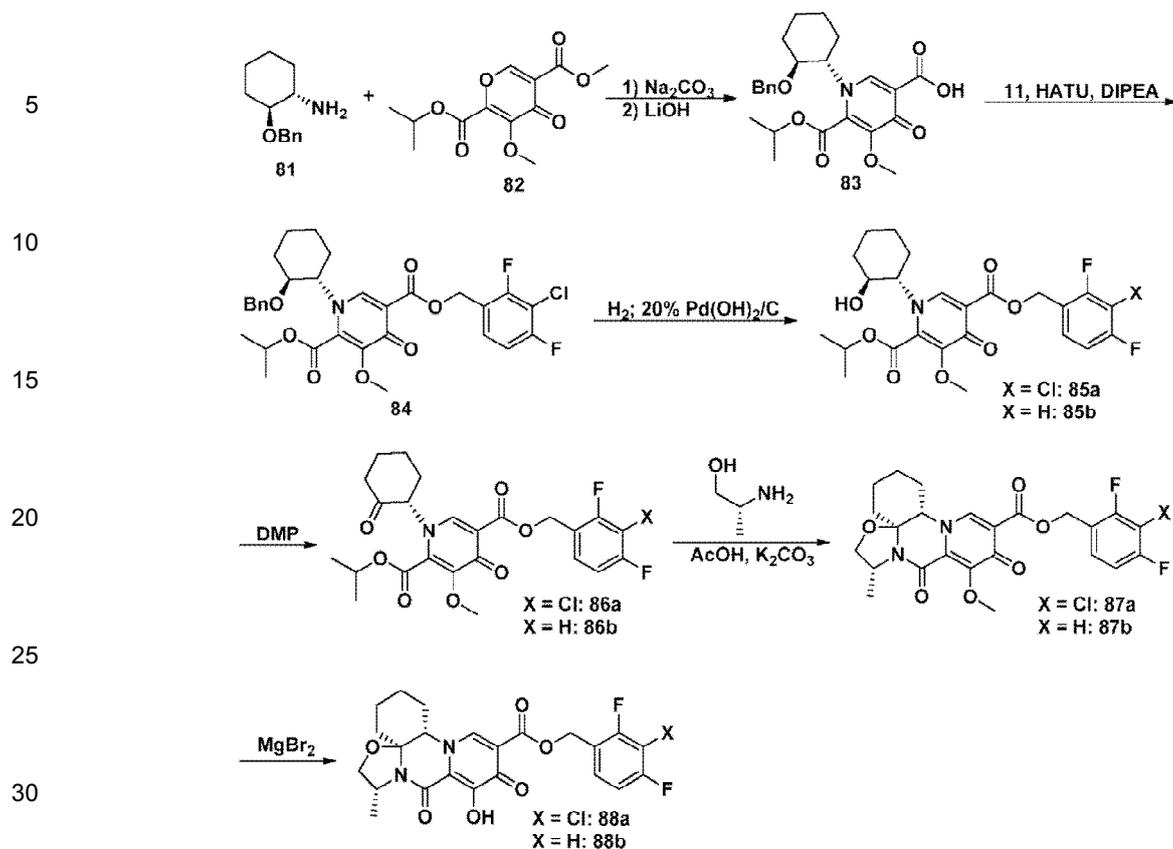
Paso 3

**[0319]** A una solución del compuesto **76** (78 mg, 0,154 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió bromuro de magnesio (85 mg, 0,461 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 30 min. Después de que la mezcla se enfrió y se acidificó con HCl al 10%, el producto se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se concentraron y se purificaron por HPLC preparativa (acetonitrilo/H<sub>2</sub>O con un 0,1% de modificador de TFA) para proporcionar el compuesto **80**: **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, acetonitrilo-d<sub>3</sub>) δ 8,26 (s, 1H), 7,39 (td, *J* = 8,4, 6,1 Hz, 1H), 7,09 (td, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,68 - 3,38 (m, 2H), 3,21 - 2,58 (m, 5H), 1,96 (p, *J* = 2,5 Hz, 12H), 1,55 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,29 (s, 1H). **<sup>19</sup>F RMN** (377 MHz, Acetonitrilo-d<sub>3</sub>) δ -117,55 (d, *J* = 7,3 Hz), - 119,63 (d, *J* = 8,1 Hz). **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 494,13; encontrado: 494,19

**Ejemplo 19**

Preparación de compuestos (88a y 88b)

**[0320]**

Paso 1

35

[0321] A (1R, 2R)-2-(benzyloxi)ciclohexanamina (81, 760 mg, 3,70 mmol), pirona **82** (1,00 g, 3,7 mmol) y bicarbonato de sodio (1,24 g, 15 mmol) en metanol (30 mL) y el agua (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se evaporó para eliminar la mayor parte del metanol, se diluyó con agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró. El residuo se usó como está para la siguiente reacción. **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H] calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_7$ : 457,52; encontrado: 458,16.

40

[0322] La solución del residuo anterior en THF (20 ml), MeOH (2 ml) y 1 M LiOH (3,28 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla resultante se acidificó con 3 N HCl y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/ $\text{H}_2\text{O}$  con modificador de TFA al 0,1%) para dar el compuesto **83**. **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_7$ : 443,49; encontrado: 444,16.

Paso 2

50

[0323] A una mezcla del compuesto **83** (406 mg, 0,92 mmol), Compuesto **11** (587,84 mg, 2,75 mmol) y HATU (696 mg, 0,83 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,96 ml, 5,49 mmol) a temperatura ambiente. Después de 0,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con LiCl al 3%,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado y 0,5N HCl. La fracción orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano - metanol al 20% en diclorometano como eluyentes para obtener el compuesto **84**. **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_6$ : 603,05; encontrado: 603,19.

Paso 3

60

[0324] Se agitó una mezcla de compuesto **84** (34 mg, 0,056 mmol) e hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (15 mg) en etanol (4 ml) bajo atmósfera de hidrógeno durante 0,5 horas a temperatura ambiente. Después de filtrar la mezcla a través de una capa de celite, el filtrado se concentró a sequedad y luego se evaporó junto con diclorometano (x 2) para obtener una mezcla de compuestos **85a** y **85b**. **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_6$ : 513,16 y  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6$ : 479,20; encontrado: 513,13 y 479,16.

Paso 4

65

[0325] A una solución de la mezcla bruta de **85a** y **85b** en diclorometano (5 ml) se le añadió periodinano de Dess-

Martin (92,6 mg, 0,218 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Después de que la mezcla de reacción se diluyó con la mezcla de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  saturado/ $\text{NaHCO}_3$  saturado (7: 1) y se agitó durante 10 min, el producto se extrajo con diclorometano. Después de que el extracto orgánico se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexanos - acetato de etilo para proporcionar la mezcla de cetonas **86a** y **87b**. **LCMS-ESI<sup>+</sup>** ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_6$ : 511,14, y  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6$ : 477,18; encontrado: 511,12 y 477,16.

#### Paso 5

**[0326]** A la mezcla anterior de cetonas **86a** y **86b** (46 mg) en acetonitrilo (20 ml) se agregaron ácido acético (0,1 ml, 1,75 mmol), carbonato de potasio (50 mg, 0,36 mmol) y (*R*)-2-aminopropano-1-ol (27 mg, 0,36 mmol). Después de que la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 27 h y se concentró, el residuo se disolvió en metanol y se concentró con gel de sílice. La mezcla adsorbida resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano - metanol al 20% en diclorometano como eluyentes para obtener la mezcla de los compuestos **87a** y **87b**. **LCMS-ESI<sup>+</sup>** ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_5$  y  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ : 508,15 y 474,18; encontrado: 508,17 y 474,27.

#### Paso 6

**[0327]** A una solución de la mezcla de compuestos **87a** y **87b** (30 mg) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió bromuro de magnesio (33 mg, 0,177 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 30 min. Después de que la mezcla se enfrió y se acidificó con HCl al 10%, el producto se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se concentraron y se purificaron por HPLC preparativa (acetonitrilo/ $\text{H}_2\text{O}$  con un 0,1% de modificador de TFA) para proporcionar los compuestos **88a** y **88b**.

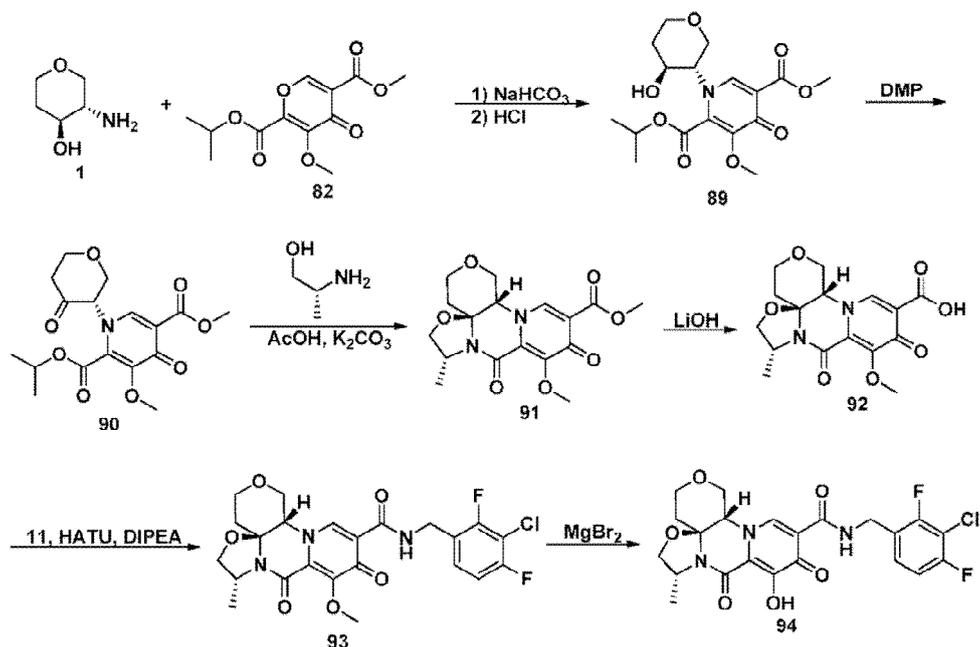
**[0328]** Compuesto **88a**: 5 mg (17%), **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  8,50 (s, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 1H), 6,95 (t,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 4,66 (d,  $J = 47,2$  Hz, 2H), 4,42 (s, 1H), 4,08 (d,  $J = 13,9$  Hz, 1H), 3,72 (dd,  $J = 14,1, 9,8$  Hz, 1H), 3,10 (d,  $J = 16,4$  Hz, 1H), 2,69 (s, 0H), 2,48 (d,  $J = 19,6$  Hz, 3H), 1,80 (d,  $J = 43,0$  Hz, 4H), 1,33 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H), 1,31 - 1,22 (m, 1H). **<sup>19</sup>F RMN** (377 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  -76,43, -114,57, -117,38. **LCMS-ESI<sup>+</sup>** ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_5$ : 494,13; encontrado: 494,19

**[0329]** Compuesto **88b**: 5 mg (17%), **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  8,54 (s, 1H), 7,39 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 6,90 - 6,68 (m, 2H), 4,78 - 4,26 (m, 4H), 4,12 - 3,96 (m, 1H), 3,81 - 3,58 (m, 1H), 2,53 (m, 2H), 1,80 (d,  $J = 39,1$  Hz, 5H), 1,32 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H), 1,23 (d,  $J = 16,1$  Hz, 3H). **<sup>19</sup>F RMN** (377 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  -76,45, -111,84, -114,77. **LCMS-ESI<sup>+</sup>** ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ : 460,17; encontrado: 460,22

#### Ejemplo 20

Preparación del compuesto 94

#### [0330]



Paso 1

**[0331]** A una mezcla de compuesto **1** (43 mg, 0,367 mmol), compuesto **82** (97 mg, 0,359 mmol) y bicarbonato de sodio (65 mg, 0,774 mmol) se le agregó agua (0,5 mL) y metanol (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (x 3). Las fracciones orgánicas se lavaron con agua (x 1), se combinaron y se secaron (MgSO<sub>4</sub>) para obtener la solución (~40 ml) de compuesto crudo **89**. Esta solución se usó para la siguiente reacción. **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup> calculado C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>8</sub>: 370,15; encontrado: 370,07.

Paso 2

**[0332]** La solución del compuesto crudo **89** en diclorometano se agitó en un baño a 0°C cuando se añadió periodinano Dess-Martin (180 mg, 0,424 mmol). Después de 5 min a 0°C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1,25 h, se añadió periodinano de Dess-Martin adicional (185 mg, 0,436 mmol) a temperatura ambiente. Después de otras 1,75 h a temperatura ambiente, se añadió periodinano de Dess-Martin adicional (360 mg, 0,849 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, se añadió periodinano de Dess-Martin adicional (360 mg, 0,849 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (12 g columna) usando hexano - acetato de etilo - metanol al 20% en acetato de etilo como eluyentes y las fracciones que contenían el producto se reunieron y se concentraron. El residuo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/H<sub>2</sub>O con modificador de TFA al 0,1%) para obtener el compuesto **90**. **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,97 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,28 (p, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,69 (dd, *J* = 10,5, 6,8 Hz, 1H), 4,61 - 4,47 (m, 1H), 4,43 - 4,28 (m, 1H), 4,00 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,81 (ddd, *J* = 15,2, 12,2, 7,4 Hz, 1H), 2,66 (ddd, *J* = 15,1, 2,9, 1,4 Hz, 1H), 1,38 (dd, *J* = 10,8, 6,3 Hz, 6H). **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>8</sub>: 368,13; encontrado: 368,03.

Paso 3

**[0333]** Una mezcla de compuesto **90** (15 mg, 0,041 mmol), (-)-(*R*)-2-aminopropanol (17 mg, 0,226 mmol) y carbonato de potasio (26 mg, 0,188 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se agitó a temperatura ambiente a medida que se añadía ácido acético (0,1 ml, 0,175 mmol). El matraz se cerró herméticamente y se agitó a 60°C durante 2 horas y un baño a 70°C durante 19 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en DMF, se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/H<sub>2</sub>O con un 0,1% de modificador de TFA) para obtener el compuesto **91**. **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,48 (s, 1H), 4,66 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 4,54 (h, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,36 (dd, *J* = 9,0, 7,0 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 14,5, 1,6 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,89 (s, 4H), 3,81 (dd, *J* = 9,0, 6,9 Hz, 1H), 3,79 - 3,70 (m, 2H), 1,94 - 1,66 (m, 2H), 1,43 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 365,13; encontrado: 365,11,

Paso 4

**[0334]** A una mezcla de compuesto **91** (8 mg, 0,022 mmol) en metanol (1 ml) y THF (1 ml) se añadió 1 N LiOH (0,1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16,5 h. La solución resultante se concentró para eliminar el metanol y el THF y el residuo se disolvió en agua, se acidificó con 1 N HCl y se diluyó adicionalmente con DMF. La solución se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/H<sub>2</sub>O con un modificador de TFA al 0,1%) y la fracción que contenía el ácido se concentró a sequedad, se evaporó junto con tolueno (x 2) y se secó al vacío durante aproximadamente 30 minutos para obtener el compuesto **92**. **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 351,12; encontrado: 351,08.

Paso 5

**[0335]** A una solución del compuesto **92** (7 mg, 0,020 mmol), Compuesto **11** (12 mg, 0,056 mmol) y HATU (27 mg, 0,071 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,402 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (~15 ml), se lavó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (x 2), NaHCO<sub>3</sub> saturado (x 2) y salmuera (x 1). Después de que las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (x 1), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (12 g columna) utilizando hexanos - acetato de etilo - metanol al 20% en acetato de etilo como eluyentes para obtener el compuesto **93**. **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,42 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,31 (td, *J* = 8,3, 6,1 Hz, 1H), 6,93 (td, *J* = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 4,76 - 4,68 (m, 1H), 4,63 (td, *J* = 15,5, 14,4, 6,1 Hz, 2H), 4,54 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,35 (dd, *J* = 9,0, 7,0 Hz, 1H), 4,20 - 4,13 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,81 (dd, *J* = 9,0, 6,9 Hz, 1H), 3,75 (dd, *J* = 11,4, 3,6 Hz, 1H), 3,70 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 1,84 - 1,70 (m, 2H), 1,45 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). **<sup>19</sup>F RMN** (376 MHz, Cloroformo-d) δ -114,98 (s, IF), -117,38 (s, IF). **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: 510,12; encontrado: 510,11.

Paso 6

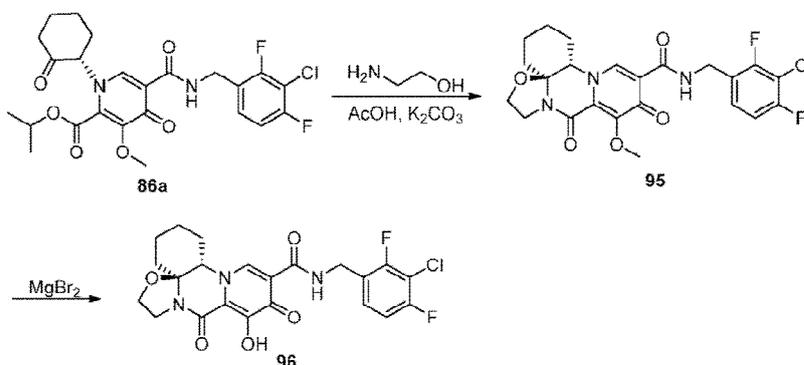
**[0336]** A una solución del compuesto **93** (4,7 mg, 0,009 mmol) en MeCN (1 mL) se le añadió MgBr<sub>2</sub> (7,8 mg, 0,042

mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a un baño a 50°C. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se agitó a 0°C y se añadió 1 N HCl para hacer la mezcla en una solución y se diluyó con agua antes de que el producto se extrajera con diclorometano (x 3). Después de que los extractos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (12 g columna) usando diclorometano - metanol al 20% en diclorometano como eluyentes para obtener el compuesto **94**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 11,62 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 1H), 6,92 (td, *J* = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 4,76 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 4,70 - 4,61 (m, 2H), 4,51 (p, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,44 (dd, *J* = 8,9, 7,3 Hz, 1H), 4,19 - 4,11 (m, 1H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 3,87 (dd, *J* = 8,8, 6,5 Hz, 1H), 6,89 - 6,87 (m, 0H), 3,76 (td, *J* = 11,9, 2,7 Hz, 1H), 3,71 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 1,88 (td, *J* = 13,1, 12,2, 5,2 Hz, 1H), 1,80 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 1,51 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, Cloroformo-d) δ -115,17 (d, *J* = 7,1 Hz, 1F), -117,41 (d, *J* = 7,7 Hz, 1F). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: 496,11; encontrado: 496,08.

### Ejemplo 21

Preparación del compuesto 96

[0337]



#### Paso 1

[0338] Al compuesto **86a** (95 mg, 0,186 mmol, contenía una pequeña cantidad de **86b**) en acetonitrilo (10 ml) se agregaron ácido acético (0,5 ml, 8,73 mmol), carbonato de potasio (114 mg, 0,825 mmol) y 2-aminoetanol (62 mg, 1,02 mmol). Después de agitarse a 70°C durante 24 h, la mezcla se disolvió en metanol y se concentró con gel de sílice. La mezcla adsorbida resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando diclorometano - metanol al 20% en diclorometano como eluyentes para obtener el compuesto racémico **95**. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 494,13; encontrado: 494,21,

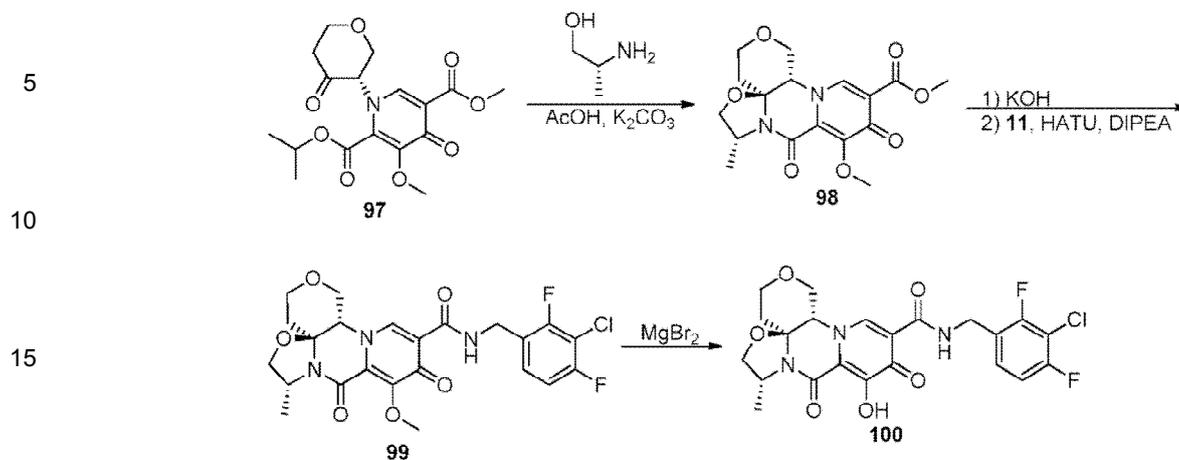
#### Paso 2

[0339] A una solución del compuesto **95** (59 mg, 0,119 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió bromuro de magnesio (66 mg, 0,358 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 30 min. Después de que la mezcla se enfrió y se acidificó con HCl al 10%, el producto se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/H<sub>2</sub>O con un 0,1% de modificador de TFA) para proporcionar el compuesto racémico **96**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,58 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,30 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,00 - 6,85 (m, 1H), 4,66 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,20 - 3,88 (m, 2H), 2,91 - 2,50 (m, 2H), 2,36 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 1,88 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 1,62 (q, *J* = 7,4 Hz, 1H), 1,25, 0,95 - 0,63 (m, 3H). <sup>19</sup>F RMN (377 MHz, Cloroformo-d) δ -76,43, -114,27, -117,28. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 480,11; encontrado: 480,17.

### Ejemplo 22

Preparación del Compuesto 100

[0340]



### Paso 1

**[0341]** Al compuesto **97** (0,05 g, 0,14 mmol), que se preparó mediante el mismo procedimiento que el compuesto **90**, en acetonitrilo (3 mL) se le añadió ácido acético (0,3 mL, 5,24 mmol), carbonato de potasio (0,08 g, 0,58) mmol) y (*R*)-2-aminopropano-1-ol (0,04 g, 0,54 mmol). Después de agitarse a 70°C durante 17 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La solución cruda se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/H<sub>2</sub>O con modificador de TFA al 0,1%) para obtener el compuesto **98**. **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 365,13; encontrado: 365.

### Paso 2

**[0342]** Una mezcla del compuesto **98** (5 mg, 0,014 mmol) en THF (0,5 ml), metanol (0,5 ml) y 1 N KOH (0,1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez que la mezcla resultante se acidificó con 1 N HCl, se concentró a sequedad y se evaporó junto con tolueno (x 3). El ácido bruto resultante se usó para la siguiente reacción tal como está.

**[0343]** A una mezcla del ácido bruto anterior, Compuesto **11** (6 mg, 0,028 mmol) y HATU (10 mg, 0,028 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,009 g, 0,07 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo bruto se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/H<sub>2</sub>O con un 0,1% de modificador de TFA) para obtener el compuesto **99**. **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: 510,12; encontrado: 510.

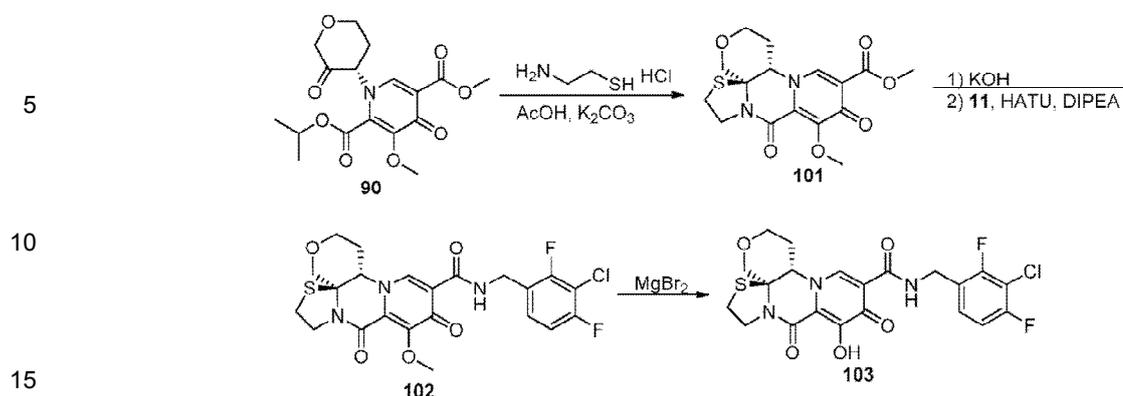
### Paso 3

**[0344]** A una solución del compuesto **99** (3 mg, 0,006 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió bromuro de magnesio (0,01 g, 0,054 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 30 minutos. Después de que la mezcla se enfrió a 0°C y se acidificó con 1 N HCl, la solución resultante se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/H<sub>2</sub>O con modificador de TFA al 0,1%) para proporcionar el Compuesto **100**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10,38 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,45 - 7,19 (m, 1H), 6,94 (td, *J* = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 4,81 - 4,60 (m, 1H), 4,61 - 4,39 (m, 1H), 4,29 - 4,05 (m, 2H), 4,05 - 3,83 (m, 2H), 3,79 - 3,66 (m, 1H), 3,62 - 3,37 (m, 1H), 3,29 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,20 - 3,07 (m, 1H), 2,70 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 2,36 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 1,44 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, Cloroformo-*d*) δ -113,81 - -116,52 (m, 1F), -117,29 (m, 1F). **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: 496,11; encontrado: 496.

### Ejemplo 23

Preparación del Compuesto 103

### [0345]

Paso 1

20 **[0346]** Al compuesto **90** (0,05 g, 0,14 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se le añadió sal de HCl 2-aminoetanotiol (0,06 g, 0,54 mmol), carbonato de potasio (0,08 g, 0,58 mmol) y ácido acético (0,3 mL, 5,24 mmol). Después de agitarse a 70°C durante 17 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/H<sub>2</sub>O con un 0,1% de modificador de TFA) para dar el compuesto racémico **101**. **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S: 367,10; encontrado: 367.

25 Paso 2

30 **[0347]** Una mezcla de Compuesto **101** (0,01 g, 0,028 mmol) en THF (0,5 ml), metanol (0,5 ml) y 1 N KOH (0,1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez que la mezcla resultante se acidificó con 3 N HCl, se concentró a sequedad y se evaporó junto con tolueno (x 3). El ácido bruto resultante se usó para la siguiente reacción tal como está.

35 **[0348]** A una mezcla del ácido crudo anterior, Compuesto **11** (0,01 g, 0,056 mmol) y HATU (0,02 g, 0,056 mmol) en diclorometano (1 mL) se agregó N,N-diisopropiletilamina (0,02 g, 0,15 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo bruto se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/H<sub>2</sub>O con modificador de TFA al 0,1%) para obtener el compuesto racémico **102**. **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: 512,09; encontrado: 512.

Paso 3

40 **[0349]** A una solución del Compuesto **102** (0,005 g, 0,01 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió bromuro de magnesio (0,01 g, 0,054 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 30 minutos. Después de que la mezcla se enfrió a 0°C y se acidificó con 1 N HCl, la solución resultante se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/H<sub>2</sub>O con modificador de TFA al 0,1%) para proporcionar el compuesto racémico **103**. **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, Cloroformo-d) 10,57 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,12 - 6,92 (m, 1H), 4,77 (ddd, *J* = 12,5, 6,3, 4,0 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 4,49 (s, 1H), 4,14 - 3,93 (m, 1H), 3,86 - 3,72 (m, 2H), 3,66 - 3,43 (m, 2H), 3,33 - 3,00 (m, 2H), 2,83 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 2,56 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 2,01 (m, 1H). **<sup>19</sup>F RMN** (376 MHz, Cloroformo-d) δ -114,36 (m, 1F), -117,06 (m, 1F). **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: 498,07; encontrado: 498.

**Ejemplo 24**

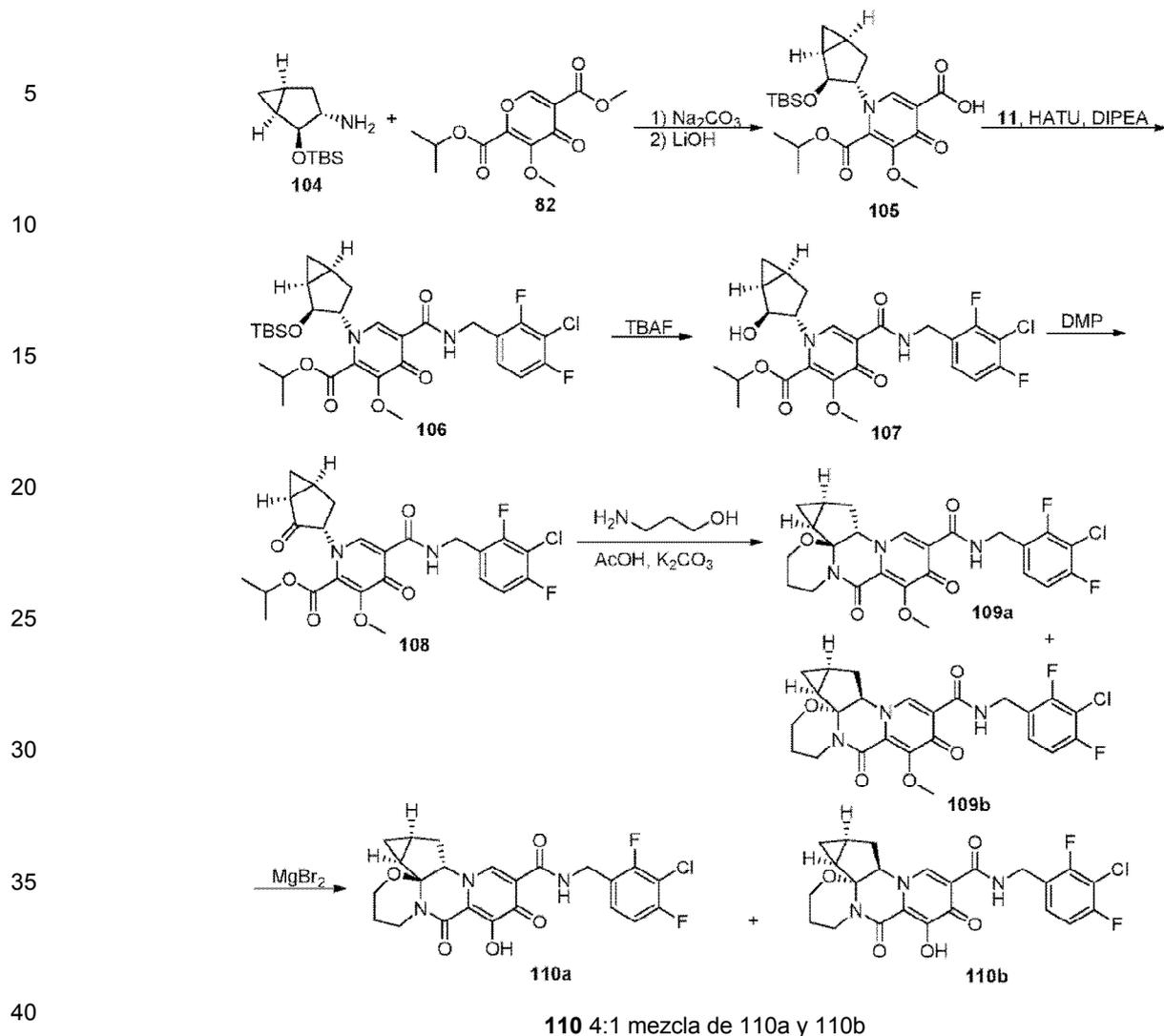
50 Preparación del Compuesto 110a y 110b

**[0350]**

55

60

65

Paso 1

45 **[0351]** Una mezcla de (1S, 2S, 3S, 5S)-2-((terc-butildimetilsililo)oxi)biciclo[3,1,0]hexano-3-amina (**104**, 795,27 mg, 3,5 mmol), pirona **82** (Se agitaron 0,9 g, 3,33 mmol) y bicarbonato de sodio (1,12 g, 13,3 mmol) en metanol (80 ml) y agua (20 ml) a temperatura ambiente durante 16 h. Después de evaporar la mezcla para eliminar la mayor parte del metanol, el residuo acuoso resultante se diluyó con agua y el producto se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar un aducto bruto que se usó tal como está para la siguiente reacción. **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>7</sub>Si: 480,24; encontrado: 480,19.

55 **[0352]** Al aducto anterior (1,40 g, 2,92 mmol) en THF (20 ml) y metanol (5 ml) se añadió 1M LiOH (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se acidificó con 3 N HCl y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexano - acetato de etilo como eluyente para obtener el Compuesto **105**. **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>7</sub>Si: 466,23; encontrado: 466,19.

Paso 2

60 **[0353]** A una mezcla de Compuesto **105** (515 mg, 1,106 mmol), Compuesto **11** (473 mg, 2,21 mmol) y HATU (841 mg, 2,21 mmol) en diclorometano (13 ml) se le añadió N,N-diisopropiletamina (1,12 ml, 6,63 mmol). Después de 0,5 h, la mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con LiCl al 3%, NH<sub>4</sub>Cl saturado y 0,5N HCl. La fracción orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano - metanol al 20% en diclorometano como eluyentes para obtener el Compuesto **106**. **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si: 625,23; encontrado: 625,21

65

Paso 3

5 [0354] A una solución del Compuesto **106** (452 mg, 0,72 mmol) en THF (20 ml) se le añadió hidrato de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF (0,8 ml, 0,80 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de 20 minutos, la mezcla se inactivó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se acidificó con HCl al 10% a pH<3 antes de que el producto se extrajera con acetato de etilo. Después de que el extracto se secó (Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró, el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando hexanos - acetato de etilo como eluyente para proporcionar el Compuesto **107**. **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 511,14; encontrado: 511,13.

#### 10 Paso 4

15 [0355] A una solución de Compuesto **107** (100 mg, 0,196 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió periodinano de Dess-Martin (332,06 mg, 0,78 mmol). Después de agitarse la mezcla a temperatura ambiente durante 20 min, se añadió a la mezcla una mezcla de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> saturado/NaHCO<sub>3</sub> saturado (7:1), que se agitó durante 10 min. El producto se extrajo con diclorometano y el extracto se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar el compuesto bruto **108**. **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 509,13; encontrado: 509,12.

#### 20 Paso 5

25 [0356] A una solución del crudo anterior **108** en acetonitrilo (10 ml) se le añadió 3-aminopropano-1-ol (0,06 ml, 0,78 mmol), ácido acético (0,5 ml, 8,73 mmol) y carbonato de potasio (108 mg, 0,784 mmol). Después de agitarse a 70°C durante 24 h, la mezcla de reacción se diluyó con metanol y se concentró con gel de sílice. La mezcla adsorbida resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano - metanol al 20% en diclorometano como eluyentes para obtener **109** (una mezcla de los dos diastereómeros **109a** y **109b**). **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 506,13; encontrado: 506,18

#### 30 Paso 6

35 [0357] A una solución de **109** (10 mg, 0,020 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió bromuro de magnesio (11 mg, 0,060 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 30 min, se acidificó con HCl al 10% y se extrajo con acetato de etilo (x 2). Después de que las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron, el residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/H<sub>2</sub>O con un 0,1% de modificador de TFA) para proporcionar **110** (mezcla 4:1 de **110a** y **110b**). **<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,22 (s, 1H), 7,39 (q, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,58 - 3,56 (m, 4H), 3,23 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 3,14 - 2,93 (m, 1H), 2,45 (d, *J* = 25,2 Hz, 1H), 2,34 - 1,87 (m, 3H), 1,46 - 1,13 (m, 3H), 0,82 (dd, *J* = 55,8, 6,7 Hz, 1H), 0,61 (q, *J* = 3,9 Hz, 1H). **<sup>19</sup>F RMN** (376 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ -77,72 (d, *J* = 256,2 Hz), -116,59 - -117,81 (m), -119,77. **LCMS-ESI<sup>+</sup>** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 492,11; encontrado: 492,14.

### 40 **Ejemplo 25**

#### 45 **Ensayos antivirales en células MT4**

50 [0358] Para el ensayo antiviral que utiliza células MT4, se agregaron 0,4 µl de una concentración de prueba 189X de 3 veces diluido en serie en DMSO a 40 ml de medio de crecimiento celular (RPMI 1640, FBS al 10%, penicilina al 1%/estreptomocina, 1 % de L-glutamina, 1% de HEPES) en cada pocillo de placas de ensayo de 384 pocillos (10 concentraciones) por cuadruplicado. Se prepararon alícuotas de 1 ml de 2 X 10<sup>6</sup> células MT4 durante 1 y 3 horas respectivamente a 37°C con 25 µl (MT4) o bien de un medio de crecimiento celular (infectado de forma simulada) o una nueva dilución 1:250 de una reserva ABI concentrada por VIH-IIIb (0,004 m.o.i. para células MT4). Las células infectadas y no infectadas se diluyen en medio de crecimiento celular y se agregan 35 µl de 2.000 (para MT4) células a cada pocillo de las placas de ensayo.

55 [0359] Las placas de ensayo se incubaron entonces en una incubadora a 37°C. Después de 5 días de incubación, se agregaron 25 µl de reactivo CellTiter-Glo™ concentrado (número de catálogo G7573, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI) a cada pocillo de la placa de ensayo. La lisis celular se llevó a cabo incubando a temperatura ambiente durante 2-3 minutos, y luego se leyó la quimioluminiscencia utilizando el lector Envision (PerkinElmer).

60 [0360] Los compuestos de la presente divulgación demuestran actividad antiviral en este ensayo como se muestra en la Tabla 1 a continuación. Por consiguiente, los compuestos de las realizaciones descritas en el presente documento pueden ser útiles para tratar la proliferación del virus VIH, tratar el SIDA o retrasar la aparición de síntomas de SIDA o ARC.

65

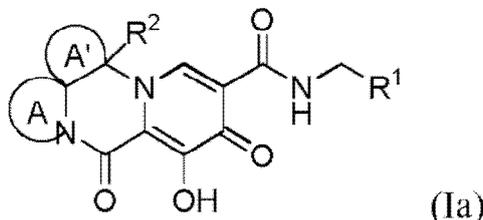
**Tabla 1**

<b>Compuesto</b>	<b>CE<sub>50</sub> (nM)</b>	<b>CC<sub>50</sub> (nM)</b>
110	3,754	20221
48	4,128	9061,4
103	1,195	10805
41	2,378	9190,8
42	3,491	7479,2
100	1,82	7525,4
96	4,427	1368,8
94	1,879	3991,7
88b	2,096	7274,5
88a	2,07	4604,6
80	11,805	17489
31	1,941	33585
30	2,59	33138
77	7,016	7271,4
26	2,629	22089
25	2,415	22106
57	3,198	3901,7
56	2,703	5761,4
15	4,639	7522
14	4,622	8015
74	3,167	5767,8
73	3,825	3319,9
69	8,022	15635
70	4,701	16413
65	4,127	5530,8
66	2,532	6915,9
61	3,753	8807,2
60	2,53	4936,4

**[0361]** Los datos en la Tabla 1 representan un promedio a lo largo del tiempo de cada ensayo para cada compuesto. Para ciertos compuestos, se han realizado múltiples ensayos a lo largo de la vida del proyecto.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (Ia)

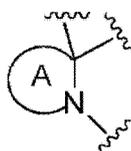


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

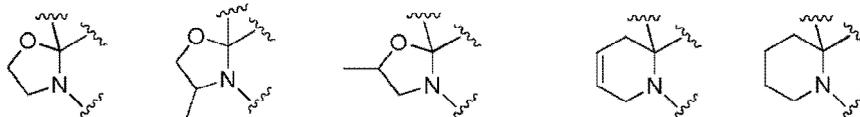
A es un heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>3</sup>;  
 cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno y oxo; o dos R<sup>3</sup> conectados a los mismos o átomos de carbono adyacentes forman un anillo espiro o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> fusionado o heterociclilo de 4 a 6 miembros; A' se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo monocíclico C<sub>3-7</sub> y heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros; en donde cada cicloalquilo monocíclico C<sub>3-7</sub> y heterociclilo monocíclico de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>4</sup>;  
 cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno y oxo; o dos R<sup>4</sup> conectados a los mismos o átomos de carbono adyacentes forman un anillo espiro o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> fusionado o heterociclilo de 4 a 6 miembros; R<sup>1</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>5</sup>;  
 cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo C<sub>1-3</sub>; y  
 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub>.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde A es un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros saturado o parcialmente insaturado y opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>3</sup>;  
 opcionalmente, en el que A se selecciona del grupo que consiste en oxazolidinilo, piperidinilo, piperidinilo 3,4-insaturado, pirrolidinilo, tetrahidro-1,3-oxazinilo y tiazolidinilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>3</sup>; opcionalmente, en el que A se selecciona del grupo que consiste en oxazolidinilo, piperidinilo, piperidinilo 3,4-insaturado, pirrolidinilo, tetrahidro-1,3-oxazinilo y tiazolidinilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R<sup>3</sup>; en donde R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>; o dos R<sup>3</sup> conectados a los mismos o átomos de carbono adyacentes forman un anillo espiro o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> fusionado o heterociclilo de 4 a 6 miembros;  
 opcionalmente, en el que A se selecciona del grupo que consiste en oxazolidinilo, piperidinilo, piperidinilo 3,4-insaturado, pirrolidinilo, tetrahidro-1,3-oxazinilo y tiazolidinilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con metilo.

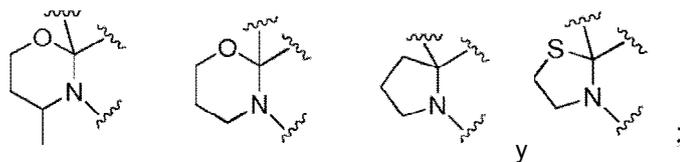
3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde



se selecciona del grupo que consiste en:

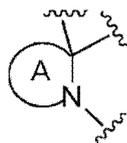


5



opcionalmente en donde

10



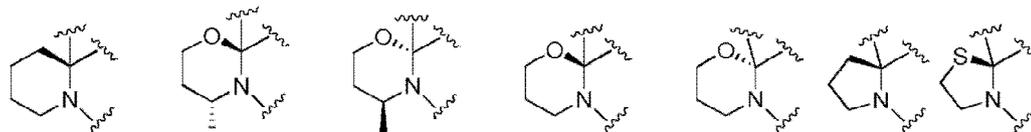
15

se selecciona del grupo que consiste en:

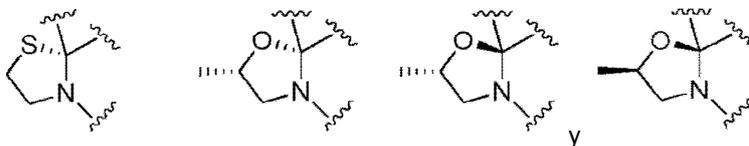
20



25



30



35

40

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde A' se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo monocíclico C<sub>5-6</sub> y heterociclilo monocíclico de 5 a 6 miembros; en donde cada cicloalquilo monocíclico C<sub>5-6</sub> y heterociclilo monocíclico de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>4</sup>;

45

opcionalmente, en el que A' se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo, tetrahydrofuranilo, ciclohexilo y tetrahidropiranilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>4</sup>;

50

opcionalmente, en el que A' se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo, tetrahydrofuranilo, ciclohexilo y tetrahidropiranilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R<sup>4</sup>, en donde cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno y oxo; o dos R<sup>2</sup> conectados a los mismos o átomos de carbono adyacentes forman un anillo espiro o cicloalquilo C<sub>3-6</sub> fusionado o heterociclilo de 4 a 6 miembros;

55

opcionalmente, en el que A' se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo, tetrahydrofuranilo, ciclohexilo y tetrahidropiranilo; cada uno de los cuales se fusiona opcionalmente con un anillo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

60

opcionalmente, en el que A' se selecciona del grupo que consiste en ciclopentilo, tetrahydrofuranilo, ciclohexilo y tetrahidropiranilo; cada uno de los cuales se fusiona opcionalmente con un grupo ciclopropilo.

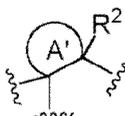
65

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>2</sup> es H.

60

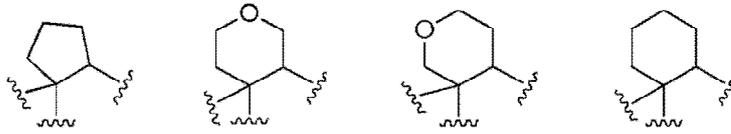
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

65

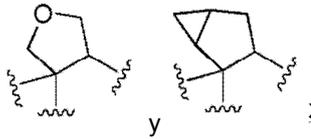


se selecciona del grupo que consiste en:

5



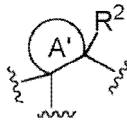
10



15

opcionalmente en donde

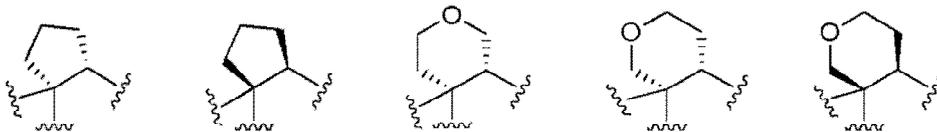
20



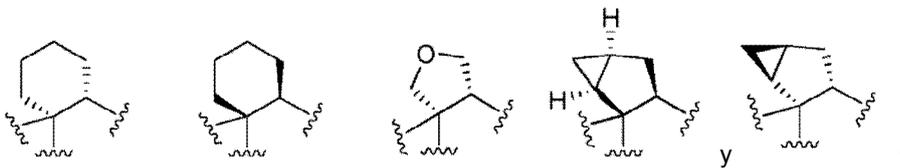
25

se selecciona del grupo que consiste en:

30



35

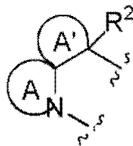


40

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

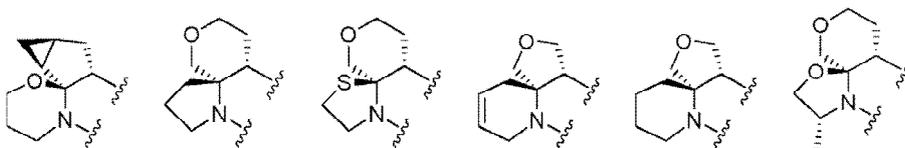
45

50



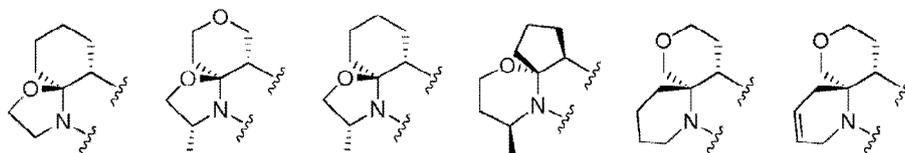
se selecciona del grupo que consiste en:

55

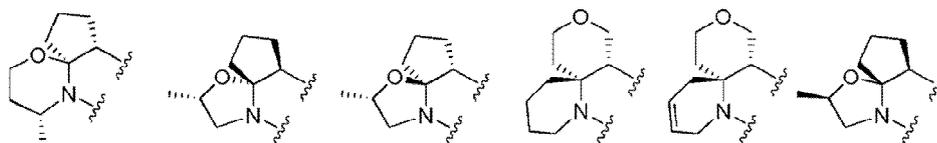


60

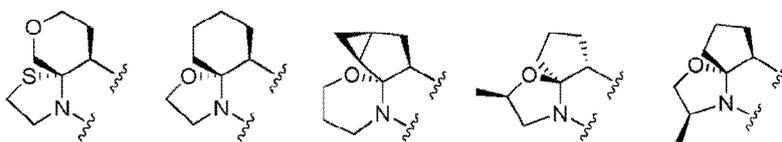
65



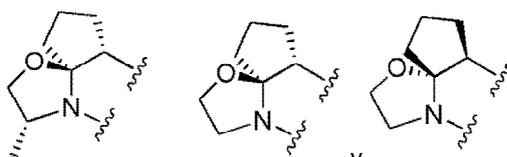
5



10



15

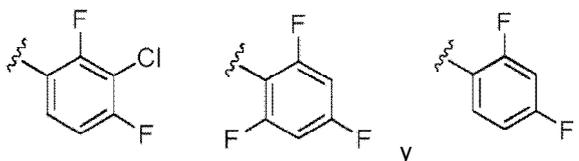


20

y

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>1</sup> es fenilo sustituido con dos o tres grupos R<sup>5</sup>, en donde cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo C<sub>1-3</sub>;  
 25 opcionalmente, en donde R<sup>1</sup> es fenilo sustituido con dos o tres grupos R<sup>5</sup>, en donde cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en flúor y cloro;  
 opcionalmente, en el que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

30

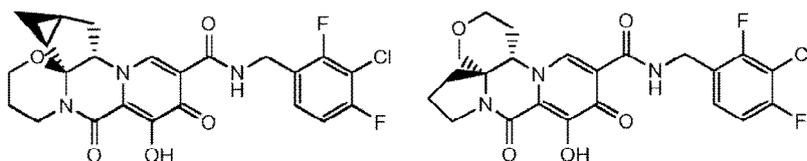


35

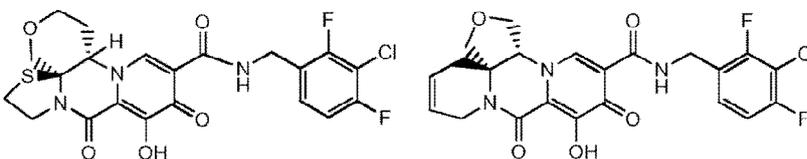
y

9. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

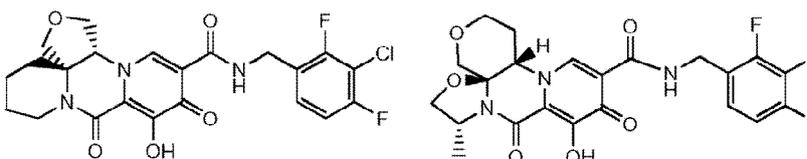
40



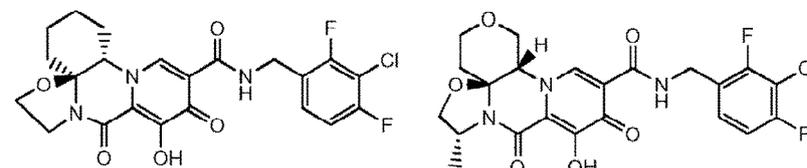
45



50



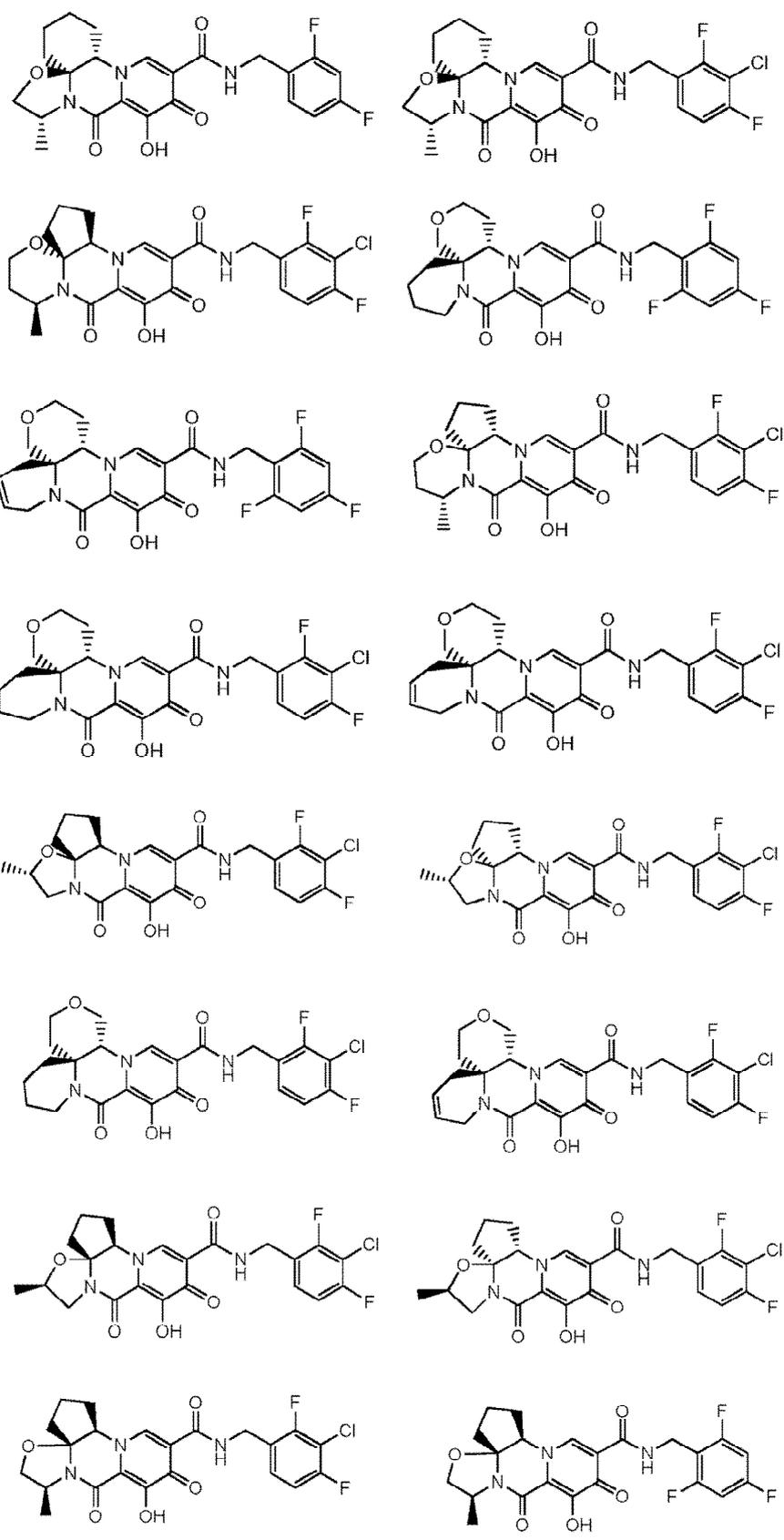
55



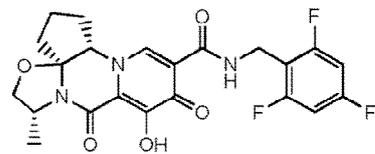
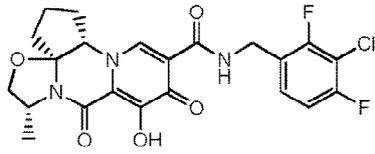
60

65

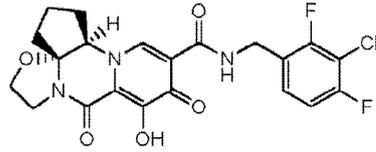
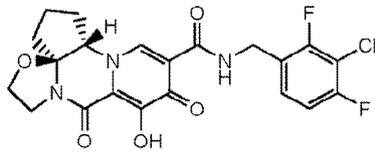
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



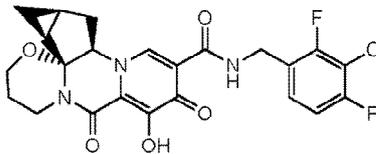
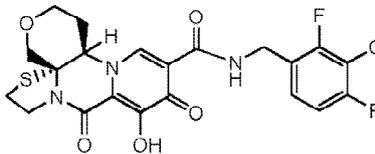
5



10

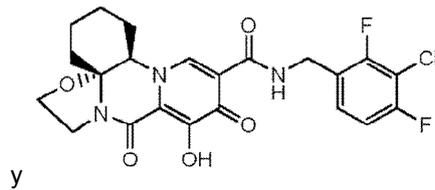


15



20

25



30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

40

45

50

55

60

65