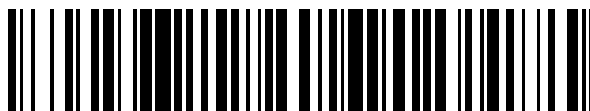


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 742 261**

51 Int. Cl.:

**C07D 311/58** (2006.01)

**C07D 405/04** (2006.01)

**C07D 407/04** (2006.01)

**C07C 59/66** (2006.01)

**C07D 215/14** (2006.01)

**A61K 31/192** (2006.01)

**A61K 31/352** (2006.01)

**A61K 31/473** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2011** **E 11305458 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019** **EP 2511273**

54 Título: **Inhibidores de la replicación viral, su proceso de preparación y sus usos terapéuticos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.02.2020**

73 Titular/es:

**HIVIH (100.0%)  
102 Avenue Gaston Roussel  
93230 Romainville, FR**

72 Inventor/es:

**CHASSET, SOPHIE;  
CHEVREUIL, FRANCIS;  
LEDOUSSAL, BENOIT y  
LE STRAT, FRÉDÉRIC**

74 Agente/Representante:

**SALVÀ FERRER, Joan**

ES 2 742 261 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**

Inhibidores de la replicación viral, su proceso de preparación y sus usos terapéuticos

5 **[0001]** La presente invención se refiere a compuestos, a su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos virales, incluyendo VIH. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos.

10 **[0002]** El Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida (SIDA) es una enfermedad debida a la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). El VIH es un retrovirus, que pertenece a la subclase de los lentivirus de primates. Se han identificado dos tipos de VIH, el VIH-1 y VIH-2. El VIH-1 es responsable de la mayor parte de la epidemia mundial del SIDA en el mundo, con casos descritos en prácticamente todos los países.

15 **[0003]** Actualmente, los pacientes infectados por el VIH se tratan con terapias antirretrovirales de gran actividad (TARGA) que se basan en una combinación de varios medicamentos que pertenecen a diferentes clases. Hasta el 2003, todos los medicamentos anti-VIH aprobados eran inhibidores de la actividad catalítica de dos enzimas virales, inhibidores de la Transcriptasa Inversa (RT) e inhibidores de la proteasa (PR). Los inhibidores de la transcriptasa inversa incluyen dos clases diferentes, inhibidores de nucleósidos/nucleótidos RT (NRTI) e Inhibidores no nucleósidos RT (NNRTI). En 2003, se introdujo una nueva clase de fármaco anti-retroviral (ARV), inhibidor de la fusión (enfuvirtida). (Cervia et al, Clin Infect Dis, 2003, 37 (8): 1102-6). Y últimamente, en 2007, se aprobaron otras dos clases de ARV, inhibidores de entrada (Maraviroc (Pfizer)) que reconocen el co-receptor CCR5 e inhibidores de integrasa (Raltegravir (Merck)) (Hughes et al, J Infect., 2008, 57 (1): 1-10). Aunque estos tres nuevos fármacos eran muy útiles para tratar a pacientes en fracaso terapéutico debido a la multiresistencia a los inhibidores de RTy PR, ya se han descrito mutaciones de resistencia contra estos fármacos.

25 **[0004]** A pesar de que el desarrollo de estos potentes fármacos contra el VIH ha permitido que las personas infectadas por el VIH vivan más tiempo y se beneficien de una mayor calidad de vida, es evidente que estos medicamentos no curan la infección por VIH. Además, su uso prolongado a menudo da lugar a una toxicidad significativa y a la aparición de virus resistentes a los medicamentos. Es importante destacar que la capacidad del VIH para establecer reservorios latentes temprano en el curso de la infección asegura la persistencia del virus, incluso a pesar de la farmacoterapia intensiva y la respuesta inmune antiviral vigorosa.

30 **[0005]** Por lo tanto, hay una necesidad continua para el desarrollo de nuevas terapias o agentes anti-VIH para superar los problemas existentes de resistencia a los fármacos y para mejorar la eficiencia del tratamiento (Daar ES, Top VIH Med, 2008, 16 (4): 110-6; De Clercq E, Expert Opin Emerg Drugs 2008, 13 (3): 393-416).

35 **[0006]** El documento de Christ et al (Christ et al, Nat Chem Biol, 2010, 6: 442) y los documentos WO 2007/131350, WO 2009/062285, WO 2009/062288, WO 2009/062289, WO 2009/062308, WO 2010/130034, WO 2010/130842 o WO 2011/015641 describen derivados heterocíclicos parcial o totalmente insaturados como agentes anti-VIH.

40 **[0007]** V. S. Padmar et al. (Indian Journal of Chemistry, vol.35B, marzo de 1996, pág. 220-232) describen las actividades antimicrobianas y antivirales de compuestos polifenólicos naturales y sintéticos.

45 **[0008]** Y. J. Gordon et al. (Base de datos Medline nº NLM9682703, Archives of Ophthalmology, Julio de 1998 vol.116, nº7, pág900-905) describen los efectos de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos tópicos, diclofenac sódico y ketorolac trometamina, sobre la replicación adenoviral.

Sin embargo, estos compuestos son diferentes de los compuestos de acuerdo con la presente invención.

**Características de la invención**

50 **[0009]** La presente invención se refiere a compuestos que son capaces de resolver total o parcialmente los problemas e inconvenientes anteriormente mencionados.

55 **[0010]** La presente invención proporciona nuevos agentes antivirales, especialmente agentes anti-retrovirales, y más particularmente compuestos anti-VIH.

60 **[0011]** Los compuestos según la presente invención son inhibidores de la replicación del VIH, tal como se evaluó mediante el ensayo de replicación del VIH-1 como se detalla en el presente documento. Estos compuestos son por tanto agentes útiles para el tratamiento o prevención de un virus, tal como el VIH, u otras enfermedades o trastornos de patógenos virales mediante la inhibición de la replicación del virus en células huésped infectadas.

65 **[0012]** Por lo tanto, los compuestos según la presente invención constituyen una clase útil de nuevos compuestos antivirales potentes que se pueden utilizar en el tratamiento y/o prevención de infecciones virales en animales, mamíferos y seres humanos, más específicamente para el tratamiento y/o prevención del VIH en seres humanos.

**[0013]** La presente invención se refiere además a tales compuestos para su uso como medicamento, al uso de tales

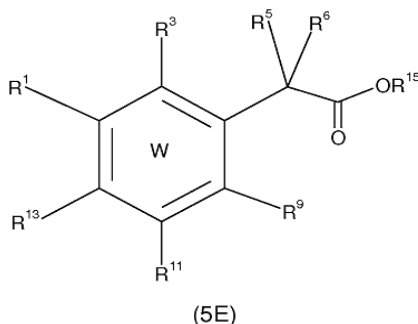
compuestos como medicamentos, más específicamente como agentes antivirales, y a su uso para la fabricación de medicamentos para tratar y/o prevenir infecciones virales, en particular infecciones retrovirales, tales como, pero no limitado a, el VIH en seres humanos.

5 **[0014]** La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos en una cantidad eficaz antiviral, opcionalmente en combinación con al menos un agente antiviral adicional.

**[0015]** La presente invención se refiere además a dicha composición farmacéutica para su uso para el tratamiento de una infección por VIH en un mamífero que está infectado o que tiene un riesgo de ser infectado por el VIH.

10 **[0016]** También se describe un procedimiento de inhibición de la replicación del VIH que comprende exponer el virus a una cantidad eficaz de uno o más de tales compuestos en condiciones en las se inhibe la replicación del VIH.

15 **[0017]** En un primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos según la fórmula (5E):



en la que:

30 · R<sup>1</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>13</sup> representan independientemente hidrógeno, -CN, -OH, -O-cicloalquilo, -O-cicloalquenilo, -O-cicloalquinilo, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>15</sup>-cicloalquilo, -NR<sup>15</sup>-cicloalquenilo, -NR<sup>15</sup>-cicloalquinilo, -S-cicloalquilo, -S-cicloalquenilo, -S-cicloalquinilo, -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, -O-arilo, -NR<sup>15</sup>-arilo, -S-arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heterociclo, -O-heterociclo, -NR<sup>15</sup>-heterociclo, -S-heterociclo, heterocicilil-alquilo, heterocicilil-alquenilo, heterocicilil-alquinilo, heterocicilil-heteroalquilo, heterocicilil-heteroalquenilo, heterocicilil-heteroalquinilo, no sustituidos o sustituidos por al menos un T<sup>1</sup>,

40 en los que un átomo de carbono o un heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heterociclo, heterocicilil-alquilo, heterocicilil-alquenilo, heterocicilil-alquinilo, heterocicilil-heteroalquilo, heterocicilil-heteroalquenilo, heterocicilil-heteroalquinilo se puede oxidar para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)<sub>2</sub>, y en los que el grupo arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heterociclo, heterocicilil-alquilo, heterocicilil-alquenilo, heterocicilil-alquinilo, heterocicilil-heteroalquilo, heterocicilil-heteroalquenilo o heterocicilil-heteroalquinilo puede condensarse con al menos un ciclo adicional;

45 y en los que el grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heterocicilil-alquilo, heterocicilil-alquenilo, heterocicilil-alquinilo puede incluir uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en el resto alquilo, alquenilo, alquinilo;

50 · R<sup>3</sup> representa arilo no sustituido o sustituido por al menos un T<sup>1</sup>,  
y en el que el arilo puede estar fusionado con al menos un ciclo adicional,

· R<sup>5</sup> es -OtBu;

· R<sup>6</sup> es hidrógeno,

· R<sup>15</sup> representa hidrógeno

55 · T<sup>1</sup> representa hidrógeno, halógeno, -OT<sup>3</sup>, -OCF<sub>3</sub>, =O, -ST<sup>3</sup>, =S, -S(O)T<sup>4</sup>, -S(O)<sub>2</sub>T<sup>4</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NT<sup>5</sup>T<sup>6</sup>, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, -NT<sup>5</sup>T<sup>6</sup>, -NT<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>T<sup>4</sup>, CN, -NT<sup>3</sup>C(O)T<sup>4</sup>, -NT<sup>3</sup>C(O)NT<sup>5</sup>T<sup>6</sup>, -C(O)OT<sup>3</sup>, -C(O)NT<sup>5</sup>T<sup>6</sup>, -C(O)T<sup>4</sup>, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heterociclo, heterocicilil-alquilo, heterocicilil-alquenilo, heterocicilil-alquinilo, heterocicilil-heteroalquilo, heterocicilil-heteroalquenilo, heterocicilil-heteroalquinilo,

60 en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heterociclo, heterocicilil-alquilo, heterocicilil-alquenilo, heterocicilil-alquinilo, heterocicilil-heteroalquilo, heterocicilil-heteroalquenilo, heterocicilil-heteroalquinilo puede estar sustituido con uno o más T<sup>7</sup>,

65 en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heterociclo, heterocicilil-alquilo, heterocicilil-alquenilo, heterocicilil-alquinilo,

heterociclil-heteroalquilo, heterociclil-heteroalquenilo, heterociclil-heteroalquinilo se puede oxidar para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)<sub>2</sub>;

· T<sup>3</sup> representa hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heterociclo, en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heterociclo puede estar sustituido o no sustituido con uno o más de -OH, =O, halógeno, -SH, =S, -CF<sub>3</sub>, -O-alquilo, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>,

y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heterociclo se puede oxidar para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)<sub>2</sub>;

· T<sup>4</sup> representa -OH, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heterociclo, en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heterociclo, puede estar sustituido o no sustituido con uno o más de -OH, =O, halógeno, -SH, =S, -CF<sub>3</sub>, -O-alquilo, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>,

y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heterociclo se puede oxidar para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)<sub>2</sub>;

· T<sup>5</sup> o T<sup>6</sup> representan independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heterociclo

en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heterociclo, puede estar sustituido o no sustituido con uno o más de -OH, =O, halógeno, -SH, =S, -CF<sub>3</sub>, -O-alquilo, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>,

y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heterociclo se puede oxidar para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)<sub>2</sub>;

o T<sup>5</sup> o T<sup>6</sup> se pueden tomar juntos para formar un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido con un alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, -OH, halógeno, -SH, -CF<sub>3</sub>, -O-alquilo, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH<sub>2</sub> o -C(O)NH<sub>2</sub>;

· T<sup>7</sup> representa un alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, -OH, =O, halógeno, -SH, =S, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>.

#### Descripción detallada de la invención

**[0018]** Incluso si se describe en realizaciones particulares o preferidas, la presente invención no debe entenderse como limitada a dichas realizaciones particulares o preferidas.

**[0019]** El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, se refiere a radicales alquilo de cadena acíclica, lineal o ramificada.

**[0020]** El término "alquenilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, se refiere a radicales de hidrocarburo de cadena acíclica, lineal o ramificada, insaturada, al menos dos de los átomos de carbono están unidos entre sí por un doble enlace.

**[0021]** El término "alquinilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, se refiere a radicales de hidrocarburo de cadena acíclica, lineal o ramificada, insaturada, al menos dos de los átomos de carbono están unidos entre sí por un triple enlace.

**[0022]** El término "cicloalquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, se refiere a un radical de hidrocarburo saturado monocíclico o policíclico.

**[0023]** El término "cicloalquenilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, se refiere a un radical de hidrocarburo no aromático monocíclico o policíclico con al menos un sitio de insaturación, a saber un doble enlace carbono-carbono.

**[0024]** El término "cicloalquinilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, se refiere a un radical de hidrocarburo no aromático monocíclico o policíclico con al menos un sitio de insaturación, a saber un triple enlace carbono-carbono.

**[0025]** El término "heteroalquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno o más átomos de carbono se sustituyen por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre.

**[0026]** El término "heteroalquenilo" como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, se refiere a un alquenilo acíclico en el que uno o más átomos de carbono se sustituyen por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre.

**[0027]** El término "heteroalquinilo" como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, se refiere a un alquinilo acíclico en el que uno o más átomos de carbono se sustituyen por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre.

- [0028] El término "arilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, se refiere a un grupo monocíclico aromático carbocíclico que contiene 6 átomos de carbono que puede estar condensado con al menos otro carbociclo saturado, insaturado o aromático.
- 5 [0029] El término "arilalquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se sustituye por un radical arilo.
- 10 [0030] El término "arilalqueno", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, se refiere a un radical alqueno acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se sustituye por un radical arilo.
- 15 [0031] El término "arilalquino", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, se refiere a un radical alquino acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se sustituye por un radical arilo.
- 20 [0032] El término "arilheteroalquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, se refiere a un radical heteroalquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se sustituye con un radical arilo.
- 25 [0033] El término "arilheteroalqueno", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, se refiere a un radical heteroalqueno en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se sustituye con un radical arilo.
- 30 [0034] El término "arilheteroalquino", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, se refiere a un radical heteroalquino en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se sustituye con un radical arilo.
- 35 [0035] El término "carbociclo", tal como se usa en el presente documento y a menos que se especifique otra cosa, ya sea solo o en combinación con otro radical, se refiere a un radical cíclico saturado, insaturado o aromático con 3 a 8 miembros, en el que todos los miembros del anillo son átomos de carbono y que puede estar condensado con al menos otro carbociclo.
- 40 [0036] El término "heterociclo", tal como se usa en el presente documento, significa un sistema de anillo saturado, insaturado o aromático de 3 a 18 átomos incluyendo al menos un N, O o S y que puede estar condensado con al menos otro carbociclo o heterociclo.
- 45 [0037] El término "heterocicloalquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se sustituye por un radical heterociclo.
- 50 [0038] El término "heterocicloalqueno", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, se refiere a un radical alqueno acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se sustituye por un radical heterociclo.
- 55 [0039] El término "heterocicloalquino", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, se refiere a un radical alquino acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se sustituye por un radical heterociclo.
- 60 [0040] El término "heterocicloheteroalquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, se refiere a un radical heteroalquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se sustituye por un radical heterociclo.
- 65 [0041] El término "heterocicloheteroalqueno", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, se refiere a un radical heteroalqueno en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se sustituye por un radical heterociclo.
- [0042] El término "heterocicloheteroalquino", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, se refiere a un radical heteroalquino en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se sustituye por un radical heterociclo.
- [0043] La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en este documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

**[0044]** Tal como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos, en los que el compuesto original se modifica formando sales ácidas o básicas del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos, tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos; y similares.

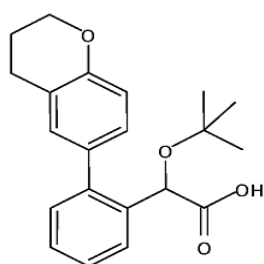
**[0045]** Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales.

**[0046]** El término "tratamiento", tal como se usa en el presente documento, pretende significar la administración de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención para aliviar o eliminar los síntomas de la 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 la presente invención 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 la presente invención para prevenir la transmisión perinatal del VIH de la madre al bebé, mediante la administración a la madre antes de dar a luz y al niño dentro de los primeros días de vida.

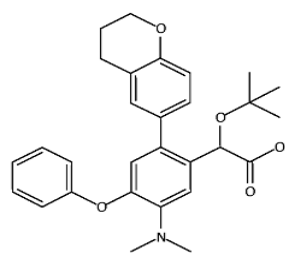
**[0047]** La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención, que cuando se administra a un paciente en necesidad del mismo, es suficiente para realizar el tratamiento de estados patológicos, afecciones o trastornos para los que los compuestos tienen utilidad. Dicha cantidad sería suficiente para provocar la respuesta biológica o médica de un sistema tisular, o paciente que es buscada por un investigador o médico. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención 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 estado patológico o trastorno que está siendo tratado y su gravedad, fármacos usados en combinación con o coincidentemente con los compuestos de la presente invención, y la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente. Dicha cantidad terapéuticamente eficaz puede ser determinada rutinariamente por un experto en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento, el estado de la técnica, y la presente divulgación

**[0048]** El término "mamífero", tal como se usa en el presente documento, pretende abarcar los seres humanos, así como mamíferos no humanos que son susceptibles a la infección por el VIH o equivalentes no humanos del VIH. Los mamíferos no humanos incluyen, pero no se limitan a, animales domésticos, tales como vacas, cerdos, perros, gatos, conejos, ratas y ratones, y animales no domésticos.

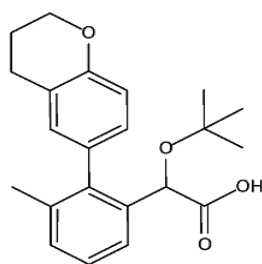
**[0049]** Como ejemplos de compuestos de fórmula (5E), la presente invención proporciona compuestos de fórmulas (5E-1), (5E-2), (5E-3) o (5E-4):



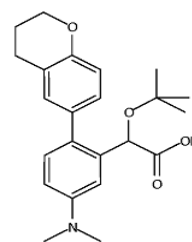
(5E-1)



(5E-2)



(5E-3)



(5E-4)

**[0050]** En una realización, en los compuestos de fórmula (5E):

- R<sup>1</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>13</sup> representan independientemente hidrógeno, -CN, -OH, -O-cicloalquilo, -O-cicloalquenilo, -O-cicloalquinilo, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>15</sup>-cicloalquilo, -NR<sup>15</sup>-cicloalquenilo, -NR<sup>15</sup>-cicloalquinilo, -S-cicloalquilo, -S-cicloalquenilo, -S-cicloalquinilo, -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, -O-arilo, -NR<sup>15</sup>-arilo, -S-arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heterociclo, -O-heterociclo, -NR<sup>15</sup>-heterociclo, -S-heterociclo, heterocicliil-alquilo, heterocicliil-alquenilo, heterocicliil-alquinilo, heterocicliil-heteroalquilo, heterocicliil-heteroalquenilo, heterocicliil-heteroalquinilo, no sustituidos o sustituidos por al menos un T<sup>1</sup>,
- en los que un átomo de carbono o un heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heterociclo, heterocicliil-alquilo, heterocicliil-alquenilo, heterocicliil-alquinilo, heterocicliil-heteroalquilo, heterocicliil-heteroalquenilo, heterocicliil-heteroalquinilo se puede oxidar para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)<sub>2</sub>, y en los que el grupo arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heterociclo, heterocicliil-alquilo, heterocicliil-alquenilo, heterocicliil-alquinilo, heterocicliil-heteroalquilo, heterocicliil-heteroalquenilo o heterocicliil-heteroalquinilo puede condensarse con al menos un ciclo adicional;
- y en los que el grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heterocicliil-alquilo, heterocicliil-alquenilo, heterocicliil-alquinilo puede incluir uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en el resto alquilo, alquenilo, alquinilo;
- R<sup>9</sup> representa hidrógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, halógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo no sustituidos o sustituidos por al menos un T<sup>1</sup>,
- en los que un átomo de carbono o un heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo se puede oxidar para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)<sub>2</sub>,
- y en los que el grupo alquilo, alquenilo puede incluir uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en el resto alquilo, alquenilo;
- T<sup>1</sup> representa hidrógeno, halógeno, -OT<sup>3</sup>, -OCF<sub>3</sub>, =O, -ST<sup>3</sup>, =S, -S(O)T<sup>4</sup>, -S(O)<sub>2</sub>T<sup>4</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NT<sup>5</sup>T<sup>6</sup>, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, -NT<sup>5</sup>T<sup>6</sup>, -NT<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>T<sup>4</sup>, CN, -NT<sup>3</sup>C(O)T<sup>4</sup>, -NT<sup>3</sup>C(O)NT<sup>5</sup>T<sup>6</sup>, -C(O)OT<sup>3</sup>, -C(O)NT<sup>5</sup>T<sup>6</sup>, -C(O)T<sup>4</sup>, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heterociclo, heterocicliil-alquilo, heterocicliil-alquenilo, heterocicliil-alquinilo, heterocicliil-heteroalquilo, heterocicliil-heteroalquenilo, heterocicliil-heteroalquinilo,
- en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heterociclo, heterocicliil-alquilo, heterocicliil-alquenilo, heterocicliil-alquinilo, heterocicliil-heteroalquilo, heterocicliil-heteroalquenilo, heterocicliil-heteroalquinilo puede estar sustituido con uno o más T<sup>7</sup>,
- en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heterociclo, heterocicliil-alquilo, heterocicliil-alquenilo, heterocicliil-alquinilo, heterocicliil-heteroalquilo, heterocicliil-heteroalquenilo, heterocicliil-heteroalquinilo se puede oxidar para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)<sub>2</sub>;
- T<sup>3</sup> representa hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heterociclo, en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heterociclo puede estar sustituido o no sustituido con uno o más de -OH, =O, halógeno, -SH, =S, -CF<sub>3</sub>, -O-alquilo, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>,
- y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heterociclo se puede oxidar para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)<sub>2</sub>;
- T<sup>4</sup> representa -OH, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heterociclo, en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heterociclo, puede estar sustituido o no sustituido con uno o más de -OH, =O, halógeno, -SH, =S, -CF<sub>3</sub>, -O-alquilo, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>,
- y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heterociclo se puede oxidar para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)<sub>2</sub>;
- T<sup>5</sup> o T<sup>6</sup> representan independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heterociclo
- en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heterociclo, puede estar sustituido o no sustituido con uno o más de -OH, =O, halógeno, -SH, =S, -CF<sub>3</sub>, -O-alquilo, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>,
- y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heterociclo se puede oxidar para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)<sub>2</sub>;
- o T<sup>5</sup> o T<sup>6</sup> se pueden tomar juntos para formar un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido con un alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, -OH, halógeno, -SH, -CF<sub>3</sub>, -O-alquilo, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH<sub>2</sub> o -C(O)NH<sub>2</sub>;
- T<sup>7</sup> representa un alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, -OH, =O, halógeno, -SH, =S, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>.

**[0051]** En una realización, en los compuestos de fórmula (5E):

· R<sup>1</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>13</sup> representan independientemente hidrógeno, -O-cicloalquilo, -O-cicloalqueno, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>15</sup>-cicloalquilo, -NR<sup>15</sup>-cicloalqueno, -S-cicloalquilo, -S-cicloalqueno, -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -NHCONH<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, halógeno, alquilo, alqueno, heteroalquilo, heteroalqueno, arilo, -O-arilo, -NR<sup>15</sup>-arilo, -S-arilo, arilalquilo, arilalqueno, arilheteroalquilo, arilheteroalqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, -O-heterociclo, -NR<sup>15</sup>-heterociclo, -S-heterociclo, heterocicliil-alquilo, heterocicliil-alqueno, heterocicliil-heteroalquilo, heterocicliil-heteroalqueno no sustituidos o sustituidos por al menos un T<sup>1</sup>,

en los que un átomo de carbono o un heteroátomo de dicho alquilo, alqueno, heteroalquilo, heteroalqueno, arilo, arilalquilo, arilalqueno, arilheteroalquilo, arilheteroalqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, heterocicliil-alquilo, heterocicliil-alqueno, heterocicliil-heteroalquilo, heterocicliil-heteroalqueno se puede oxidar para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)<sub>2</sub>,

y en los que el grupo arilo, arilalquilo, arilalqueno, arilheteroalquilo, arilheteroalqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, heterocicliil-alquilo, heterocicliil-alqueno, heterocicliil-heteroalquilo o heterocicliil-heteroalqueno puede condensarse con al menos un ciclo adicional;

y en los que el grupo alquilo, alqueno, arilalquilo, arilalqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicliil-alquilo, heterocicliil-alqueno puede incluir uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en el resto alquilo, alqueno;

· R<sup>9</sup> representa hidrógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, halógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno no sustituidos o sustituidos por al menos un T<sup>1</sup>,

en los que un átomo de carbono o un heteroátomo de dicho alquilo, alqueno se puede oxidar para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)<sub>2</sub>,

y en los que el grupo alquilo, alqueno puede incluir uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en el resto alquilo, alqueno;

· T<sup>1</sup> representa hidrógeno, halógeno, -OT<sup>3</sup>, -OCF<sub>3</sub>, =O, -ST<sup>3</sup>, =S, -S(O)T<sup>4</sup>, -S(O)<sub>2</sub>T<sup>4</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NT<sup>5</sup>T<sup>6</sup>, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, -NT<sup>5</sup>T<sup>6</sup>, -NT<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>T<sup>4</sup>, CN, -NT<sup>3</sup>C(O)T<sup>4</sup>, -NT<sup>3</sup>C(O)NT<sup>5</sup>T<sup>6</sup>, -C(O)OT<sup>3</sup>, -C(O)NT<sup>5</sup>T<sup>6</sup>, -C(O)T<sup>4</sup>, alquilo, alqueno, alquinilo, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquinilo, arilo, arilalquilo, arilalqueno, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalqueno, arilheteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquinilo, heterociclo, heterocicliil-alquilo, heterocicliil-alqueno, heterocicliil-alquinilo, heterocicliil-heteroalquilo, heterocicliil-heteroalqueno, heterocicliil-heteroalquinilo,

en los que dicho alquilo, alqueno, alquinilo, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquinilo, arilo, arilalquilo, arilalqueno, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalqueno, arilheteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquinilo, heterociclo, heterocicliil-alquilo, heterocicliil-alqueno, heterocicliil-alquinilo, heterocicliil-heteroalquilo, heterocicliil-heteroalqueno, heterocicliil-heteroalquinilo puede estar sustituido con uno o más T<sup>7</sup>,

en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno, alquinilo, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquinilo, arilo, arilalquilo, arilalqueno, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalqueno, arilheteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquinilo, heterociclo, heterocicliil-alquilo, heterocicliil-alqueno, heterocicliil-alquinilo, heterocicliil-heteroalquilo, heterocicliil-heteroalqueno, heterocicliil-heteroalquinilo se puede oxidar para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)<sub>2</sub>;

· T<sup>3</sup> representa hidrógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquinilo, arilo, heterociclo, en los que dicho alquilo, alqueno, alquinilo, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquinilo, arilo, heterociclo puede estar sustituido o no sustituido con uno o más de -OH, =O, halógeno, -SH, =S, -CF<sub>3</sub>, -O-alquilo, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>, y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno, alquinilo, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquinilo, arilo, heterociclo se puede oxidar para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)<sub>2</sub>;

· T<sup>4</sup> representa -OH, alquilo, alqueno, alquinilo, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquinilo, arilo, heterociclo, en los que dicho alquilo, alqueno, alquinilo, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquinilo, arilo, heterociclo, puede estar sustituido o no sustituido con uno o más de -OH, =O, halógeno, -SH, =S, -CF<sub>3</sub>, -O-alquilo, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>,

y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno, alquinilo, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquinilo, arilo, heterociclo se puede oxidar para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)<sub>2</sub>;

· T<sup>5</sup> o T<sup>6</sup> representan independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquinilo, arilo, heterociclo

en los que dicho alquilo, alqueno, alquinilo, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquinilo, arilo, heterociclo, puede estar sustituido o no sustituido con uno o más de -OH, =O, halógeno, -SH, =S, -CF<sub>3</sub>, -O-alquilo, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>,

y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno, alquinilo, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquinilo, arilo, heterociclo se puede oxidar para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)<sub>2</sub>;

o T<sup>5</sup> o T<sup>6</sup> se pueden tomar juntos para formar un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido con un alquilo, alqueno, alquinilo, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquinilo, -OH, halógeno, -SH, -CF<sub>3</sub>, -O-alquilo, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH<sub>2</sub> o -C(O)NH<sub>2</sub>;

· T<sup>7</sup> representa un alquilo, alqueno, alquinilo, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquinilo, -OH, =O, halógeno, -SH, =S, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>.

### Terapia de combinación

**[0052]** Se contempla la terapia de combinación en la que un compuesto de acuerdo con la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra conjuntamente con al menos un agente antiviral



adicional. Los agentes adicionales pueden combinarse con los compuestos de acuerdo con la presente invención para crear una forma de dosificación única. Alternativamente, estos agentes adicionales pueden administrarse por separado, simultánea o secuencialmente, como parte de una forma de dosificación múltiple.

5 **[0053]** Cuando la composición farmacéutica de la presente invención comprende una combinación de un compuesto de acuerdo con la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente antiviral adicional, tanto el compuesto como el agente adicional deben estar presentes a niveles de dosificación de entre aproximadamente 10 y 100%, y más preferiblemente entre aproximadamente 10 y 80% de la dosificación normalmente administrada en un régimen de monoterapia.

10 **[0054]** En el caso de una interacción sinérgica entre el compuesto de acuerdo con la presente invención y el agente o agentes antivirales adicionales, la dosificación de cualquiera o de todos los agentes activos en la combinación se puede reducir en comparación con la dosis administrada normalmente en una régimen de monoterapia.

15 **[0055]** Los agentes antivirales contemplados para uso en dicha terapia de combinación incluyen agentes (compuestos o productos biológicos) que son eficaces para inhibir la formación y/o replicación de un virus en un mamífero, incluyendo, pero no limitado a, agentes que interfieren con los mecanismos del huésped o viral necesarios para la formación y/o replicación de un virus en un mamífero. Tales agentes se pueden seleccionar entre:

- 20 - NRTI (inhibidores de nucleósido o nucleótido de transcriptasa inversa; incluyendo, pero no limitados a, zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, emtricitabina, abacavir y tenofovir);
- NNRTI (inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, incluyendo, pero no limitados a, nevirapina, delavirdina, efavirenz, etravirina, rilpivirina y BILR355);
- inhibidores de la proteasa (incluyendo, pero no limitados a, ritonavir, tipranavir, saquinavir, nelfinavir, indinavir, amprenavir, fosamprenavir, atazanavir, lopinavir, darunavir y brecanavir);
- 25 - inhibidores de entrada incluyendo, pero no limitado a, los antagonistas de CCR5, tales como maraviroc (UK-427,857), vicriviroc (SCH-D, SCH-417690) y TAK-652, antagonistas de CXCR4, tales como, AMD-11070
- inhibidores de fusión (incluyendo, pero no limitados a, enfuvirtida (T-20)) y
- otros (incluyendo, pero no limitados a, BMS-488043);
- 30 - inhibidores de la integrasa (incluyendo, pero no limitados a, MK-0518, c-1605, BMS-538158 y GS 9137);
- inhibidores de TAT;
- inhibidores de la maduración (incluyendo, pero no limitados a, bevirimat (PA-457)); y
- agentes inmunomoduladores (incluyendo, pero no limitado a, levamisol).

35 **[0056]** Además, un compuesto según la presente invención se puede utilizar con al menos otro compuesto de acuerdo con la presente invención o con uno o más agentes antifúngicos o antibacterianos (incluyendo, pero no limitados a, fluconazol).

40 **[0057]** Por lo tanto, de acuerdo con una realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende además uno o más agentes antivirales.

**[0058]** Una realización adicional proporciona la composición farmacéutica de la presente invención en la que el agente antiviral adicional comprende al menos un NNRTI.

45 **[0059]** De acuerdo con otra realización de la composición farmacéutica de la presente invención, el agente antiviral adicional comprende al menos un NRTI

**[0060]** De acuerdo con todavía otra realización de la composición farmacéutica de la presente invención, el agente antiviral adicional comprende al menos un inhibidor de la proteasa.

50 **[0061]** De acuerdo con todavía otra realización de la composición farmacéutica de la presente invención, el agente antiviral adicional comprende al menos un inhibidor de la entrada.

**[0062]** De acuerdo con una realización adicional de la composición farmacéutica de la presente invención, el agente antiviral adicional comprende al menos un inhibidor de la integrasa.

55 Ejemplos

**[0063]** La primera parte representa la preparación de los compuestos (intermedios y compuestos finales) mientras que la segunda parte describe la evaluación de la actividad antiviral y la citotoxicidad de los compuestos según la presente invención.

Preparación de los compuestos

65 **[0064]** Las abreviaturas o símbolos usados en este documento incluyen:

DMSO: dimetilsulfóxido

MS: espectrometría de masas

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

s: singlete

d: doblete

t: triplete

q: cuadruplete

dd: doblete de dobletes

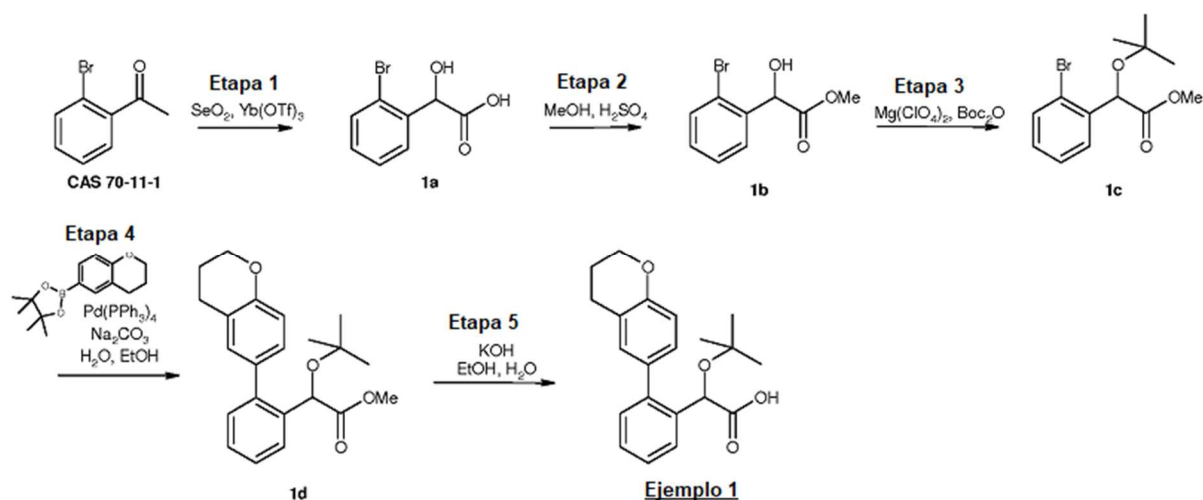
dt: doblete de tripletes

m: multiplete

TLC: cromatografía de capa fina

### **Ejemplo 1: Síntesis de ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)fenil] acético**

[0065]



#### **Etapa 1:** Preparación del intermedio ácido 2-(2-bromofenil)-2-hidroxiacético (1a)

[0066] A una solución de 2-bromoacetofenona (3,0 g, 15 mmol) en 1,4-dioxano (45 ml) y agua (15 ml) se añadió dióxido de selenio (3,34 g, 30,1 mmol) e hidrato de trifluorometanosulfonato de iterbio (III), (0,61 g, 0,98 mmol). La mezcla se calentó a  $90^\circ\text{C}$  durante 18 horas. La mezcla se filtró a temperatura ambiente a través de Celite®. El filtrado se concentró a vacío. Al residuo se le añadió una solución acuosa 0,25 M de hidróxido sódico (150 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (2 x 60 ml). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 1 y se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml). Esta capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad para proporcionar ácido 2-(2-bromofenil)-2-hidroxiacético (**1a**) (2,32 g, 10 mmol, 66%) como un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,67 (s, 1H), 7,21 (dt,  $J = 1,8, 7,2$  Hz, 1H), 7,34 (dt,  $J = 1,2, 7,5$  Hz, 1H), 7,42 (dd,  $J = 1,8, 7,8$  Hz, 1H), 7,59 (dd,  $J = 1,2, 8,1$  Hz, 1H).

[0067] **Etapa 2:** Preparación del intermedio 2-(2-bromofenil)-2-hidroxiacetato de metilo (**1b**) Una solución de ácido 2-(2-bromofenil)-2-hidroxiacético (**1a**) (2,32 g, 10 mmol) y ácido sulfúrico (54  $\mu\text{l}$ , 1 mmol) en metanol (50 ml) se calentó a reflujo durante 3,5 horas. La mezcla se concentró a vacío. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 ml) al residuo y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 85/15) para proporcionar 2-(2-bromofenil)-2-hidroxiacetato de metilo (**1b**) (2,07 g, 8,44 mmol, 84%) como un sólido de color amarillo pálido.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,56 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 5,58 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 7,19 (dt,  $J = 2,1, 7,2$  Hz, 1H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,58 (dd,  $J = 1,0, 8,1$  Hz, 1H).

#### **Etapa 3:** Preparación del intermedio 2-(2-bromofenil)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (**1c**)

[0068] A una solución de 2-(2-bromofenil)-2-hidroxiacetato de metilo (**1b**) (256 mg, 1,04 mmol) en diclorometano anhidro (3 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadieron perclorato de magnesio (23 mg, 0,1 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (520 mg, 2,38 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. Se añadió agua (10 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice

(ciclohexano/acetato de etilo: 90/10) para proporcionar 2-(2-bromofenil)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (**1c**) (84 mg, 0,28 mmol, 26 %) como un sólido blanco.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,23 (s, 9H), 3,69 (s, 3H), 5,48 (s, 1H), 7,15 (dt,  $J = 1,8, 7,8$  Hz, 1H), 7,33 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,52 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,65 (dd,  $J = 1,5, 7,8$  Hz, 1H).

5 **Etapa 4:** Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)fenil]acetato de metilo (**1d**)

10 **[0069]** A una solución de 2-(2-bromofenil)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (**1c**) (60 mg, 0,20 mmol) en tolueno (1,1 ml) se añadió carbonato de sodio (1,1 ml) (84 mg, 0,79 mmol), agua (0,48 ml), tetrakis (trifenilfosfina) de paladio (12 mg, 0,01 mmol) y una solución de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)cromano (93 mg, 0,36 mmol) en etanol (0,55 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se enfrió después a temperatura ambiente y se añadió agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con tolueno (2 x 5 ml). Las capas orgánicas se lavaron con una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 90/10) para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)fenil]acetato de metilo (**1d**) (43 mg, 0,12 mmol, 60%) como un sólido blanco.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,99 (s, 9H), 2,4-2,7 (m, 2H), 2,80-2,86 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,24 (dd,  $J = 4,8, 6,0$  Hz, 2H), 5,21 (s, 1H), 6,85 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,07 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,12 (dd,  $J = 1,6, 8,4$  Hz, 1H), 7,21 (dd,  $J = 1,6, 7,2$  Hz, 1H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,66 (dd,  $J = 1,6, 7,2$  Hz, 1H).

MS m/z ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ) 377.

20 **Etapa 4:** Preparación de ácido 2-(terc-butoxi)-2-(2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)fenil)acético (ejemplo 1)

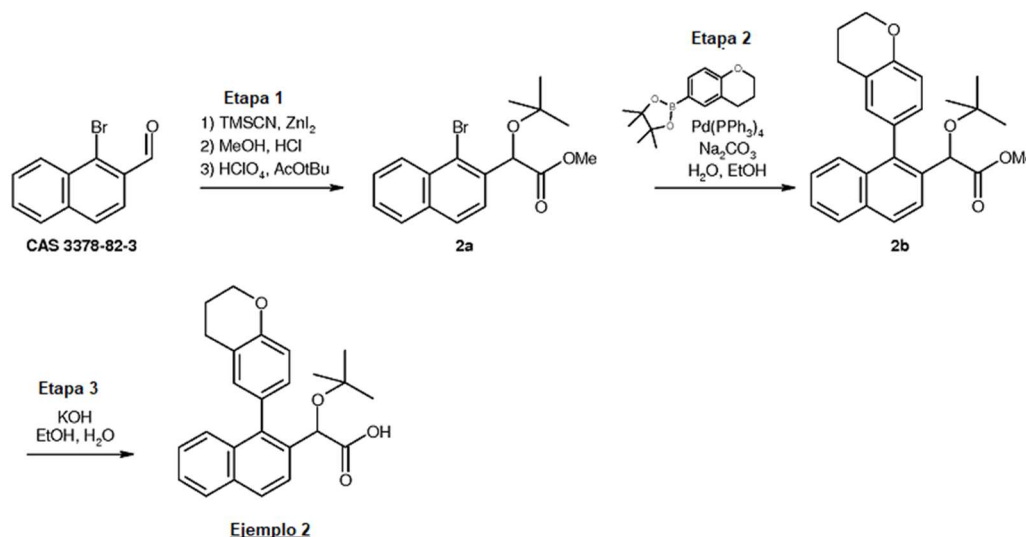
25 **[0070]** Una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)fenil)acetato de metilo (**1d**) (42 mg, 0,12 mmol) e hidróxido de potasio (27 mg, 0,47 mmol) en etanol (6 ml) y agua (2 ml) se calentó a reflujo durante 90 minutos. La mezcla se concentró a vacío. Se añadió agua (10 ml) al residuo y se extrajo la solución con éter dietílico (10 ml). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 1 y se extrajo con diclorometano (2 x 5 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad para proporcionar ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)fenil]acético (**ejemplo 1**) (35 mg, 0,10 mmol, 87%) como un sólido blanco.

30  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0,90 (s, 9H), 1,93-1,96 (m, 2H), 2,74-2,80 (m, 2H), 4,17 (t,  $J = 5,2$  Hz, 2H), 5,06 (s, 1H), 6,82 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,9-7,13 (m, 2H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,50-7,52 (m, 1H), 12,61 (s ancho, 1H).

MS m/z ( $[\text{MH}]^-$ ) 339.

35 **Ejemplo 2: Síntesis de ácido 2-(terc-butoxi)-2-[1-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)naftalen-2-il]acético**

40 **[0071]**



50 **Etapa 1:** Preparación del intermedio 2-(1-bromonaftalen-2-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (**2a**)

60 **[0072]** A una solución de 1-bromo-2-naftaldehído (500 mg, 2,13 mmol) en diclorometano anhidro (8 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno se le añadieron sucesivamente yoduro de zinc (68 mg, 0,21 mmol) y cianuro de trimetilsililo (0,32 ml, 2,55 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en metanol anhidro y se enfrió a 0°C y se burbujeó cloruro de hidrógeno durante 5 minutos. A continuación, la mezcla se calentó a

65

temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró al vacío. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) al residuo y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de terc-butilo (32 ml) a 0°C y se añadió rápidamente ácido perclórico al 70% (4 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas y después se vertió en una solución saturada de carbonato de potasio. Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 90/10) para proporcionar 2-(1-bromonaftalen-2-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (**2a**) (233 mg, 0,66 mmol, 31%) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,25 (s, 9H), 3,68 (s, 3H), 5,84 (s, 1H), 7,53 (dt, *J* = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,60 (dt, *J* = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,81-7,84 (m, 2H), 8,33 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H).

**Etapa 2:** Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[1-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)naftalen-2-il]acetato de metilo (**2b**)

[0073] A una solución de 2-(1-bromonaftalen-2-il)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (**2a**) (60 mg, 0,17 mmol) en tolueno (1,1 ml) se añadió carbonato de sodio (72 mg, 0,68 mmol), agua (0,48 ml), tetrakis (trifenilfosfina) de paladio (10 mg, 0,085 mmol) y una solución de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)cromano (80 mg, 0,31 mmol) en etanol (0,55 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se enfrió después a temperatura ambiente y se añadió agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con tolueno (2 x 5 ml). Las capas orgánicas se lavaron con una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 95/5) para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-[1-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)naftalen-2-il]acetato de metilo (**2b**) (46 mg, 0,11 mmol, 66%) como un sólido de color blanco y una mezcla de atropoisómeros.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,06 (s, 9H), 2,8-2,13 (m, 2H), 2,73-2,89 (m, 2H), 3,63 y 3,65 (2s, 3H), 4,27-4,32 (m, 2H), 5,11 y 5,12 (2s, 1H), 6,90-7,15 (m, 3H), 7,33-7,52 (m, 3H), 7,77-7,87 (m, 3H).  
MS m/z ([M + Na]<sup>+</sup>) 427.

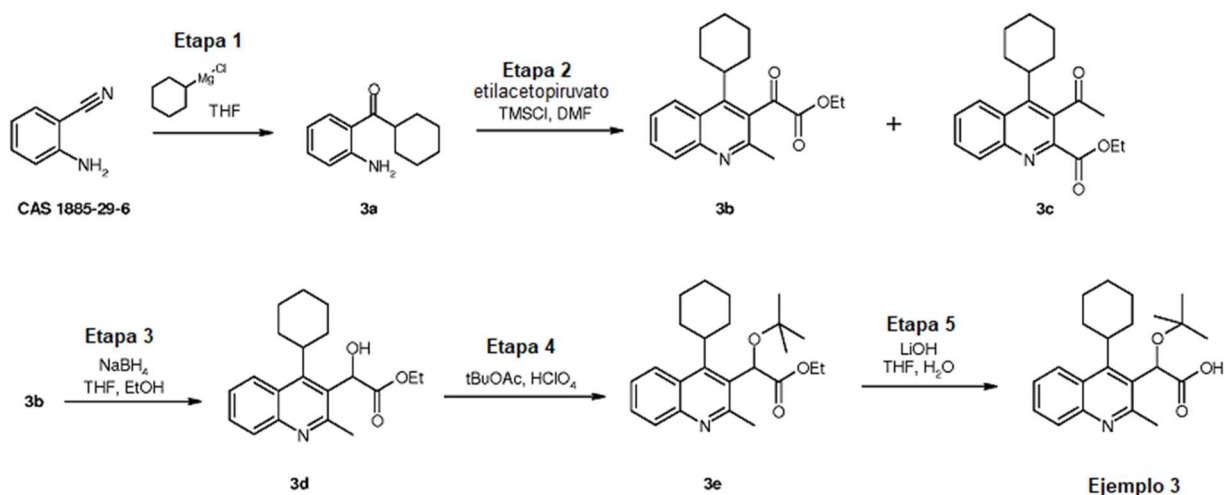
**Etapa 3:** Preparación de ácido 2-(terc-butoxi)-2-[1-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)naftalen-2-il]acético (Ejemplo 2)

[0074] Una solución de 2-(terc-butoxi)-2-[1-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)naftalen-2-il]acetato de metilo (**2b**) (44 mg, 0,11 mmol) e hidróxido de potasio (24 mg, 0,44 mmol) en etanol (6 ml) y agua (2 ml) se calentó a reflujo durante 90 minutos. La mezcla se concentró a vacío. Se añadió agua (10 ml) al residuo y la solución se extrajo con éter dietílico (10 ml). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 4 y se extrajo con diclorometano (2 x 5 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad para proporcionar ácido 2-(terc-butoxi)-2-[1-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)naftalen-2-il]acético (**ejemplo 2**) (38 mg, 0,097 mmol, 90%) como un sólido de color blanco y una mezcla de atropoisómeros.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,95 y 0,97 (2s, 9H), 1,93-2,03 (m, 2H), 2,67-2,85 (m, 2H), 4,22-4,25 (m, 2H), 4,91 y 4,92 (2s, 1H), 6,88-6,96 (m, 2H), 7,04-7,07 (m, 1H), 7,36-7,45 (m, 2H), 7,48-7,52 (m, 1H), 7,63-7,67 (m, 1H), 7,90-7,94 (m, 1H), 12,53 (s ancho, 1H).  
MS m/z ([M + Cl]<sup>-</sup>) 425, ([MH]<sup>-</sup>) 389.

**Ejemplo 3: Síntesis de ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-ciclohexil-2-metilquinolin-3-il)acético**

[0075]



65

**Etapa 1:** Preparación del intermedio 2-ciclohexanocarbonilnilina (**3a**)

[0076] Se añadió cloruro de ciclohexilmagnesio (21,16 ml, 1 M en metiltetrahidrofurano, 21,16 mmol) a una solución de 2-aminobenzonitrilo (1 g, 8,46 mmol) en tetrahidrofurano (17 ml) a -10°C durante 45 minutos. A continuación, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y en agitación a esta temperatura durante 18 horas. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de una solución acuosa de ácido clorhídrico 6N a 0°C y se volvió básica mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 5N a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 95/5) para proporcionar el producto deseado (**3a**) como un polvo de color naranja (981,2 mg, 4,83 mmol, 57%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,19-1,25 (m, 1H), 1,29-1,47 (m, 4H), 1,62-1,80 (m, 5H), 3,28-3,37 (m, 1H), 6,53 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15-7,25 (m, 3H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H).  
MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 204.

**Etapa 2:** Preparación del intermedio 2-(4-ciclohexil-2-metilquinolin-3-il)-2-oxoacetato de etilo (**3b**)

[0077] Se colocaron en un tubo 2-ciclohexanocarbonilnilina (**3a**) (544 mg, 2,68 mmol) y etilacetopiruvato (423,2 mg, 2,68 mmol) y se disolvieron en N, N-dimetilformamida (6,5 ml). Se añadió cloruro de trimetilsililo (1,36 ml, 10,70 mmol) gota a gota a la solución bajo una atmósfera de argón. El tubo se cerró bien y se calentó en un reactor a 100°C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente (PRECAUCIÓN: presión excesiva en el interior), se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante 4 TLC preparativas, utilizando diclorometano/metanol (99/1) como eluyente, para proporcionar el producto deseado (**3b**) (con una pequeña cantidad de subproducto (**3c**)) como un aceite incoloro (201 mg, 0,62 mmol, 23%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,38-1,47 (m, 7H), 1,81-2,00 (m, 5H), 2,18-2,40 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 4,45 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 7,52-7,61 (m, 1H), 7,75 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H).  
MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 326

**Etapa 3:** Preparación del intermedio 2-(4-ciclohexil-2-metilquinolin-3-il)-2-hidroxiacetato de etilo (**3d**)

[0078] A una solución de 2-(4-ciclohexil-2-metilquinolin-3-il)-2-oxoacetato de etilo (**3b**) (190,8 mg, 0,586 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (4,7 ml) y etanol (1,1 ml) a 0°C se añadió borohidruro de sodio (19,85 mg, 0,525 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo, y la fase acuosa se acidificó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N hasta pH 5-6. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa, utilizando diclorometano/metanol (95/5) como eluyente para proporcionar 2-(4-ciclohexil-2-metilquinolin-3-il)-2-hidroxiacetato de etilo (**3d**) como un aceite amarillo (134,3 mg, 0,41 mmol, 37%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,31-1,70 (m, 4H), 1,82-2,10 (m, 5H), 2,22-2,38 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 3,24-3,36 (m, 1H), 4,17-4,38 (m, 2H), 5,79 (s, 1H), 7,43-7,51 (m, 1H), 7,63-7,72 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H).  
MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 328.

**Etapa 4:** Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-(4-ciclohexil-2-metilquinolin-3-il)acetato de etilo (**3e**)

[0079] A una suspensión de 2-(4-ciclohexil-2-metilquinolin-3-il)-2-hidroxiacetato de etilo (**3d**) (134 mg, 0,409 mmol) en acetato de terc-butilo (4,5 ml) a -10°C se añadió ácido perclórico (103 µl). La mezcla se agitó a -5°C durante 2 horas. A continuación, la mezcla se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml) hasta pH 6. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa utilizando ciclohexano/acetato de etilo (70/30) para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-(4-ciclohexil-2-metilquinolin-3-il)acetato de etilo (**3e**) como un sólido (27 mg, 0,07 mmol, 17,2%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20 (t, J = 7,12 Hz, 3H), 8,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 1,95 (m, 4H), 1,53 (m, 5H), 1,26 (s, 9H).  
MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 384.

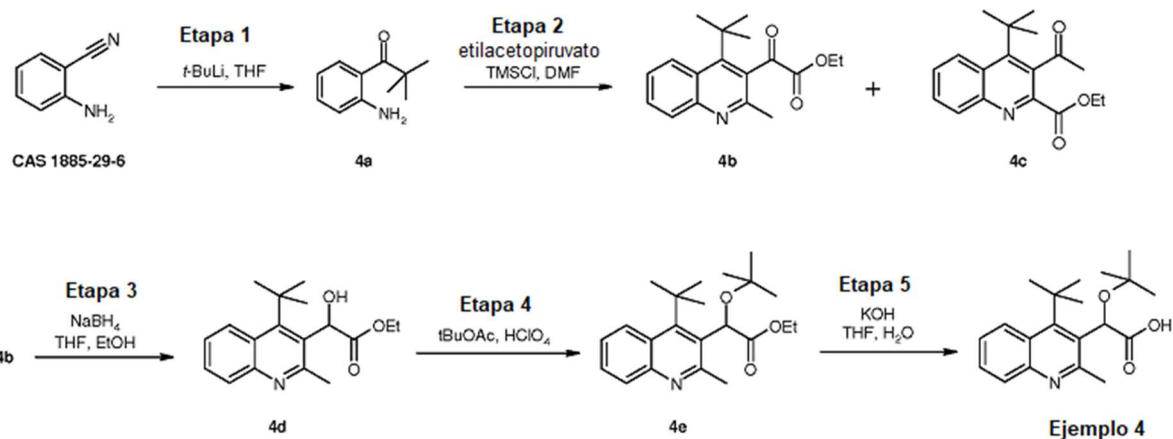
**Etapa 5:** Preparación de ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-ciclohexil-2-metilquinolin-3-il)acético (ejemplo 3)

[0080] Se añadió hidróxido de litio (10,1 mg, 0,42 mmol) a una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(4-ciclohexil-2-metilquinolin-3-il)acetato de etilo (**3e**) (27 mg, 0,07 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (0,91 ml) y agua (0,73 ml). La mezcla se calentó a 70°C durante 4 horas. Se añadió hidróxido de litio adicional (5 mg, 0,2 mmol) y el calentamiento continuó a 70°C durante la noche. La mezcla se concentró a vacío. El residuo se repartió entre agua y diclorometano. La capa acuosa se acidificó con una solución de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con diclorometano

tres veces. La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto deseado (**ejemplo 3**) como un polvo blanco (26 mg, 0,07 mmol, 99%).  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,28 (s, 9H), 1,39-1,59 (m, 3H), 1,62-2,07 (m, 4H), 2,10-2,42 (m, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,39 (s ancho, 1H), 5,68 (s, 1H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H).  
 MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 356.

#### Ejemplo 4: Síntesis de ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-terc-butil-2-metilquinolin-3-il)acético

[0081]



#### Etapa 1: Preparación del intermedio 1-(2-aminofenil)-2,2-dimetilpropan-1-ona (**4a**)

[0082] Se añadió terc-butil litio (13,23 ml, 1,6 M en pentano, 21,16 mmol) a una solución de 2-aminobenzonitrilo (1 g, 8,46 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) a -5°C durante 30 minutos. A continuación, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y en agitación a esta temperatura durante 18 horas. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de una solución acuosa de ácido clorhídrico 6N a 0°C y se volvió básica mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante 4 TLC preparativas utilizando ciclohexano/acetato de etilo (80/20) como eluyente, para proporcionar la cetona deseada (**4a**) como un aceite amarillo (329 mg, 1,86 mmol, 22%).  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,39 (s, 9H), 5,66 (s ancho, 2H), 6,67 (dt, J = 1,2, 7,2 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 1,0, 8,2 Hz, 1H), 7,23 (dt, J = 1,5, 7,1 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 1,4, 8,1 Hz, 1H).  
 MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 178.

#### Etapa 2: Preparación del intermedio 2-(4-terc-butil-2-metilquinolin-3-il)-2-oxoacetato de etilo (**4b**)

[0083] Se colocaron en un tubo 1-(2-aminofenil)-2,2-dimetilpropan-1-ona (**4a**) (329mg, 1,86 mmol) y etilaceto-piruvato (293,5 mg, 1,86 mmol) y se disolvieron en N, N-dimetilformamida (4,4 ml). Se añadió cloruro de trimetilsililo (0,942 ml, 7,42 mmol) gota a gota a la solución bajo una atmósfera de argón. El tubo se cerró bien y se calentó en un reactor a 100°C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente (PRECAUCIÓN: presión excesiva en el interior), se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante 2 TLC preparativas utilizando ciclohexano/acetato de etilo (70/30) como eluyente para proporcionar la mezcla de los 2 compuestos isómeros (**4b**) y (**4c**) con una relación respectiva 40/60 como un aceite naranja (318,8 mg, 1,06 mmol, 57,3%).  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) isómero (**4b**) δ 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,65 (s, 9H), 2,52 (s, 3H), 4,46 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 7,55 (dt, J = 1,4, 7,1 Hz, 1H), 7,71 (dt, J = 1,2, 7,0 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 1,0, 8,2 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H).  
 MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 300.  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) isómero (**4c**) δ 1,47 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,73 (s, 9H), 2,79 (s, 3H), 4,50 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 7,64 (dt, J = 1,5, 7,2 Hz, 1H), 7,75 (dt, J = 1,2, 7,0 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 1,1, 8,4 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 8,2 Hz, 1H).  
 MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 300.

#### Etapa 3: Preparación del intermedio 2-(4-terc-butil-2-metilquinolin-3-il)-2-hidroxiacetato de etilo (**4d**)

[0084] A una solución de 2-(4-terc-butil-2-metilquinolin-3-il)-2-oxoacetato de etilo (**4b**) (318,8 mg, 1,065 mmol) en una

mezcla de tetrahidrofurano (7,8 ml) y etanol (2 ml) a 0°C se añadió borohidruro de sodio (36,3 mg, 0,958 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N hasta pH 5-6. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante 2 TLC preparativas utilizando diclorometano/metanol (96/4) para dar 2-(4-terc-butil-2-metilquinolin-3-il)-2-hidroxiacetato de etilo (**4d**) (82,5 mg, 0,27 mmol, 65%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,15 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,84 (s, 9H), 2,67 (s, 3H), 4,15-4,25 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 7,43 (dt, *J* = 1,4, 7,1 Hz, 1H), 7,62 (dt, *J* = 1,1, 7,0 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).

MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 302.

**Etapa 4:** Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-(4-terc-butil-2-metilquinolin-3-il)acetato de etilo (**4e**)

[0085] A una suspensión de 2-(4-terc-butil-2-metilquinolin-3-il)-2-hidroxiacetato de etilo (**4d**) (82,5 mg, 0,274 mmol) en acetato de terc-butilo (2 ml) a -10°C se añadió ácido perclórico (54 µl). La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 3 horas. A continuación, la mezcla se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (6 ml) hasta pH 7. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa utilizando ciclohexano/acetato de etilo (70/30) para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-(4-terc-butil-2-metilquinolin-3-il)acetato de etilo (**4e**) como un sólido (31,1 mg, 0,09 mmol, 31,7%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,11 (s, 9H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,79 (s ancho, 9H), 2,80 (s ancho, 3H), 4,31 (m, 2H), 6,20 (s ancho, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H).

MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 358

**Etapa 5:** Preparación de ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4-terc-butil-2-metilquinolin-3-il)acético (Ejemplo 4)

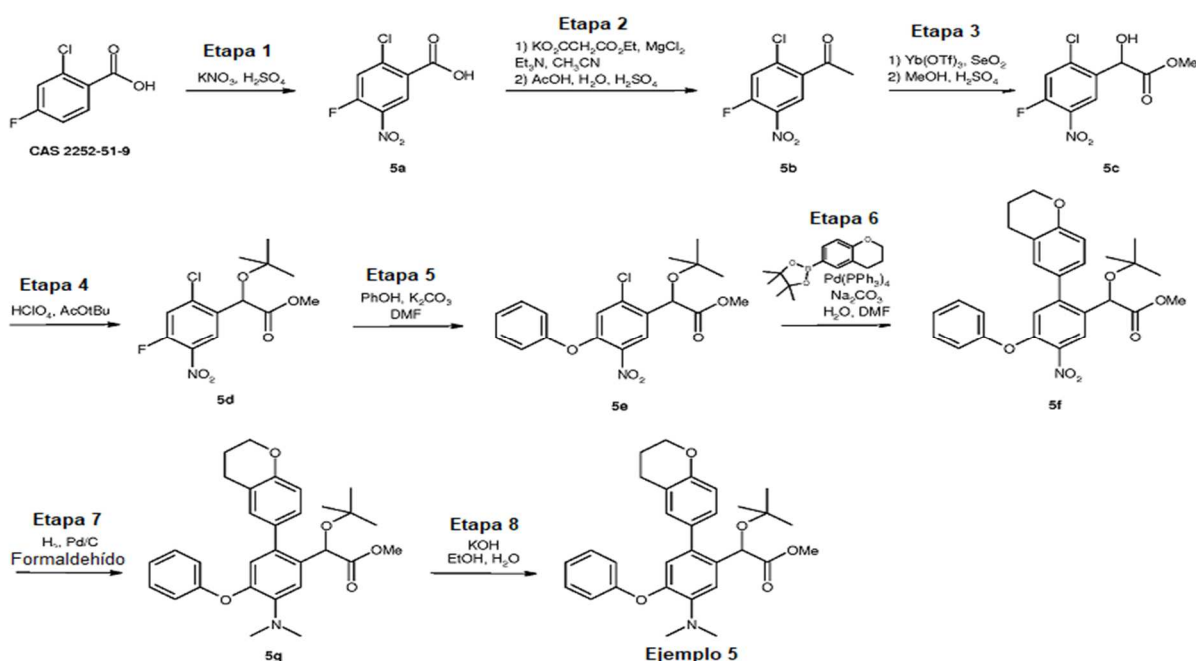
[0086] Una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(4-terc-butil-2-metilquinolin-3-il)acetato de etilo (**4e**) (11 mg, 0,031 mmol) e hidróxido de potasio (34,5 mg, 0,62 mmol) en una mezcla de agua (0,6 ml) y etanol (0,2 ml) se agitó a 85°C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y diclorometano. La capa acuosa se acidificó con una solución de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con diclorometano tres veces. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a sequedad para proporcionar el ácido deseado (**ejemplo 4**) como un polvo de color amarillo (5 mg, 0,015 mmol, 50%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,87 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 2,21 (s, 3H), 5,28 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,05 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H).

MS m/z [M+H]<sup>+</sup> 330.

**Ejemplo 5: Síntesis de ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-(dimetilamino)-4-fenoxifenil] acético**

[0087]



**Etapa 1:** Preparación del intermedio ácido 2-cloro-4-fluoro-5-nitrobenzoico (**5a**)

[0088] A una suspensión de ácido 2-cloro-4-fluorobenzoico (2,0 g, 11,46 mmol) en ácido sulfúrico (8 ml) se añadió nitrato de potasio (1,27 g, 12,6 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y a continuación se añadió a hielo (150 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas y se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó a presión reducida sobre pentóxido de fósforo para proporcionar ácido 2-cloro-4-fluoro-5-nitrobenzoico (**5a**) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,03 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H). MS m/z ([MH]<sup>+</sup>) 218, 220, ([2M-H]<sup>-</sup>) 437.

**Etapa 2:** Preparación del intermedio 1-(2-cloro-4-fluoro-5-nitrofenil)etan-1-ona (**5b**)

[0089] Una suspensión de ácido 2-cloro-4-fluoro-5-nitrobenzoico (**5a**) (1,61 g, 7,33 mmol) en cloruro de tionilo (10 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró a vacío. Se añadió tolueno (2 x 10 ml) y la mezcla se concentró de nuevo para proporcionar el cloruro de acilo. A una suspensión de malonato de etilo y potasio (2,62 g, 15,4 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0°C se añadieron sucesivamente trietilamina (3,3 ml, 23,8 mmol) y cloruro de magnesio (1,61 g, 16,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas y se volvió a enfriar antes de añadir gota a gota una solución de cloruro de acilo en acetonitrilo (6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se enfrió a 0°C y se añadió una solución acuosa al 13% de ácido clorhídrico (10 ml). Se separaron las capas. La capa orgánica se concentró a vacío para eliminar el acetonitrilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Los extractos de las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. A continuación, el residuo se sometió a reflujo en una mezcla de ácido acético (12 ml), agua (7,5 ml) y ácido sulfúrico (1,5 ml) durante 6 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró a vacío para eliminar el ácido acético. El residuo se vertió en agua con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml), una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad para proporcionar 1-(2-cloro-4-fluoro-5-nitrofenil)etan-1-ona (**5b**) (1,11 g, 5,1 mmol, 70%) como un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,70 (s, 3H), 7,43 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H).

**Etapa 3:** Preparación del intermedio 2-(2-cloro-4-fluoro-5-nitrofenil)-2-hidroxiacetato de metilo (**5c**)

[0090] Una mezcla de 1-(2-cloro-4-fluoro-5-nitrofenil)etan-1-ona (**5b**) (301 mg, 1,38 mmol), dióxido de selenio (307 mg, 2,77 mmol) y trifluorometanosulfonato de iterbio (III) (86 mg, 0,14 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1,4 ml) se agitó a 90°C durante 24 horas. Se añadieron de nuevo dióxido de selenio (307 mg, 2,77 mmol) y trifluorometanosulfonato de iterbio (III) (86 mg, 0,14 mmol) y la mezcla se agitó a 90°C durante 24 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró sobre Celite®. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en NaOH 0,25 M (15 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 10 ml). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 1 y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se sometió a reflujo en metanol (10 ml) en presencia de dos gotas de ácido sulfúrico durante 3 horas. La mezcla se concentró a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 80/20) para proporcionar 2-(2-cloro-4-fluoro-5-nitrofenil)-2-hidroxiacetato de metilo (**5c**) (154 mg, 0,58 mmol, 42%) como un aceite amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,70 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 5,56 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

**Etapa 4:** Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-nitrofenil)acetato de metilo (**5d**)

[0091] A una solución de 2-(2-cloro-4-fluoro-5-nitrofenil)-2-hidroxiacetato de metilo (**5c**) (154 mg, 0,58 mmol) en acetato de terc-butilo (10 ml) a -20°C se añadió ácido perclórico (1,4 ml). La mezcla se agitó a -20°C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 1 hora antes de verterse en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml). Se añadió agua (60 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 90/10) para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-nitrofenil)acetato de metilo (**5d**) (59 mg, 0,18 mmol, 31%) como un aceite amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,25 (s, 9H), 3,72 (s, 3H), 5,41 (s, 1H), 7,33 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H).

**Etapa 5:** Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-(2-cloro-5-nitro-4-fenoxifenil)acetato de metilo (**5e**)

[0092] A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-nitrofenil)acetato de metilo (**5d**) (58 mg, 0,18 mmol) en N, N-dimetilformamida anhidra (2 ml) se añadieron sucesivamente fenol (18 mg, 0,19 mmol) y carbonato de potasio (28 mg, 0,2 mmol). La mezcla se calentó a 75°C durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). La capa orgánica se lavó con una solución



acuosa de hidróxido de sodio 2 M (10 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-(2-cloro-5-nitro-4-fenoxifenil)acetato de metilo (69 mg, 0,175 mmol, 97%) como un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,25 (s, 9H), 3,73 (s, 3H), 5,39 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,09 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,23-7,27 (m, 1H), 7,43 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 8,27 (s, 1H).

**Etapa 6:** Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-nitro-4-fenoxifenil]acetato de metilo (**5f**)

[0093] Una mezcla de 2-(terc-butoxi)-2-(2-cloro-5-nitro-4-fenoxifenil)acetato de metilo (**5e**) (69 mg, 0,175 mmol), carbonato de sodio (74 mg, 0,7 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)cromano (68 mg, 0,26 mmol) y tetrakis (trifenilfosfina) de paladio (10 mg, 0,08 mmol) en N, N-dimetilformamida desgasificada (1,5 ml) y agua (0,5 ml) se calentó a 100°C durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 5 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 90/10) para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-nitro-4-fenoxifenil]acetato de metilo (**5f**) (29 mg, 0,059 mmol, 33%) como un aceite amarillo.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,03 (s, 9H), 1,99-2,07 (m, 2H), 2,76-2,81 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,20-4,24 (m, 2H), 5,12 (s, 1H), 6,81-6,84 (m, 2H), 6,95 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,00 (dd,  $J = 2,0$  8,2 Hz, 1H), 7,06-7,09 (m, 2H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,33-7,38 (m, 2H), 8,30 (s, 1H).

**Etapa 7:** Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-(dimetilamino)-4-fenoxifenil]acetato de metilo (**5g**)

[0094] Una mezcla de 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-nitro-4-fenoxifenil]acetato de metilo (**5f**) (29 mg, 0,059 mmol), formaldehído acuoso al 37% (0,10 ml, 1,36 mmol) y paladio sobre carbón (10 mg) en metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de Celite® (lavado con metanol) y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 90/10) para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-(dimetilamino)-4-fenoxifenil]acetato de metilo (**5g**) (17 mg, 0,034 mmol, 58%) como un aceite incoloro.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,01 (s, 9H), 1,97-2,04 (m, 2H), 2,75-2,80 (m, 2H), 2,86 (s, 6H), 3,72 (s, 3H), 4,18-4,22 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,78 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,79-7,06 (m, 5H), 7,24-7,31 (m, 3H).

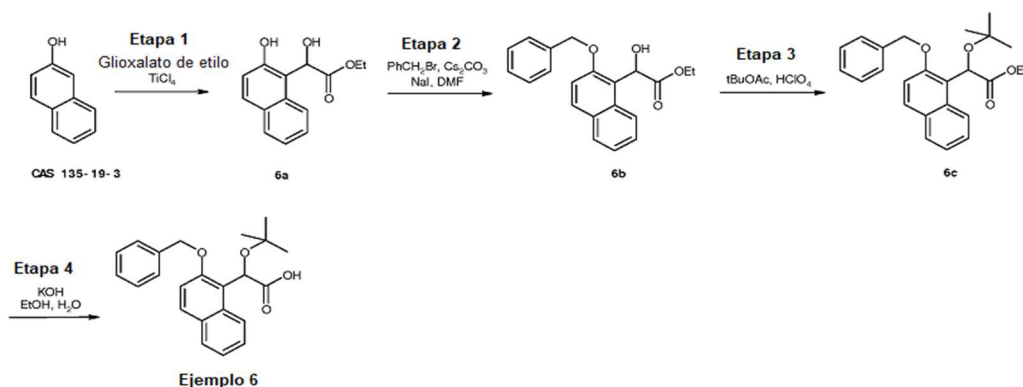
**Etapa 8:** Preparación de ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-(dimetilamino)-4-fenoxifenil]acético (Ejemplo 5)

[0095] Una mezcla de 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-(dimetilamino)-4-fenoxifenil]acetato de metilo (**5g**) (17 mg, 0,034 mmol) e hidróxido de potasio (12 mg, 0,21 mmol) en una mezcla de etanol (3 ml) y agua (1 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se concentró a vacío. Se añadió agua (5 ml) al residuo y se realizó una extracción con éter dietílico (2 x 5 ml). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 5 y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se trituró en pentano y se evaporó a sequedad para proporcionar ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-5-(dimetilamino)-4-fenoxifenil]acético (**ejemplo 5**) (15 mg, 0,031 mmol, 93%) como un sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,00 (s, 9H), 1,99-2,05 (m, 2H), 2,76-2,81 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 4,20 (t,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 5,21 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,78 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,99-7,06 (m, 4H), 7,16-7,18 (m, 2H), 7,26-7,31 (m, 2H). MS m/z ([MH]<sup>-</sup>) 474.

### Ejemplo 6: Síntesis de 2-[2-(benciloxi)naftalen-1-il]-2-(terc-butoxi)acético

[0096]



**Etapa 1:** Preparación del intermedio 2-hidroxi-2-(2-hidroxi-naftalen-1-il)acetato de etilo (**6a**)

[0097] Se añadió cloruro de titanio (0,4 ml, 3,64 mmol) gota a gota a una solución de 2-naftol (500 mg, 3,47 mmol) y glicolato de etilo al 50% en tolueno (1,0 ml, 5,2 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y se vertió en agua con hielo (50 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 60/40) para proporcionar 2-hidroxi-2-(2-hidroxi-naftalen-1-il)acetato de etilo (**6a**) (0,84 g, 3,41 mmol, 98 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,13 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 3,69 (s ancho, 1H), 4,12 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 6,16 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (dt, *J* = 0,8, 7,9 Hz, 1H), 7,50 (dt, *J* = 1,3, 6,9 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,9 (s ancho, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H).  
MS m/z ([MH]<sup>-</sup>) 245.

**Etapa 2:** Preparación del intermedio 2-hidroxi-2-[2-(benciloxi)naftalen-1-il]acetato de etilo (**6b**)

[0098] A una solución de 2-hidroxi-2-(2-hidroxi-naftalen-1-il)acetato de etilo (**6a**) (0,73 g, 2,96 mmol) en N, N-dimetilformamida anhidra (10 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno se añadieron sucesivamente bromuro de bencilo (1,1 ml, 8,9 mmol), carbonato de cesio (1,93 g, 5,93 mmol) y yoduro de sodio (0,44 g, 2,96 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se vertió en agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 90/10 a continuación 80/20) para proporcionar un sólido que se trituró en ciclohexano y se filtró para proporcionar 2-hidroxi-2-[2-(benciloxi)naftalen-1-il]acetato de etilo (**6b**) (0,70 g, 2,08 mmol, 70%) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,11 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 3,68 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,6-4,20 (m, 2H), 5,22 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 5,28 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,33-7,54 (m, 7H), 7,78-7,84 (m, 2H), 8,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H).  
MS m/z ([M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>) 319.

**Etapa 3:** Preparación del intermedio 2-[2-(benciloxi)naftalen-1-il]-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (**6c**)

[0099] A una solución de 2-hidroxi-2-[2-(benciloxi)naftalen-1-il]acetato de etilo (**6b**) (0,70 g, 2,08 mmol) en acetato de terc-butilo (34 ml) a -20°C se añadió ácido perclórico (4,5 ml). La mezcla se agitó a -20°C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de vertirse en una solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml). Se añadió agua (150 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 90/10) para proporcionar 2-[2-(benciloxi)naftalen-1-il]-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (**6c**) (0,39 g, 0,99 mmol, 48%) como un aceite amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,07 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,20 (s, 9H), 4,00-4,18 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,27 (s, 1H), 7,25-7,52 (m, 7H), 7,72-7,76 (m, 2H), 8,44 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H).  
MS m/z ([M+Na]<sup>+</sup>) 415.  
MS m/z ([MH]<sup>-</sup>) 391.

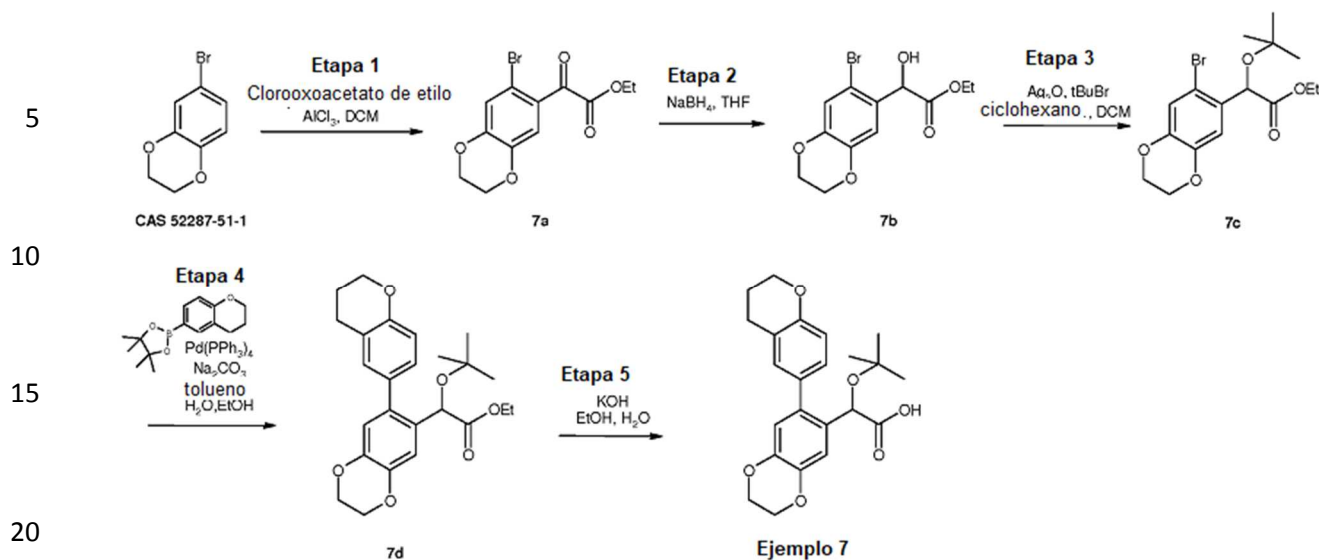
**Etapa 4:** Preparación de ácido 2-[2-(benciloxi)naftalen-1-il]-2-(terc-butoxi)acético (Ejemplo 6)

[0100] Una mezcla de 2-[2-(benciloxi)naftalen-1-il]-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (**6c**) (50 mg, 0,13 mmol) e hidróxido de potasio (29 mg, 0,51 mmol) en una mezcla de etanol (3 ml) y agua (1 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se concentró a vacío. Se añadió agua (5 ml) al residuo y se realizó una extracción con éter dietílico (2 x 5 ml). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 1 y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se trituró en pentano y se evaporó a sequedad para proporcionar ácido 2-[2-(benciloxi)naftalen-1-il]-2-(terc-butoxi)acético (**ejemplo 6**) (30 mg, 0,082 mmol, 65%) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20 (s, 9H), 5,26 (d, *J* = 11,9, 1H), 5,30 (d, *J* = 11,9, 1H), 6,24 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,34-7,50 (m, 7H), 7,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H).  
MS m/z ([MH]<sup>-</sup>) 363.

**Ejemplo 7: Síntesis de ácido 2-(terc-butoxi)-2-[7-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]acético**

[0101]



**Etapa 1:** Preparación del intermedio 2-(7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-oxoacetato de etilo (**7a**)

25 **[0102]** Se añadió cloruro de aluminio (0,49 g, 3,7 mmol) a una solución de 6-bromo-1,4-benzodioxano (0,50 g, 2,3 mmol) y cloroacetato de etilo (0,35 g, 2,5 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) previamente enfriada con un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se vertió en agua con hielo. La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml) y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a sequedad para proporcionar 2-(7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-oxoacetato de etilo (**7a**) (0,71 g, 2,3 mmol, 97%) como un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional.

30  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,40 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 4,25-4,34 (m, 4H), 4,40 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,33 (s, 1H).

35 **Etapa 2:** Preparación del intermedio 2-(7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-hidroxiacetato de etilo (**7b**)

**[0103]** Una solución de 2-(7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-oxoacetato (**7a**) (0,60 g, 1,9 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se enfrió a  $-10^\circ\text{C}$  y se añadió borohidruro de sodio (0,22 g, 5,7 mmol) en porciones en atmósfera de nitrógeno. Después de 30 minutos de agitación, se añadieron unas pocas gotas de solución de ácido clorhídrico 1 N y el precipitado resultante se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a sequedad para proporcionar 2-(7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-hidroxiacetato de etilo (**7b**) (0,61 g, 1,9 mmol, 100%) que se usó sin purificación adicional.

40  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,24 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 4.15 hasta 4.30 (m, 6H), 5,41 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,08 (s, 1H).

45 **Etapa 3:** Preparación del intermedio 2-(7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (**7c**)

**[0104]** Se añadieron sucesivamente óxido de plata (0,22 g, 0,94 mmol) y bromuro de terc-butilo (0,26 g, 1,90 mmol) a una solución de 2-(7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-hidroxiacetato de etilo (**7b**) (0,10 g, 0,31 mmol) en una mezcla de ciclohexano (2 ml) y diclorometano (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas con adición de un equivalente de óxido de plata y bromuro de terc-butilo a  $t = 16\text{h}/21\text{h}/24\text{h}$ . Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró sobre Celite® y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 80/20) para proporcionar 2-(7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (**7c**) (85 mg, 0,23 mmol, 73%).

50  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,20-1,25 (m, 12H), 4,08-4,18 (m, 2H), 4,23 (s, 4H), 5,31 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,17 (s, 1H).

55 **Etapa 4:** Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[7-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]acetato de etilo (**7d**)

60 **[0105]** A una solución de 2-(7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-(terc-butoxi)acetato de etilo (**7c**) (85 mg, 0,23 mmol) en una mezcla de etanol (0,6 ml), tolueno (1,26 ml) y agua (0,5 ml) se añadieron carbonato de sodio (96 mg, 0,91 mmol) y 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)cromano (106 mg, 0,41 mmol). Después de 5 minutos de burbujeo de nitrógeno, se añadió tetrakis (trifenilfosfina) de paladio (13 mg, 0,01 mmol) y la mezcla se calentó a  $95^\circ\text{C}$  durante la noche. La mezcla se enfrió después a temperatura ambiente y se añadió agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con tolueno (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de

65

bicarbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 80/20) para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-[7-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]acetato de etilo (**7d**) (52 mg, 0,12 mmol, 53%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,99 (s, 9H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,99-2,08 (m, 2H), 2,76-2,84 (m, 2H), 4,07-4,17 (m, 4H), 4,26 (s, 4H), 5,05 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,04-7,10 (m, 2H), 7,18 (s, 1H).

**Etapa 5:** Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[7-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]acético (Ejemplo 7)

**[0106]** Una solución de 2-(terc-butoxi)-2-[7-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]acetato (**7d**) (50 mg, 0,12 mmol) e hidróxido de potasio (57 mg, 0,47 mmol) en una mezcla de etanol (2 ml) y agua (6 ml) se calentó a reflujo durante 60 minutos. La mezcla se concentró a vacío. Se añadió agua (10 ml) al residuo y la solución se extrajo con éter dietílico (10 ml). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 2 y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad para proporcionar ácido 2-(terc-butoxi)-2-[7-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]acético (ejemplo 7) (33 mg, 0,08 mmol, 69%) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,99 (s, 9H), 1,99-2,07 (m, 2H), 2,79-2,85 (m, 2H), 4,21-4,25 (m, 2H), 4,27 (s, 4H), 5,13 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,15-7,23 (m, 2H).

Actividad antiviral

**[0107]** La actividad antiviral, particularmente contra el VIH, de los compuestos según la presente invención se evalúa mediante el protocolo descrito a continuación.

Preparación de solución madre de virus de la cepa NL4-3 de VIH-1 (Adachi et al, J Virol, 1986, 59 (2): 284-91).

**[0108]** El virus se preparó, tal como se describe en López et al (López et al, Proc Natl Acad Sci USA., 2006, 103 (40): 14947-52, mediante la transfección de 2 x 10<sup>6</sup> células 293T (CRL-1573, ATCC) con las modificaciones siguientes: se mezclaron 6 µg del clon molecular de ADN proviral NL4-3 con reactivo de transfección Fugene 6 de Roche y se utilizó según las instrucciones del fabricante. Cuarenta y ocho horas después, se recogieron los sobrenadantes de células transfectadas, se filtraron a través de filtros de tamaño de poro de 0,45 µm, se cuantificó la cantidad de antígeno p24 de VIH-1 utilizando un ensayo mAb de antígeno de VIH Innotest (Ingen) según las instrucciones del fabricante, y se utilizaron en los experimentos de infección.

Preparación de los compuestos:

**[0109]** Se prepararon diluciones en serie de los compuestos a ensayar en medio RPMI completo a partir de soluciones madre en DMSO 10 mM y se distribuyeron en un volumen de 20 µl en placas de cultivo tisular de 96 pocillos Falcon 353072 Microtest™, con el fin de obtener una concentración final del 0,5% en DMSO en cada pocillo, después de la adición de las células infectadas. Los pocillos de control contenían también concentración final del 0,5% en DMSO, pero no el compuesto.

Infección de células:

**[0110]** Se contaron células MT4 (del NIH AIDS Research and Reference Reagent Program) en medio completo RPMI (10X10<sup>6</sup> células por pocillo en Falcon 353047 Multiwell™ de 24 pocillos) y se infectaron durante 2 horas a 37°C, a una multiplicidad de infección (moi) de 0,001. A continuación, las células se centrifugaron 3 min a 3000 rpm y se lavaron dos veces en 1 ml de PBS para eliminar los virus que no han entrado en las células. Las células infectadas se resuspendieron en RPMI completo a 1,25x10<sup>6</sup> células/ml y se distribuyeron 80 µl de células infectadas en cada pocillo que contenía los compuestos a ensayar o los pocillos de control. Las placas se incubaron a continuación a 37°C durante 5 días.

**[0111]** Ensayo utilizado para medir la inhibición de la replicación del VIH por los compuestos (de acuerdo con Gregg S. Jones et al, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2009, 53 (3): 1194-1203).

**[0112]** Después de 5 días de incubación, se añadieron 100 µl de reactivo CellTiter-Glo (Promega Biosciences, Inc., Madison WI, EE.UU.) a cada pocillo. La lisis celular se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 10 min, se transfirieron 200 µl de los lisados en Packard Optiplat de 96 pocillos, y se leyó la luminiscencia en BMG Pherastar.

Citotoxicidad

**[0113]** Para determinar la citotoxicidad de los compuestos según la presente invención, se incubaron con células no infectadas durante 5 días en las mismas condiciones que las descritas anteriormente para las células infectadas, y se midió el efecto citopático mediante la adición del reactivo CellTiter-Glo, tal como se indicó anteriormente.

**[0114]** La EC50 o concentración efectiva 50, es la concentración de compuesto que conduce al 50% de citoprotección en un ensayo de viabilidad Cell-Titer-Glo® basado en células MT4 infectadas con el virus NL4.3.

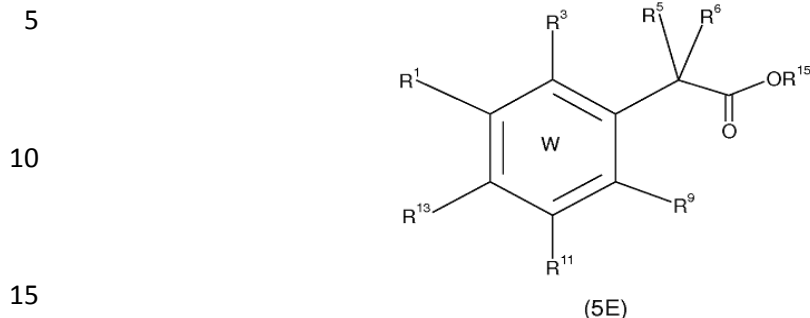
La CC50 o concentración citotóxica, es la concentración de compuesto que conduce a una reducción del 50% de la viabilidad celular en un ensayo de viabilidad Cell-Titer-Glo® basado en células MT4 no infectadas.

5

<b>ejemplos</b>	<b>EC50 (µM)</b>	<b>CC50 (µM)</b>
2	0,88	> 50
3	2,0	> 50

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto según la formula (5E)



en la que:

20 · R<sup>1</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>13</sup> representan independientemente hidrógeno, -CN, -OH, -O-cicloalquilo, -O-cicloalquenilo, -O-cicloalquinilo, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>15</sup>-cicloalquilo, -NR<sup>15</sup>-cicloalquenilo, -NR<sup>15</sup>-cicloalquinilo, -S-cicloalquilo, -S-cicloalquenilo, -S-cicloalquinilo, -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, -O-arilo, -NR<sup>15</sup>-arilo, -S-arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heterociclo, -O-heterociclo, -NR<sup>15</sup>-heterociclo, -S-heterociclo, heterocicliil-alquilo, heterocicliil-alquenilo, heterocicliil-alquinilo, heterocicliil-heteroalquilo, heterocicliil-heteroalquenilo, heterocicliil-heteroalquinilo, no sustituidos o sustituidos por al menos un T<sup>1</sup>,

25 en los que un átomo de carbono o un heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heterociclo, heterocicliil-alquilo, heterocicliil-alquenilo, heterocicliil-alquinilo, heterocicliil-heteroalquilo, heterocicliil-heteroalquenilo, heterocicliil-heteroalquinilo se puede oxidar para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)<sub>2</sub>,

30 y en los que el grupo arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heterociclo, heterocicliil-alquilo, heterocicliil-alquenilo, heterocicliil-alquinilo, heterocicliil-heteroalquilo, heterocicliil-heteroalquenilo o heterocicliil-heteroalquinilo puede condensarse con al menos un ciclo adicional;

35 y en los que el grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heterocicliil-alquilo, heterocicliil-alquenilo, heterocicliil-alquinilo puede incluir uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en el resto alquilo, alquenilo, alquinilo;

40 · R<sup>3</sup> representa arilo no sustituido o sustituido por al menos un T<sup>1</sup>,  
y en el que el arilo puede estar fusionado con al menos un ciclo adicional,

· R<sup>5</sup> es -OtBu;

· R<sup>6</sup> es hidrógeno,

· R<sup>15</sup> representa hidrógeno

45 · T<sup>1</sup> representa hidrógeno, halógeno, -OT<sup>3</sup>, -OCF<sub>3</sub>, =O, -ST<sup>3</sup>, =S, -S(O)T<sup>4</sup>, -S(O)<sub>2</sub>T<sup>4</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NT<sup>5</sup>T<sup>6</sup>, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, -NT<sup>5</sup>T<sup>6</sup>, -NT<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>T<sup>4</sup>, CN, -NT<sup>3</sup>C(O)T<sup>4</sup>, -NT<sup>3</sup>C(O)NT<sup>5</sup>T<sup>6</sup>, -C(O)OT<sup>3</sup>, -C(O)NT<sup>5</sup>T<sup>6</sup>, -C(O)T<sup>4</sup>, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heterociclo, heterocicliil-alquilo, heterocicliil-alquenilo, heterocicliil-alquinilo, heterocicliil-heteroalquilo, heterocicliil-heteroalquenilo, heterocicliil-heteroalquinilo,

50 en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heterociclo, heterocicliil-alquilo, heterocicliil-alquenilo, heterocicliil-alquinilo, heterocicliil-heteroalquilo, heterocicliil-heteroalquenilo, heterocicliil-heteroalquinilo puede estar sustituido con uno o más T<sup>7</sup>,

55 en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenilo, arilheteroalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, heterociclo, heterocicliil-alquilo, heterocicliil-alquenilo, heterocicliil-alquinilo, heterocicliil-heteroalquilo, heterocicliil-heteroalquenilo, heterocicliil-heteroalquinilo se puede oxidar para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)<sub>2</sub>;

60 · T<sup>3</sup> representa hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heterociclo, en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heterociclo puede estar sustituido o no sustituido con uno o más de -OH, =O, halógeno, -SH, =S, -CF<sub>3</sub>, -O-alquilo, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>,

65 y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heterociclo se puede oxidar para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)<sub>2</sub>;

· T<sup>4</sup> representa -OH, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heterociclo, en los que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heterociclo, puede

estar sustituido o no sustituido con uno o más de -OH, =O, halógeno, -SH, =S, -CF<sub>3</sub>, -O-alquilo, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>, y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, arilo, heterociclo se puede oxidar para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)<sub>2</sub>;

5 · T<sup>5</sup> o T<sup>6</sup> representan independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, arilo, heterociclo

en los que dicho alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, arilo, heterociclo, puede estar sustituido o no sustituido con uno o más de -OH, =O, halógeno, -SH, =S, -CF<sub>3</sub>, -O-alquilo, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>,

10 y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, arilo, heterociclo se puede oxidar para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)<sub>2</sub>;

o T<sup>5</sup> o T<sup>6</sup> se pueden tomar juntos para formar un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido con un alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, -OH, halógeno, -SH, -CF<sub>3</sub>, -O-alquilo, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH<sub>2</sub> o -C(O)NH<sub>2</sub>;

15 · T<sup>7</sup> representa un alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, -OH, =O, halógeno, -SH, =S, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>.

2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que,

20 · R<sup>1</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>13</sup> representan independientemente hidrógeno, -CN, -OH, -O-cicloalquilo, -O-cicloalqueno, -O-cicloalquino, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>15</sup>-cicloalquilo, -NR<sup>15</sup>-cicloalqueno, -NR<sup>15</sup>-cicloalquino, -S-cicloalquilo, -S-cicloalqueno, -S-cicloalquino, -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, arilo, -O-arilo, -NR<sup>15</sup>-arilo, -S-arilo, arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, arilheteroalquilo, arilheteroalqueno, arilheteroalquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, heterociclo, -O-heterociclo, -NR<sup>15</sup>-heterociclo, -S-heterociclo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, heterocicloalquino, no sustituidos o sustituidos por al menos un T<sup>1</sup>,

25 en los que un átomo de carbono o un heteroátomo de dicho alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, arilo, arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, arilheteroalquilo, arilheteroalqueno, arilheteroalquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, heterociclo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, heterocicloalquino se puede oxidar para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)<sub>2</sub>, y en los que el grupo arilo, arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, arilheteroalquilo, arilheteroalqueno, arilheteroalquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, heterociclo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, heterocicloalquino o heterocicloalquino puede condensarse con al menos un ciclo adicional;

30 y en los que el grupo alquilo, alqueno, alquino, arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, heterocicloalquino puede incluir uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en el resto alquilo, alqueno, alquino;

35 · R<sup>9</sup> representa hidrógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, halógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno no sustituidos o sustituidos por al menos un T<sup>1</sup>,

40 en los que un átomo de carbono o un heteroátomo de dicho alquilo, alqueno se puede oxidar para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)<sub>2</sub>,

y en los que el grupo alquilo, alqueno puede incluir uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en el resto alquilo, alqueno;

45 · T<sup>1</sup> representa hidrógeno, halógeno, -OT<sup>3</sup>, -OCF<sub>3</sub>, =O, -ST<sup>3</sup>, =S, -S(O)T<sup>4</sup>, -S(O)<sub>2</sub>T<sup>4</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NT<sup>5</sup>T<sup>6</sup>, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, -NT<sup>5</sup>T<sup>6</sup>, -NT<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>T<sup>4</sup>, CN, -NT<sup>3</sup>C(O)T<sup>4</sup>, -NT<sup>3</sup>C(O)NT<sup>5</sup>T<sup>6</sup>, -C(O)OT<sup>3</sup>, -C(O)NT<sup>5</sup>T<sup>6</sup>, -C(O)T<sup>4</sup>, alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, arilo, arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, arilheteroalquilo, arilheteroalqueno, arilheteroalquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, heterociclo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, heterocicloalquino, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, heterocicloalquino,

50 en los que dicho alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, arilo, arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, arilheteroalquilo, arilheteroalqueno, arilheteroalquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, heterociclo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, heterocicloalquino, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, heterocicloalquino puede estar sustituido con uno o más T<sup>7</sup>,

55 en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, arilo, arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, arilheteroalquilo, arilheteroalqueno, arilheteroalquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, heterociclo, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, heterocicloalquino, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, heterocicloalquino se puede oxidar para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)<sub>2</sub>;

60 · T<sup>3</sup> representa hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, arilo, heterociclo, en los que dicho alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, arilo, heterociclo puede estar sustituido o no sustituido con uno o más de -OH, =O, halógeno, -SH, =S, -CF<sub>3</sub>, -O-alquilo, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>,

y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, arilo, heterociclo se puede oxidar para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)<sub>2</sub>;

65 · T<sup>4</sup> representa -OH, alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, arilo, heterociclo, en los que dicho alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, arilo, heterociclo, puede

- estar sustituido o no sustituido con uno o más de -OH, =O, halógeno, -SH, =S, -CF<sub>3</sub>, -O-alquilo, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>,  
y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenoilo, alquinoilo, heteroalquilo, heteroalquenoilo, heteroalquinoilo, arilo, heterociclo se puede oxidar para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)<sub>2</sub>;
- 5 · T<sup>5</sup> o T<sup>6</sup> representan independientemente hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, heteroalquilo, heteroalquenoilo, heteroalquinoilo, arilo, heterociclo  
en los que dicho alquilo, alquenoilo, alquinoilo, heteroalquilo, heteroalquenoilo, heteroalquinoilo, arilo, heterociclo, puede estar sustituido o no sustituido con uno o más de -OH, =O, halógeno, -SH, =S, -CF<sub>3</sub>, -O-alquilo, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>,
- 10 y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenoilo, alquinoilo, heteroalquilo, heteroalquenoilo, heteroalquinoilo, arilo, heterociclo se puede oxidar para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)<sub>2</sub>;  
o T<sup>5</sup> o T<sup>6</sup> se pueden tomar juntos para formar un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido con un alquilo, alquenoilo, alquinoilo, heteroalquilo, heteroalquenoilo, heteroalquinoilo, -OH, halógeno, -SH, -CF<sub>3</sub>, -O-alquilo, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH<sub>2</sub> o -C(O)NH<sub>2</sub>;
- 15 · T<sup>7</sup> representa un alquilo, alquenoilo, alquinoilo, heteroalquilo, heteroalquenoilo, heteroalquinoilo, -OH, =O, halógeno, -SH, =S, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>.
3. Compuesto, según la reivindicación 1 ó 2, en el que,  
· R<sup>1</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>13</sup> representan independientemente hidrógeno, -O-cicloalquilo, -O-cicloalquenoilo, -NH<sub>2</sub>, -NR<sup>15</sup>-cicloalquilo, -NR<sup>15</sup>-cicloalquenoilo, -S-cicloalquilo, -S-cicloalquenoilo, -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -NHCONH<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, halógeno, alquilo, alquenoilo, heteroalquilo, heteroalquenoilo, arilo, -O-arilo, -NR<sup>15</sup>-arilo, -S-arilo, arilalquilo, arilalquenoilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenoilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterociclo, -O-heterociclo, -NR<sup>15</sup>-heterociclo, -S-heterociclo, heterocicloil-alquilo, heterocicloil-alquenoilo, heterocicloil-heteroalquilo, heterocicloil-heteroalquenoilo no sustituidos o sustituidos por al menos un T<sup>1</sup>,
- 20 en los que un átomo de carbono o un heteroátomo de dicho alquilo, alquenoilo, heteroalquilo, heteroalquenoilo, arilo, arilalquilo, arilalquenoilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenoilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterociclo, heterocicloil-alquilo, heterocicloil-alquenoilo, heterocicloil-heteroalquilo, heterocicloil-heteroalquenoilo se puede oxidar para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)<sub>2</sub>,  
y en los que el grupo arilo, arilalquilo, arilalquenoilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenoilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterociclo, heterocicloil-alquilo, heterocicloil-alquenoilo, heterocicloil-heteroalquilo o heterocicloil-heteroalquenoilo puede condensarse con al menos un ciclo adicional;
- 25 y en los que el grupo alquilo, alquenoilo, arilalquilo, arilalquenoilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterocicloil-alquilo, heterocicloil-alquenoilo puede incluir uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en el resto alquilo, alquenoilo;
- 30 · R<sup>9</sup> representa hidrógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, halógeno, alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo no sustituidos o sustituidos por al menos un T<sup>1</sup>,  
en los que un átomo de carbono o un heteroátomo de dicho alquilo, alquenoilo se puede oxidar para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)<sub>2</sub>,  
y en los que el grupo alquilo, alquenoilo puede incluir uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N, en el resto alquilo, alquenoilo;
- 35 · T<sup>1</sup> representa hidrógeno, halógeno, -OT<sup>3</sup>, -OCF<sub>3</sub>, =O, -ST<sup>3</sup>, =S, -S(O)T<sup>4</sup>, -S(O)<sub>2</sub>T<sup>4</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NT<sup>5</sup>T<sup>6</sup>, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, -NT<sup>5</sup>T<sup>6</sup>, -NT<sup>3</sup>S(O)<sub>2</sub>T<sup>4</sup>, CN, -NT<sup>3</sup>C(O)T<sup>4</sup>, -NT<sup>3</sup>C(O)NT<sup>5</sup>T<sup>6</sup>, -C(O)OT<sup>3</sup>, -C(O)NT<sup>5</sup>T<sup>6</sup>, -C(O)T<sup>4</sup>, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, heteroalquilo, heteroalquenoilo, heteroalquinoilo, arilo, arilalquilo, arilalquenoilo, arilalquinoilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenoilo, arilheteroalquinoilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, cicloalquinoilo, heterociclo, heterocicloil-alquilo, heterocicloil-alquenoilo, heterocicloil-alquinoilo, heterocicloil-heteroalquilo, heterocicloil-heteroalquenoilo, heterocicloil-heteroalquinoilo,
- 40 en los que dicho alquilo, alquenoilo, alquinoilo, heteroalquilo, heteroalquenoilo, heteroalquinoilo, arilo, arilalquilo, arilalquenoilo, arilalquinoilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenoilo, arilheteroalquinoilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, cicloalquinoilo, heterociclo, heterocicloil-alquilo, heterocicloil-alquenoilo, heterocicloil-alquinoilo, heterocicloil-heteroalquilo, heterocicloil-heteroalquenoilo, heterocicloil-heteroalquinoilo puede estar sustituido con uno o más T<sup>7</sup>,
- 45 en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenoilo, alquinoilo, heteroalquilo, heteroalquenoilo, heteroalquinoilo, arilo, arilalquilo, arilalquenoilo, arilalquinoilo, arilheteroalquilo, arilheteroalquenoilo, arilheteroalquinoilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, cicloalquinoilo, heterociclo, heterocicloil-alquilo, heterocicloil-alquenoilo, heterocicloil-alquinoilo, heterocicloil-heteroalquilo, heterocicloil-heteroalquenoilo, heterocicloil-heteroalquinoilo se puede oxidar para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)<sub>2</sub>;
- 50 · T<sup>3</sup> representa hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, heteroalquilo, heteroalquenoilo, heteroalquinoilo, arilo, heterociclo, en los que dicho alquilo, alquenoilo, alquinoilo, heteroalquilo, heteroalquenoilo, heteroalquinoilo, arilo, heterociclo puede estar sustituido o no sustituido con uno o más de -OH, =O, halógeno, -SH, =S, -CF<sub>3</sub>, -O-alquilo, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>, y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenoilo, alquinoilo, heteroalquilo, heteroalquenoilo, heteroalquinoilo, arilo, heterociclo se puede oxidar para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)<sub>2</sub>;
- 55 · T<sup>4</sup> representa -OH, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, heteroalquilo, heteroalquenoilo, heteroalquinoilo, arilo, heterociclo, en los que dicho alquilo, alquenoilo, alquinoilo, heteroalquilo, heteroalquenoilo, heteroalquinoilo, arilo, heterociclo, puede estar sustituido o no sustituido con uno o más de -OH, =O, halógeno, -SH, =S, -CF<sub>3</sub>, -O-alquilo, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>,
- 60 y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenoilo, alquinoilo, heteroalquilo, heteroalquenoilo, heteroalquinoilo, arilo, heterociclo se puede oxidar para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)<sub>2</sub>;
- 65 y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenoilo, alquinoilo, heteroalquilo, heteroalquenoilo, heteroalquinoilo, arilo, heterociclo se puede oxidar para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)<sub>2</sub>;



- T<sup>5</sup> o T<sup>6</sup> representan independientemente hidrógeno, alquilo, alquenido, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenido, heteroalquinilo, arilo, heterociclo en los que dicho alquilo, alquenido, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenido, heteroalquinilo, arilo, heterociclo, puede estar sustituido o no sustituido con uno o más de -OH, =O, halógeno, -SH, =S, -CF<sub>3</sub>, -O-alquilo, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>,  
 5 y en los que un átomo de carbono o heteroátomo de dicho alquilo, alquenido, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenido, heteroalquinilo, arilo, heterociclo se puede oxidar para formar un C=O, C=S, N=O, N=S, S=O o S(O)<sub>2</sub>;  
 o T<sup>5</sup> o T<sup>6</sup> se pueden tomar juntos para formar un heterociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido con un alquilo, alquenido, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenido, heteroalquinilo, -OH, halógeno, -SH, -CF<sub>3</sub>, -O-alquilo, -  
 10 OCF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)OH, -NH<sub>2</sub> o -C(O)NH<sub>2</sub>;  
 · T<sup>7</sup> representa un alquilo, alquenido, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenido, heteroalquinilo, -OH, =O, halógeno, -SH, =S, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>.
4. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para usar para la prevención o tratamiento de una  
 15 infección viral.
5. Compuesto para usar, según la reivindicación 1, en el que la infección viral es una infección retroviral.
6. Compuesto para usar, según la reivindicación 4 o 5, en el que la infección viral es VIH.  
 20
7. Composición farmacéutica que comprende un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, como principio activo y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.
8. Composición farmacéutica, según la reivindicación 7, que comprende además un agente antiviral adicional.  
 25
9. Composición farmacéutica, según la reivindicación 7 u 8, para usar para la prevención o tratamiento de una infección viral.
10. Composición farmacéutica, según la reivindicación 9, para usar para la prevención o tratamiento de una infección retroviral.  
 30
11. Composición farmacéutica, según la reivindicación 10, para usar para el tratamiento de una infección por VIH en un mamífero que está infectado o que tiene un riesgo de ser infectado por el VIH.