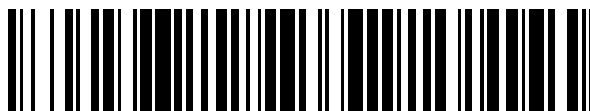


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 799 408**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01) **C07D 239/48** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **C07C 211/00** (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 233/96 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
C07D 239/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.08.2002 E 10178189 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2020 EP 2298761**

54 Título: **Derivados de pirimidina inhibidores del VIH**

30 Prioridad:

13.08.2001 EP 01203090
10.06.2002 EP 02077748

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.12.2020

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse , BE

72 Inventor/es:

GUILLEMONT, JERÔME, EMILE, GEORGES;
PALANDIJAN, PATRICE;
DE JONGE, MARC, RENÉ;
KOYMANS, LUCIEN, MARIA, HENRICUS;
VINKERS, HENDRIK, MAARTEN;
DAEYAERT, FREDERIK, FRANS, DESIRÉ;
HEERES, JAN;
VAN AKEN, KOEN, JEANNE, ALFONS;
LEWI, PAULUS, JOANNES y
JANSSEN, PAUL, ADRIAAN, JAN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 799 408 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirimidina inhibidores del VIH

La presente invención se refiere a derivados de pirimidina que tienen propiedades inhibitoras de la replicación del VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana). La invención se refiere, además, a métodos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los comprenden. La invención también se refiere al uso de dichos compuestos para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de la infección por el VIH.

Compuestos relacionados estructuralmente con los presentes compuestos se describen en la técnica anterior.

Los documentos WO 99/50250 y WO 00/27825 describen aminopirimidinas sustituidas que tienen propiedades inhibitoras de la replicación del VIH.

El documento WO 97/19065 describe 2-anilino pirimidinas sustituidas útiles como inhibidores de la proteína quinasa.

El documento WO 00/62778 se refiere a inhibidores de la proteína tirosina quinasa cíclica.

El documento WO 98/41512 describe 2-anilino pirimidinas sustituidas útiles como inhibidores de la proteína quinasa.

El documento US 5.691.364 describe derivados de benzamidina y su uso como anticoagulantes.

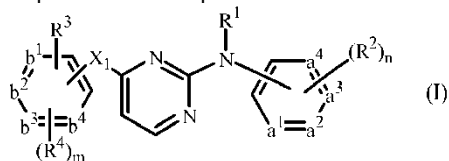
El documento WO 00/78731 describe derivados de 5-ciano-2-aminopirimidina como inhibidores de KDR quinasa o FGFR quinasa útiles en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades asociadas con la angiogénesis.

Los compuestos de la invención difieren de los compuestos de la técnica anterior en estructura, actividad farmacológica y/o potencia farmacológica.

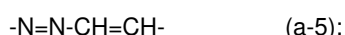
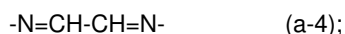
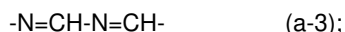
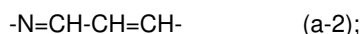
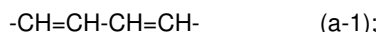
Inesperadamente, se ha encontrado que los compuestos de la invención tienen una capacidad mejorada para inhibir la replicación del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), en particular tienen una capacidad mejorada para inhibir la replicación de cepas mutantes, es decir, cepas que se han vuelto resistentes a fármaco(s) conocido(s) en la técnica (cepas del VIH resistentes a fármacos o multifármacos).

La invención está definida por las reivindicaciones adjuntas. La invención se refiere a compuestos de fórmula (I) tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

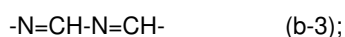
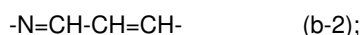
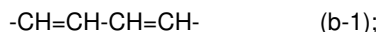
La presente descripción se refiere a un compuesto de fórmula

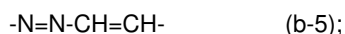
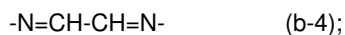


un *N*-óxido, una sal por adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en donde -a¹=a²-a³=a⁴- representa un radical bivalente de fórmula



-b¹=b²-b³=b⁴- representa un radical bivalente de fórmula



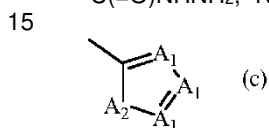


5 n es 0, 1, 2, 3 o 4; y en el caso de que $-a^1=a^2-a^3=a^4$ sea (a-1), entonces n también puede ser 5;

m es 1, 2, 3, y en el caso de que $-b^1=b^2-b^3=b^4$ sea (b-1), entonces m también puede ser 4;

R¹ es hidrógeno; arilo; formilo; alquil C₁₋₆carbonilo; alquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆oxicarbonilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con formilo, alquil C₁₋₆carbonilo, alquil C₁₋₆oxicarbonilo, alquil C₁₋₆carbonilo; alquil C₁₋₆oxialquil C₁₋₆carbonilo sustituido con alquil C₁₋₆oxicarbonilo;

10 cada uno de los R², independientemente, es hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con ciano o -C(=O)R⁶, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alquino C₂₋₆, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alquil C₁₋₆oxicarbonilo, carboxilo, ciano, nitro, amino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, polihalometilo, polihalometilitio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶ o un radical de fórmula



en donde

cada uno de los A₁, independientemente, es N, CH o CR⁶; y

A₂ es NH, O, S o NR⁶;

20 X₁ es -NR⁵-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, alcano C₁₋₄diilo, -CHOH-, -S-, -S(=O)_p-, -X₂-alcano C₁₋₄diilo- o -alcano C₁₋₄diil-X₂-;

X₂ es -NR⁵-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -CHOH-, -S-, -S(=O)_p-;

R³ es NHR¹³; NR¹³R¹⁴; -C(=O)-NHR¹³; -C(=O)-NR¹³R¹⁴; -C(=O)-R¹⁵; -CH=N-NH-C(=O)-R¹⁶; alquilo C₁₋₆sustituido con

25 uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷;

alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷ y en donde 2 átomos de hidrógeno unidos en el mismo átomo

de carbono están reemplazados por alcano C₁₋₄diilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y un segundo sustituyente

30 seleccionado de ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alquil C₁₋₆oxialquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰,

-C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alqueno C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷;

35 alqueno C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷;

-C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alqueno C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷;

40 -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alqueno C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷;

X₃ es -NR⁵-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)_p-, -X₂-alcano C₁₋₄diilo-, -alcano C₁₋₄diil-X_{2a}-, -alcano C₁₋₄diil-X_{2b}-;

45 alcano C₁₋₄diilo, -C(=N-OR⁸)-alcano C₁₋₄diilo-;

siendo X_{2a} -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)_p-; y

siendo X_{2b} -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)_p-;

R⁴ es halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquil C₁₋₆oxi,

40 aminocarbonilo, alquil C₁₋₆oxicarbonilo, alquil C₁₋₆carbonilo, formilo, amino, mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino o R⁷;

R⁵ es hidrógeno; arilo; formilo; alquil C₁₋₆carbonilo; alquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆oxicarbonilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con formilo,

alquil C₁₋₆carbonilo, alquil C₁₋₆carbonilo o alquil C₁₋₆carbonilo; alquil C₁₋₆oxialquil C₁₋₆carbonilo sustituido con alquil C₁₋₆oxicarbonilo;

R⁶ es alquilo C₁₋₄, amino, mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino o polihaloalquilo C₁₋₄;

R⁷ es un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático o un heterociclo

45 monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático, en donde cada uno de dichos sistemas de anillo carbocíclico o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco

sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆,

aminoalquilo C₁₋₆, mono o di(alquil C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, formilo, alquil C₁₋₆carbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, alquil C₁₋₆oxi,

alquil C₁₋₆oxicarbonilo, alquil C₁₋₆tio, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquil C₁₋₆oxi, aminocarbonilo, -CH(=N-O-

50 R⁸), R^{7a}, -X₃-R^{7a} o R^{7a}-alquilo C₁₋₄;

R^{7a} es un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático o un heterociclo

monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático, en donde cada uno de dichos sistemas

de anillo carbocíclico o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco

55 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆,

aminoalquilo C₁₋₆, mono o di(alquil C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, formilo, alquil C₁₋₆carbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, alquil C₁₋₆oxi,

alquil C₁₋₆oxicarbonilo, alquil C₁₋₆tio, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquil C₁₋₆oxi, aminocarbonilo, -CH(=N-O-

60 R⁸);

R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo o arilalquilo C₁₋₄;

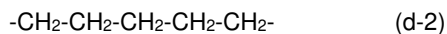
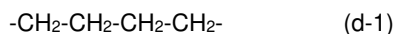
R⁹ y R¹⁰, cada uno independientemente, son hidrógeno; hidroxilo; alquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆oxi; alquil C₁₋₆carbonilo; alquil C₁₋₆oxicarbonilo;

amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo; -CH(=NR¹¹) o R⁷, en

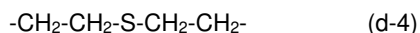
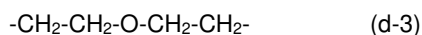
donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆ antes mencionados puede estar opcionalmente y cada uno individualmente

sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de hidroxilo, alquil C₁₋₆oxi, hidroxialquil C₁₋₆oxi, carboxilo, alquil C₁₋₆oxicarbonilo, ciano, amino, imino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, polihalometilo, polihalometiloxi, polihalometiltio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶, R⁷; o

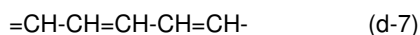
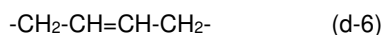
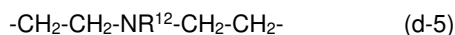
5 R⁹ y R¹⁰ se pueden tomar juntos para formar un radical bivalente o trivalente de fórmula



10



15



20 R¹¹ es ciano; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con alquil C₁₋₄oxi, ciano, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino o aminocarbonilo; alquil C₁₋₄carbonilo; alquil C₁₋₄oxicarbonilo; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹³ y R¹⁴, cada uno independientemente, son alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo, alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo;

25

R¹⁵ es alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo;

R¹⁶ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con ciano o aminocarbonilo, o R⁷;

p es 1 o 2;

30 arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, mono o di(alquil C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆carbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, alquil C₁₋₆oxi, alquil C₁₋₆oxicarbonilo, alquil C₁₋₆tio, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquil C₁₋₆oxi, aminocarbonilo, R⁷ o -X₃-R⁷.

35 Tal como se utiliza aquí anteriormente o en adelante, alquilo C₁₋₄ como un grupo o una parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo; alquilo C₁₋₆ como un grupo o una parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como el grupo definido para alquilo C₁₋₄ y pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y similares; alquilo C₂₋₆ como un grupo o una parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, tales como etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y similares; alcanos C₁₋₄diilo define radicales hidrocarbonados bivalentes saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como metileno,

40

1,2-etanodiilo o 1,2-etilideno, 1,3-propanodiilo o 1,3-propilideno, 1,4-butanodiilo o 1,4-butilideno y similares; cicloalquilo C₃₋₇ es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo; alqueno C₂₋₆ define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono que contienen un doble enlace, tales como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo y similares; alquino C₂₋₆ define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono que contienen un triple enlace, tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares; un carbociclo saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico representa un sistema de anillo que consiste en 1, 2 o 3 anillos, estando dicho sistema de anillo compuesto de solo átomos de carbono y conteniendo dicho sistema de anillo solo enlaces sencillos; un carbociclo parcialmente saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico representa un sistema de anillo que consiste en 1, 2 o 3 anillos, estando compuesto dicho sistema de anillo solo por átomos de carbono y comprendiendo al menos un doble enlace, siempre que el sistema de anillo no sea un sistema de anillo aromático; un carbociclo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico representa un sistema de anillo aromático que consiste en 1, 2 o 3 anillos, estando dicho sistema de anillo compuesto solo de átomos de carbono; el término aromático es bien conocido por una persona experta en la técnica y designa sistemas cíclicamente conjugados de 4n + 2 electrones, es decir, con 6, 10, 14, etc. electrones π (regla de Hückel); un heterociclo saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico representa un sistema de anillo que consiste en 1, 2 o 3 anillos y comprende al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, conteniendo dicho sistema de anillo solo enlaces sencillos; un heterociclo parcialmente saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico representa un sistema de anillo que consiste en 1, 2 o 3 anillos y comprende al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, y al menos un doble enlace siempre que el sistema de anillo no sea un sistema de anillo aromático; un heterociclo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico representa un sistema de anillo aromático que consiste en 1, 2 o 3 anillos y que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S.

45

50

55

60

Ejemplos particulares de carbociclos saturados monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[4,2,0]octanilo, ciclononanilo, ciclodecanilo, decahidronaftalenilo, tetradecahidroantraceno y similares.

5 Ejemplos particulares de carbociclos parcialmente saturados monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos son ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclo-octenilo, biciclo[4,2,0]octenilo, ciclononenilo, ciclodecenilo, octahidronaftalenilo, 1,2,3,4- tetrahidronaftalenilo, 1,2,3,4,4a, 9,9a,10-octahidro-antraceno y similares.

Ejemplos particulares de carbociclos aromáticos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos son fenilo, naftalenilo, antraceno.

10 Ejemplos particulares de heterociclos saturados monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos son tetrahidrofurano, pirrolidino, dioxolano, imidazolidino, tiazolidino, tetrahidrotieno, dihidrooxazolilo, isotiazolidino, isoxazolidino, oxadiazolidino, triazolidino, tiadiazolidino, pirazolidino, piperidino, hexahidropirimidino, hexahidropirazinilo, dioxano, morfolino, ditiano, tiomorfolino, piperazino, tritiano, decahidroquinolino, octahidroindolilo y similares.

15 Ejemplos particulares de heterociclos parcialmente saturados monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos son pirrolino, imidazolino, pirazolino, 2,3-dihidrobenzofurano, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, indolino y similares.

20 Ejemplos particulares de heterociclos aromáticos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos son azetilo, oxetilideno, pirrolo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidino, pirazino, piridazino, triazino, pirano, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotieno, isobenzotieno, indolizino, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, benzopirazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purino, quinolino, isoquinolino, cinolino, quinolizino, ftalazino, quinoxalino, quinazolino, naftiridino, pteridino, benzopirano, pirrolopiridilo, tienopiridilo, furopiridilo, isotiazolopiridilo, tiazolopiridilo, isoxazolopiridilo, oxazolopiridilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo, pirrolopirazinilo, tienopirazinilo, furopirazinilo, isotiazolopirazinilo, tiazolopirazinilo, isoxazolopirazinilo, oxazolopirazinilo, pirazolopirazinilo, imidazopirazinilo, pirrolopirimidino, tienopirimidino, furopirimidino, isotiazolopirimidino, tiazolopirimidino, isoxazolopirimidino, oxazolopirimidino, pirazolopirimidino, imidazopirimidino, pirrolopiridazino, tienopiridazino, furopiridazino, isotiazolopiridazino, tiazolopiridazino, isoxazolopiridazino, oxazolopiridazino, pirazolopiridazino, imidazopiridazino, oxadiazolopiridilo, tiadiazolopiridilo, triazolopiridilo, oxadiazolopirazinilo, tiadiazolopirazinilo, triazolopirazinilo, oxadiazolopirimidino, tiadiazolopirimidino, triazolopirimidino, oxadiazolopiridazino, tiadiazolopiridazino, triazolopiridazino, imidazoaxazolilo, imidazotiazolilo, imidazoimidazolilo, isoxazolotriazino, isotiazolotriazino, pirazolotriazino, oxazolotriazino, tiazolotriazino, imidazolotriazino, oxadiazolotriazino, tiadiazolotriazino, triazolotriazino, carbazolilo, acridino, fenazino, fenotiazino, fenoaxazino y similares.

40 Tal como se utiliza en esta memoria anteriormente, el término (= O) forma un resto carbonilo cuando está fijado a un átomo de carbono, un resto sulfóxido cuando está fijado a un átomo de azufre y un resto sulfonilo cuando dos de dichos términos están fijados a un átomo de azufre.

45 El término halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo. Tal como se utiliza en esta memoria anteriormente y en lo sucesivo, polihalometilo como grupo o parte de un grupo se define como metilo sustituido con mono- o polihalo-sustituido, en particular metilo con uno o más átomos de fluoro, por ejemplo, difluorometilo o trifluorometilo; polihaloalquilo C₁₋₄ o polihaloalquilo C₁₋₆ como un grupo o parte de un grupo se define como mono- o polihaloalquilo C₁₋₄ o polihaloalquilo C₁₋₆ sustituido, por ejemplo, los grupos definidos en halometilo, 1,1 -difluoro-etilo y similares. En caso de que más de un átomo de halógeno esté fijado a un grupo alquilo dentro de la definición de polihalometilo, polihaloalquilo C₁₋₄ o polihaloalquilo C₁₋₆, estos pueden ser iguales o diferentes.

50 El término heterociclo en la definición de R⁷ o R^{7a} pretende incluir todas las formas isoméricas posibles de los heterociclos, por ejemplo, pirrolo comprende 1H-pirrolo y 2H-pirrolo.

55 El carbociclo o heterociclo en la definición de R⁷ o R^{7a} puede estar fijado al resto de la molécula de fórmula (I) a través de cualquier carbono o heteroátomo del anillo, según sea apropiado, si no se especifica lo contrario. Así, por ejemplo, cuando el heterociclo es imidazolilo, puede ser 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo y similares, o cuando el carbociclo es naftalenilo, puede ser 1-naftalenilo, 2-naftalenilo y similares.

60 Cuando cualquier variable (p. ej., R⁷, X₂) aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada una de las definiciones es independiente.

Las líneas dibujadas a partir de sustituyentes en sistemas de anillo indican que el enlace puede estar fijado a cualquiera de los átomos de anillo adecuados.

65 Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables

también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, sean farmacéuticamente aceptables o no, están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

5 Las sales por adición farmacéuticamente aceptables como las mencionadas anteriormente en esta memoria pretenden comprender las formas de sal por adición de ácidos no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Este último puede obtenerse convenientemente tratando la forma de base con ácidos apropiados, tales como ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos hidrohálicos, p. ej., clorhídrico, bromhídrico y similares; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxi-propanoico, 2-oxopropanoico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico y ácidos similares. Por el contrario, la forma de sal se puede convertir mediante tratamiento con álcali en la forma de base libre.

15 Los compuestos de fórmula (I) que contienen protones de carácter ácido pueden convertirse en sus formas de sal por adición de metales o aminas no tóxicas terapéuticamente activas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Formas de sal de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, p. ej., las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, p. ej., aminas alifáticas primarias, secundarias y terciarias y aminas aromáticas, tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, la benzatrina, *N*-metil-D-glucamina, 2-amino-2- (hidroximetil) -1,3-propanodiol, sales de hidrabamina y sales con aminoácidos, tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. Por el contrario, la forma de sal se puede convertir mediante tratamiento con ácido en la forma de ácido libre. La expresión sal por adición también comprende las formas de adición de hidratos y disolventes que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Ejemplos de formas de este tipo son, p. ej., hidratos, alcoholatos y similares.

30 La expresión "amina cuaternaria" tal como se utiliza anteriormente en esta memoria define las sales de amonio cuaternario que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar por reacción entre un nitrógeno de carácter básico de un compuesto de fórmula (I) y un agente de cuaternización apropiado, tal como, para por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de arilalquilo opcionalmente sustituido, p. ej., yoduro de metilo o yoduro de bencilo. También se pueden utilizar otros reaccionantes con buenos grupos lábiles, tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo y *p*-toluenosulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente. Contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El contraión de elección puede introducirse utilizando resinas de intercambio iónico.

40 Las formas de *N*-óxido de los presentes compuestos pretenden comprender los compuestos de fórmula (I) en donde uno o varios átomos de nitrógeno terciario están oxidados al denominado *N*-óxido.

Se apreciará que algunos de los compuestos de fórmula (I) y sus *N*-óxidos, sales por adición, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isoméricas pueden contener uno o más centros de quiralidad y pueden existir como formas estereoquímicamente isoméricas.

45 La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas" tal como se utiliza anteriormente en esta memoria define todas las formas estereoisoméricas posibles que pueden poseer los compuestos de fórmula (I) y sus *N*-óxidos, sales por adición, aminas cuaternarias o derivados fisiológicamente funcionales. A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación química de los compuestos designa la mezcla de todas las formas isoméricas estereoquímicamente posibles, dichas mezclas que contienen todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica, así como cada una de las formas isoméricas individuales de fórmula (I) y su *N*-óxidos, sales, solvatos o aminas cuaternarias sustancialmente libres, *es decir*, asociadas con menos de 10%, preferiblemente menos de 5%, en particular menos de 2% y lo más preferiblemente menos de 1% de los otros isómeros. Por lo tanto, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (E), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (Z).

55 En particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en radicales cíclicos bivalentes (parcialmente) saturados pueden tener la configuración *cis*- o *trans*. Los compuestos que abarcan dobles enlaces pueden tener una estereoquímica E (*entgegen*) o Z (*zusammen*) en dicho doble enlace. Los términos *cis*, *trans*, R, S, E y Z son bien conocidos por una persona experta en la técnica.

60 Las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) obviamente pretenden ser incluidas dentro del alcance de esta descripción.

65 Para algunos de los compuestos de fórmula (I), sus profármacos, *N*-óxidos, sales, solvatos, aminas cuaternarias o complejos metálicos y los compuestos intermedios utilizados en la preparación de los mismos, la configuración

estereoquímica absoluta no se determinó experimentalmente. En estos casos, la forma estereoisomérica que se aisló primero se designa como "A" y la segunda como "B", sin referencia adicional a la configuración estereoquímica real. Sin embargo, dichas formas estereoisoméricas "A" y "B" pueden caracterizarse inequívocamente, por ejemplo, por su rotación óptica en caso de que "A" y "B" tengan una relación enantiomérica. Una persona experta en la técnica puede determinar la configuración absoluta de este tipo de compuestos utilizando métodos conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, difracción de rayos X. En el caso de que "A" y "B" sean mezclas estereoisoméricas, éstas se pueden separar adicionalmente, por lo que las primeras fracciones respectivas aisladas se designan "A1" y "B1" y las segundas como "A2" y "B2", sin referencia adicional a la configuración estereoquímica real.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Dichas formas, aunque no se indican explícitamente en la fórmula anterior, pretenden ser incluidas dentro del alcance de la presente descripción.

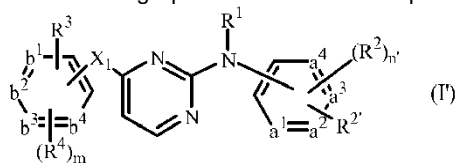
Siempre que se utilice de aquí en adelante, la expresión "compuestos de fórmula (I)" también pretende incluir sus formas de *N*-óxido, sus sales, sus aminas cuaternarias y sus formas estereoquímicamente isoméricas. De especial interés son aquellos compuestos de fórmula (I) que son estereoquímicamente puros.

Siempre que se utilice anteriormente o en lo que sigue en esta memoria, los sustituyentes se pueden seleccionar independientemente de una lista de numerosas definiciones, tales como, por ejemplo, para R⁹ y R¹⁰, se pretende que todas las combinaciones posibles sean químicamente posibles y que conduzcan a moléculas químicamente estables.

Un grupo particular de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I), en donde R³ es alquilo C₁₋₆ sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de ciano, aminocarbonilo, NR⁹R¹⁰ o R⁷; alquilo C₁₋₆ sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de ciano, aminocarbonilo, NR⁹R¹⁰ o R⁷ y en el que 2 átomos de hidrógeno unidos en el mismo átomo de carbono están reemplazados por alcano C₁₋₄diilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y un segundo sustituyente seleccionado de ciano, aminocarbonilo, NR⁹R¹⁰ o R⁷; alquil C₁₋₆oxialquilo C₁₋₆ sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de ciano, aminocarbonilo, NR⁹R¹⁰ o R⁷; alqueno C₂₋₆ sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de ciano, aminocarbonilo, NR⁹R¹⁰ o R⁷; alquinilo C₂₋₆ sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de ciano, aminocarbonilo, NR⁹R¹⁰ o R⁷; -C(=N-O-R⁸)-alquilo C₁₋₄; R⁷ o -X₃-R⁷; R⁴ es halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquil C₁₋₆oxi, aminocarbonilo, alquil C₁₋₆oxicarbonilo, alquil C₁₋₆carbonilo, formilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; R⁷ es un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático o un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático, en donde cada uno de dichos sistemas de anillo carbocíclico o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, mono o di(alquil C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆carbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, alquil C₁₋₆oxi, alquil C₁₋₆oxicarbonilo, alquil C₁₋₆etio, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquil C₁₋₆oxi, aminocarbonilo, R^{7a}, -X₃-R^{7a} o R^{7a}-alquilo C₁₋₄; R^{7a} es un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático o un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático, en donde cada uno de dichos sistemas de anillo carbocíclico o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, mono o di(alquil C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆carbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, alquil C₁₋₆oxi, alquil C₁₋₆oxicarbonilo, alquil C₁₋₆etio, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquil C₁₋₆oxi, aminocarbonilo; R⁹ y R¹⁰, cada uno independientemente, son hidrógeno; hidroxilo; alquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆oxi; alquil C₁₋₆carbonilo; alquil C₁₋₆oxicarbonilo; amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo o R⁷, en donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆ antes mencionados puede estar opcionalmente y cada uno individualmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de hidroxilo, alquil C₁₋₆oxi, hidroxialquil C₁₋₆oxi, carboxilo, alquil C₁₋₆oxicarbonilo, ciano, amino, imino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, polihalometilo, polihalometiloxi, polihalometilitio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶, R⁷.

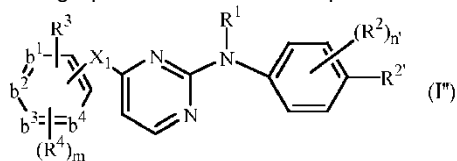
Un grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I), en donde -a¹=a²-a³=a⁴- representa un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH- (a-1).

También un grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) que tienen la fórmula



los *N*-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables, las aminas cuaternarias o las formas estereoquímicamente isoméricas de las mismas, en donde a¹=a²-a³=a⁴-, -b¹=b²-b³=b⁴-, R¹, R², R³, R⁴, m y X₁ son como se definieron anteriormente en esta memoria; n' es 0, 1, 2 o 3; y en el caso de que -a¹=a²-a³=a⁴- sea (a-1), entonces n' también puede ser 4; R² es halo, alquilo C₁₋₆, trihalometilo, ciano, aminocarbonilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo; con la condición de que R² se coloque en la posición para con respecto al resto NR¹.

Otro grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) que tienen la fórmula



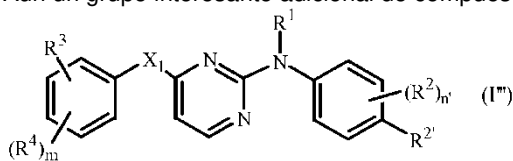
los *N*-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables, las aminas cuaternarias o las formas estereoquímicamente isoméricas de las mismas, en donde

-b¹=b²-b³=b⁴-, R¹, R², R³, R⁴, m y X₁ son como se definieron anteriormente en esta memoria;

n' es 0, 1, 2, 3 o 4;

R² es halo, alquilo C₁₋₆, trihalometilo, ciano, aminocarbonilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo.

Aún un grupo interesante adicional de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I) que tienen la fórmula



los *N*-óxidos, las sales por adición farmacéuticamente aceptables, las aminas cuaternarias o las formas estereoquímicamente isoméricas de las mismas, en donde

R¹, R², R³, R⁴ y X₁ son como se definieron anteriormente en esta memoria;

n' es 0, 1, 2, 3 o 4;

R² es halo, alquilo C₁₋₆, trihalometilo, ciano, aminocarbonilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo.

También compuestos particulares son aquellos compuestos de fórmula (I), (I'), (I'') o (I''') en donde se aplica una de las siguientes condiciones o siempre que sea posible:

a) m es 1, 2 o 3, en particular 2 o 3, más en particular 2, incluso más en particular m es 2 y dichos dos sustituyentes R⁴ se colocan en la posición 2 y 6 (posición orto) con respecto al resto X₁;

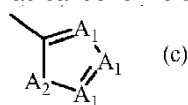
b) m es 1, 2 o 3 y R³ se coloca en la posición 4 (posición para) con respecto al resto X₁;

c) X₁ es -NR⁵-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, alcano C₁₋₄diilo, -CHOH-, -S(=O)_p-, -X₂-alcano C₁₋₄diilo- o -alcano C₁₋₄diil-X₂-;

d) en los casos en los que sea aplicable n' es 0;

e) en los casos en los que sea aplicable, n es 1 y dicho sustituyente R² se coloca en la posición 4 (posición para) con respecto al NR¹-enlazador;

f) R² es hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con ciano o -C(=O)R⁶, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o ciano, alquilo C₁₋₆oxiacarbonilo, carboxilo, ciano, nitro, amino, mono- o di(alquilo C₁₋₆)amino, polihalometilo, polihalometilitio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -NHC=OH, -C(=O)NHNH₂, -NHC=OR⁶, -C=NHR⁶ o un radical de fórmula



en donde cada uno de los A₁, independientemente, es N, CH o CR⁶; y

A₂ es NH, O, S o NR⁶;

g) R² es halo, alquilo C₁₋₆, trihalometilo, ciano, alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo;

h) R² es ciano, aminocarbonilo o alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo, en particular ciano;

i) R² es ciano, aminocarbonilo o alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo, en particular ciano.

Una realización preferida abarca aquellos compuestos de fórmula (I), (I'), (I'') o (I'''), en donde R³ es NHR¹³; NR¹³R¹⁴; -C(=O)-NHR¹³; -C(=O)-NR¹³R¹⁴; -C(=O)-R¹⁵; -CH=N-NH-C(=O)-R¹⁶; alquilo C₂₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR^{9a}R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alquilo C₁₋₆ sustituido con dos o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷ y en donde 2 átomos de hidrógeno unidos en el mismo átomo de carbono están reemplazados por alcano C₁₋₄diilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con hidróxilo y un segundo sustituyente seleccionado de ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alquilo C₁₋₆oxialquilo C₁₋₆opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alqueno C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alqueno C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; -C(=N-O-R⁸)-alquilo C₁₋₄; R⁷ o -X₃-R⁷; representando R^{9a} hidroxilo; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆oxi; alquilo C₁₋₆carbonilo; alquilo C₁₋

- 60xicarbonilo; amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, -CH(=NR¹¹) o R⁷, en donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆ anteriormente mencionados en la definición de R^{9a} puede estar opcionalmente y cada uno individualmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de hidroxilo, alquil C₁₋₆oxi, hidroxialquil C₁₋₆oxi, carboxilo, alquil C₁₋₆oxicarbonilo, ciano, amino, imino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, polihalometilo, polihalometiloxi, polihalometiltio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶, R⁷; R^{9a} también puede ser tomado junto con R¹⁰ para formar un radical bivalente o trivalente de fórmula (d-1), (d-2), (d-3), (d-4), (d-5), (d-6) o (d-7) como se definió anteriormente en esta memoria.
- 10 Un grupo interesante adicional de compuestos son los compuestos de fórmula (I), (I'), (I'') o (I'''), en donde R³ es NHR¹³; NR¹³R¹⁴; -C(=O)-NHR¹³; -C(=O)-NR¹³R¹⁴; -C(=O)-R¹⁵; -CH=N-NH-C(=O)-R¹⁶; alquilo C₁₋₆ sustituido con NR^{9R10}, -C(=O)-NR^{9aR10}, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alquilo C₁₋₆ sustituido con dos o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR^{9R10}, -C(=O)-NR^{9R10}, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR^{9R10}, -C(=O)-NR^{9R10}, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷ y en donde 2 átomos de hidrógeno unidos en el mismo átomo de carbono están reemplazados por alcano C₁₋₄diilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y un segundo sustituyente seleccionado de ciano, NR^{9R10}, -C(=O)-NR^{9R10}, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alquil C₁₋₆oxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR^{9R10}, -C(=O)-NR^{9R10}, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alqueno C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, NR^{9R10}, -C(=O)-NR^{9R10}, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alquinilo C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, NR^{9R10}, -C(=O)-NR^{9R10}, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; -C(=N-O-R⁸)-alquilo C₁₋₄; R⁷ o -X₃-R⁷; representando R^{9a} hidroxilo; alquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆oxi; alquil C₁₋₆carbonilo; alquil C₁₋₆oxicarbonilo; amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, -CH(=NR¹¹) o R⁷, en donde cada uno de los grupos alquilo C₁₋₆ anteriormente mencionados en la definición de R^{9a} puede estar opcionalmente y cada uno individualmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de hidroxilo, alquil C₁₋₆oxi, hidroxialquil C₁₋₆oxi, carboxilo, alquil C₁₋₆oxicarbonilo, ciano, amino, imino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, polihalometilo, polihalometiloxi, polihalometiltio, -S(=O)_pR⁶, -NH-S(=O)_pR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁶, -C(=NH)R⁶, R⁷; R^{9a} también puede ser tomado junto con R¹⁰ para formar un radical bivalente o trivalente de fórmula (d-1), (d-2), (d-3), (d-4), (d-5), (d-6) o (d-7) como se definió anteriormente en esta memoria.
- 20 También un grupo interesante de compuestos son los compuestos de fórmula (I), (I'), (I'') o (I'''), en donde R³ es -CH=N-NH-C(=O)-R¹⁶; alquilo C₁₋₆ sustituido con NR^{9R10}, -C(=O)-NR^{9aR10}, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alquilo C₁₋₆ sustituido con dos o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR^{9R10}, -C(=O)-NR^{9R10}, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR^{9R10}, -C(=O)-NR^{9R10}, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷ y en donde 2 átomos de hidrógeno unidos en el mismo átomo de carbono están reemplazados por alcano C₁₋₄diilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y un segundo sustituyente seleccionado de ciano, NR^{9R10}, -C(=O)-NR^{9R10}, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alquil C₁₋₆oxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR^{9R10}, -C(=O)-NR^{9R10}, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alqueno C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, NR^{9R10}, -C(=O)-NR^{9R10}, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alquinilo C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, NR^{9R10}, -C(=O)-NR^{9R10}, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; -C(=N-O-R⁸)-alquilo C₁₋₄; R⁷ o -X₃-R⁷; con R^{9a} como se definió anteriormente en esta memoria.
- 35 Otro grupo interesante de compuestos son los compuestos de fórmula (I), (I'), (I'') o (I'''), en donde R³ es NHR¹³; NR¹³R¹⁴; -C(=O)-R¹⁵; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR^{9R10}, -C(=O)-NR^{9R10}, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR^{9R10}, -C(=O)-NR^{9R10}, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷ y en donde 2 átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono están reemplazados por alcano C₁₋₄diilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y un segundo sustituyente seleccionado de ciano, NR^{9R10}, -C(=O)-NR^{9R10}, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alquil C₁₋₆oxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR^{9R10}, -C(=O)-NR^{9R10}, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alqueno C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, NR^{9R10}, -C(=O)-NR^{9R10}, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alquinilo C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, NR^{9R10}, -C(=O)-NR^{9R10}, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; -C(=N-O-R⁸)-alquilo C₁₋₄; R⁷ o -X₃-R⁷.
- 50 También interesantes son los compuestos de fórmula (I), (I'), (I'') o (I'''), en donde R³ es alquilo C₁₋₆ sustituido con NR^{9R10}, -C(=O)-NR^{9aR10}, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alquilo C₁₋₆ sustituido con dos o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR^{9R10}, -C(=O)-NR^{9R10}, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR^{9R10}, -C(=O)-NR^{9R10}, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷ y en donde 2 átomos de hidrógeno unidos en el mismo átomo de carbono están reemplazados por alcano C₁₋₄diilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo y un segundo sustituyente seleccionado de ciano, NR^{9R10}, -C(=O)-NR^{9R10}, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alquil C₁₋₆oxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR^{9R10}, -C(=O)-NR^{9R10}, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alqueno C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, NR^{9R10}, -C(=O)-NR^{9R10}, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alquinilo C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, NR^{9R10}, -C(=O)-NR^{9R10}, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷.

NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; alquinilo C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, ciano, NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-alquilo C₁₋₆ o R⁷; -C(=N-O-R⁸)-alquilo C₁₋₄; R⁷ o -X₃-R⁷; con R^{9a} como se definió anteriormente en esta memoria.

5 También interesantes son los compuestos de fórmula (I), (I'), (I'') o (I'''), en donde R³ es alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR⁹R¹⁰ o R⁷; alquenilo C₂₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de ciano, NR⁹R¹⁰ o R⁷; alquil C₁₋₆oxialquilo C₁₋₆ sustituido con ciano; alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxil y un segundo sustituyente seleccionado de ciano o R⁷; -C(=N-O-R⁸)-alquilo C₁₋₄; R⁷ o -X₃-R⁷.

10 Otro grupo interesante de compuestos son los compuestos de fórmula (I), (I'), (I'') o (I'''), en donde R³ es R⁷.

Aún otro grupo interesante de compuestos son los compuestos de fórmula (I), (I'), (I'') o (I'''), en donde R³ es alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano, en particular alquilo C₂₋₆ sustituido con ciano, más en particular etilo o propilo sustituido con ciano; o alquenilo C₂₋₆ sustituido con ciano. Se prefiere alquenilo C₂₋₆ sustituido con ciano.

También un grupo interesante de compuestos son los compuestos de fórmula (I), (I'), (I'') o (I'''), en donde R³ es alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano y R⁷, o alquenilo C₂₋₆ sustituido con ciano y R⁷.

20 Un grupo interesante adicional de compuestos son los compuestos de fórmula (I), (I'), (I'') o (I'''), en donde R³ es alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁷.

Aún un grupo interesante de compuestos son los compuestos de fórmula (I), (I'), (I'') o (I'''), en donde R³ es -C(=N-O-R⁸)-alquilo C₁₋₄.

25 También un grupo interesante de compuestos son los compuestos de fórmula (I), (I'), (I'') o (I'''), en donde R³ es alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxil y un segundo sustituyente seleccionado de ciano o R⁷.

30 También un grupo interesante adicional de compuestos son los compuestos de fórmula (I), (I'), (I'') o (I'''), en donde R² o R^{2'} es ciano o aminocarbonilo y R¹ es hidrógeno.

Otro grupo interesante de compuestos son los compuestos de fórmula (I), (I'), (I'') o (I'''), en donde m es 2 o 3 y X₁ es -NR⁵-, -O-, -C(=O)-, -CH₂-, -CHOH-, -S-, -S(=O)_p-, en particular en donde X₁ es -NR⁵- u -O-.

35 También un grupo interesante adicional de compuestos son los compuestos de fórmula (I), (I'), (I'') o (I'''), en donde se aplica una o más de las siguientes condiciones de restricción:

a) n es al menos 1, en particular 1; o n' es 0;

b) R² o R^{2'} es ciano;

c) m es 1, 2 o 3;

40 d) R⁴ es alquilo C₁₋₆, especialmente metilo; nitro; amino; halo; alquil C₁₋₆oxi o R⁷;

e) R³ es R⁷, NR¹³R¹⁴, -C(=O)R¹⁵, -CH=N-NH-C(=O)R¹⁶, -C(=O)NHR¹³, -C(=O)NR¹³R¹⁴, -C(=N-OR⁸)-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano, alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano, alquilo C₁₋₆ sustituido con NR⁹R¹⁰, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxil y ciano, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxil y R⁷, alquil C₁₋₆oxialquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆oxialquilo C₁₋₆ sustituido con ciano, alquenilo C₂₋₆ sustituido con R⁷, alquenilo C₂₋₆ sustituido con ciano, alquenilo C₂₋₆ sustituido con ciano, alquenilo C₂₋₆ sustituido con ciano y R⁷, alquenilo C₂₋₆ sustituido con ciano y -C(=O)-alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ sustituido con ciano y halo, alquenilo C₂₋₆ sustituido con -C(=O)-NR⁹R¹⁰, alquenilo C₂₋₆ sustituido con halo, alquenilo C₂₋₆ sustituido con halo o alquenilo C₂₋₆ sustituido con NR⁹R¹⁰;

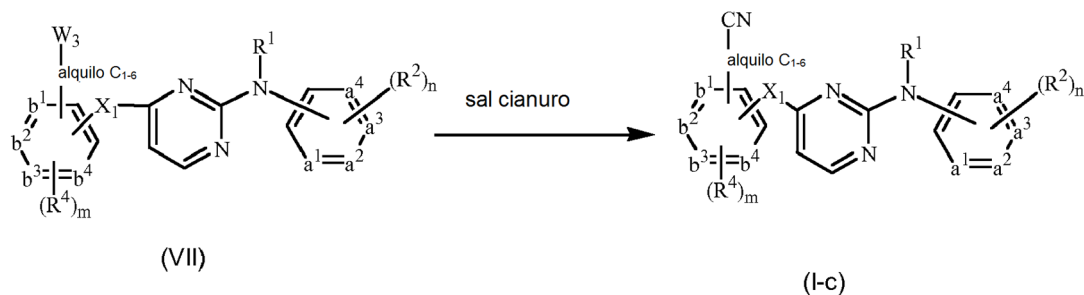
f) X₃ es -C(=O)-, -CH₂-C(=O)- o -C(=N-OR⁸)-alcano C₁₋₄diil-;

g) X₁ es NH u O;

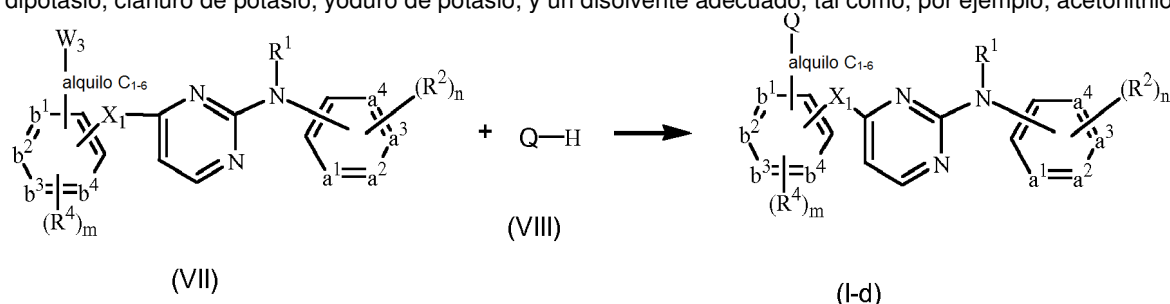
50 h) R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

Compuestos preferidos de fórmula (I), (I'), (I'') o (I''') son los compuestos 1, 25, 84, 133, 152, 179, 233, 239, 247, 248 (véanse las Tablas 3, 4 y 5), sus N-óxidos, sales por adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias y sus formas estereoquímicamente isoméricas.

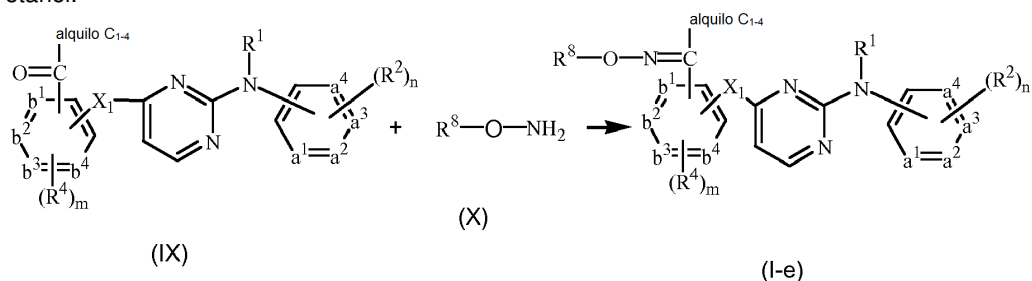
55 En general, compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (II), en donde W₁ es un grupo lábil adecuado tal como, por ejemplo, halo, triflato, tosilato, metilsulfonilo y similares, con un compuesto intermedio de fórmula (III). Esta reacción se puede realizar a temperatura elevada.



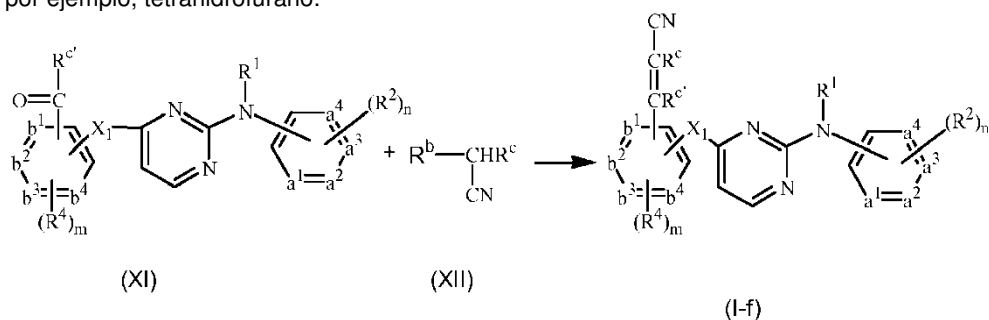
5 Compuestos de fórmula (I), en donde R³ representa alquilo C₁₋₆ sustituido con R⁷; NR⁹R¹⁰ o alquil C₁₋₆oxi opcionalmente sustituido con CN, R⁷ o NR⁹R¹⁰, estando representado dicho R³ por alquil C₁₋₆-Q en donde Q representa R⁷; NR⁹R¹⁰ o alquil C₁₋₆Oxi opcionalmente sustituido con CN, R⁷ o NR⁹R¹⁰, y dichos compuestos representados por la fórmula (I-d), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VII) con un compuesto intermedio de fórmula (VIII), opcionalmente en presencia de una sal adecuada, tal como, por ejemplo, carbonato de dipotasio, cianuro de potasio, yoduro de potasio, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, acetonitrilo.



10 Compuestos de fórmula (I), en donde R³ representa -C(=N-O-R⁸)-alquilo C₁₋₄, estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-e), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (IX) con un compuesto intermedio de fórmula (X) en presencia de un disolvente adecuado, tal como un alcohol, p. ej., etanol.

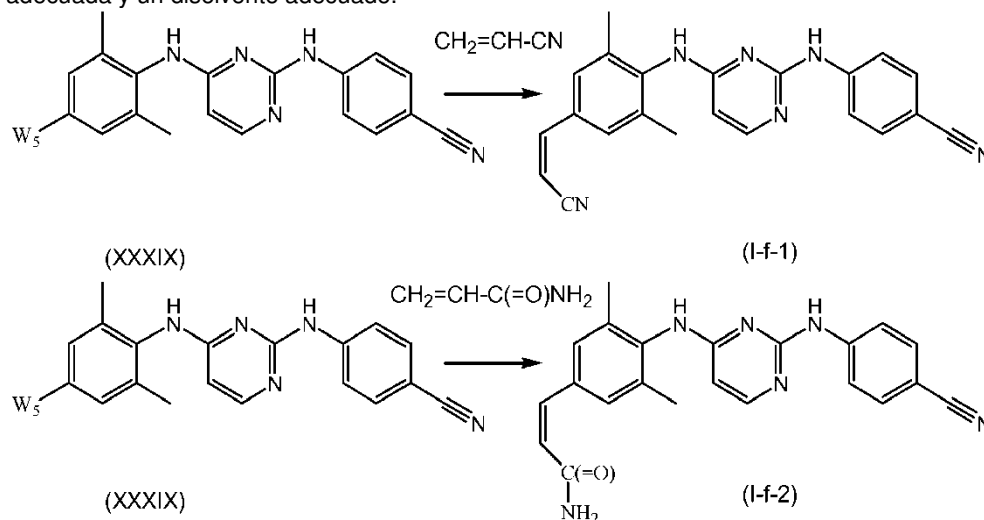


15 Compuestos de fórmula (I), en donde R³ representa CR^c=CR^c-CN, en donde R^c representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y R^c representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o R⁷, con la condición de que CR^c=CR^c esté limitado a alqueno C₂₋₆, estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-f), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XI) con un reactivo de Wittig o de Horner-Emmons de fórmula (XII), en donde R^b- representa, por ejemplo, (fenil)₃P⁺- Cl⁻ o (CH₃CH₂-O)₂P(=O)-, que puede considerarse un precursor adecuado de un iluro de fósforo, en presencia de una sal adecuada, tal como, por ejemplo, terc-butóxido de potasio, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.



25

Compuestos de fórmula (I-f-1) y (I-f-2) tal como se representa a continuación se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXXIX) o una sal por adición apropiada de la misma, en donde W_5 representa un grupo lábil adecuado, con acrilonitrilo o acrilamida en presencia de un catalizador de paladio adecuado, una base adecuada y un disolvente adecuado.



10 Grupos lábiles adecuados en la reacción anterior son, por ejemplo, halo, triflato, tosilato, mesilato y similares. Preferiblemente, W_5 es halo, más particularmente yodo o bromo.

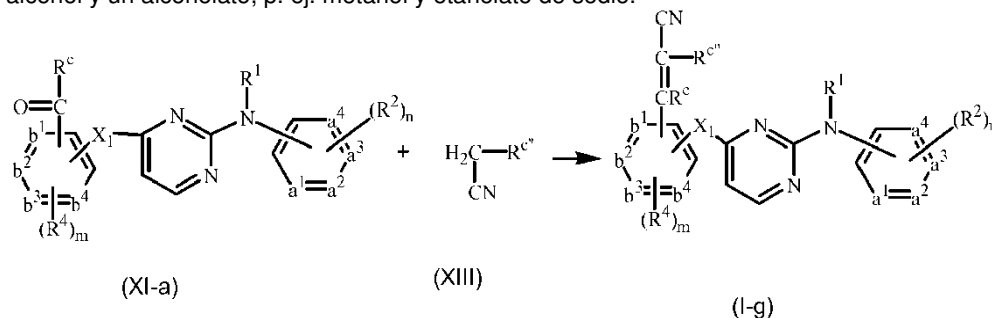
15 El catalizador de paladio (Pd) puede ser un catalizador de Pd homogéneo, tal como, por ejemplo, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, bis(dibenciliden acetona)paladio, metalaciclo de tiometilfenilglutaramida-paladio y similares, o un catalizador de Pd heterogéneo, tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón vegetal, paladio sobre óxidos metálicos, paladio sobre zeolitas.

20 Preferiblemente, el catalizador de paladio es un catalizador de Pd heterogéneo, más preferiblemente paladio sobre carbón vegetal (Pd/C). Pd/C es un catalizador recuperable, es estable y relativamente económico. Se puede separar fácilmente (filtración) de la mezcla de reacción, reduciendo con ello el riesgo de trazas de Pd en el producto final. El uso de Pd/C también evita la necesidad de ligandos, tales como, por ejemplo, ligandos de fosfina, que son caros, tóxicos y contaminantes de los productos sintetizados.

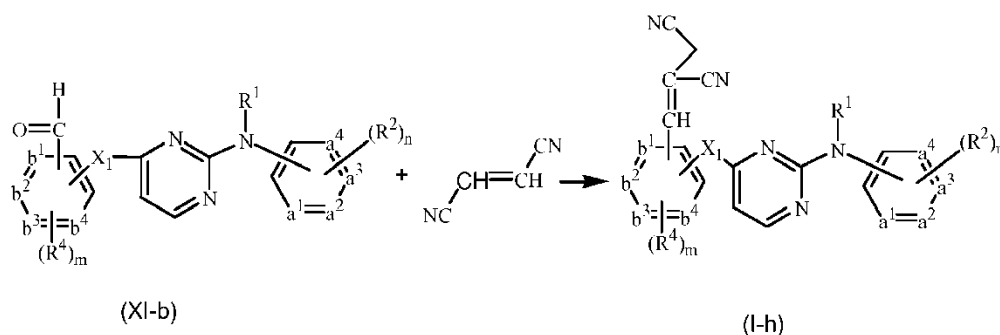
25 Bases adecuadas en la reacción anterior son, por ejemplo, acetato de sodio, acetato de potasio, *N,N*-dietiletanamina, hidrógeno-carbonato de sodio, hidróxido de sodio y similares.

Disolventes adecuados en la reacción anterior son, por ejemplo, acetonitrilo, *N,N*-dimetilacetamida, un líquido iónico, p. ej., [bmim]PF₆, *N,N*-dimetilformamida, agua, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, 1-metil-2-pirrolidinona y similares.

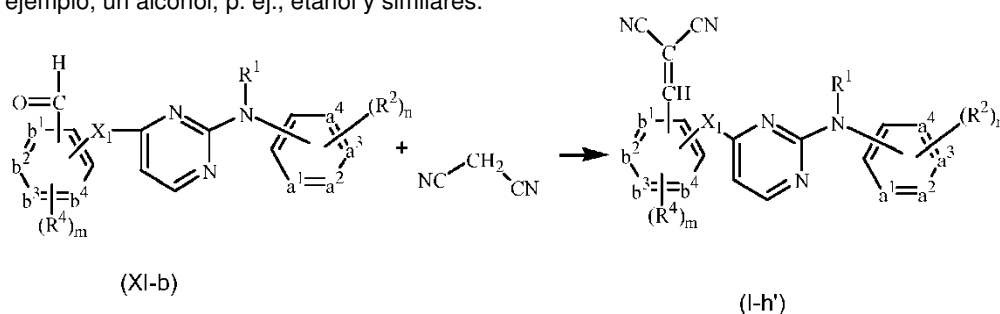
30 Compuestos de fórmula (I), en donde R^3 representa $CR^c=CR^{c'}-CN$, siendo R^c como se define anteriormente en esta memoria y representando $R^{c'}$ NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)$ -alquilo C₁₋₆ o R^7 , estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-g), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XI-a) con un compuesto intermedio de fórmula (XIII) en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol y un alcoholato, p. ej. metanol y etanolato de sodio.



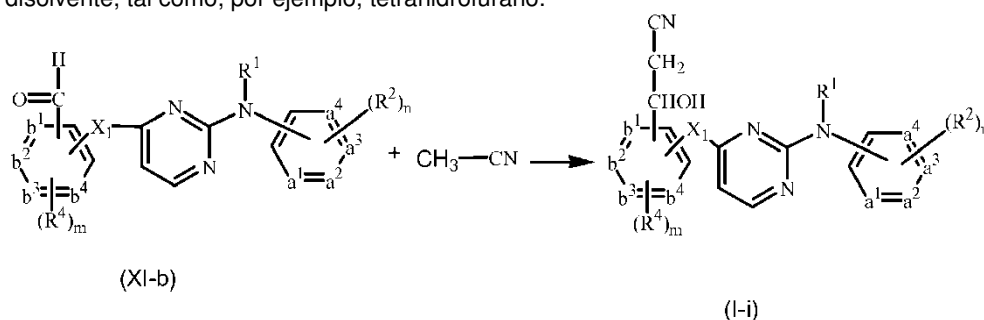
Compuestos de fórmula (I), en donde R^3 representa $CH=C(CN)-CH_2-CN$, estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-h), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XI-b) con 2-butenodinitrilo en presencia de tributilfosfina y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.



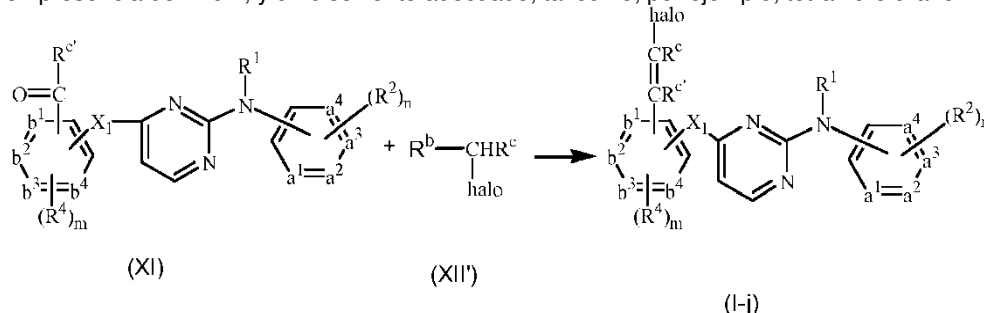
5 Compuestos de fórmula (I), en donde R^3 representa $\text{CH}=\text{C}(\text{CN})_2$, estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-h'), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XI-b) con propanodinitrilo en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, piperidina, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, p. ej., etanol y similares.



10 Compuestos de fórmula (I), en donde R^3 representa $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{CN}$, estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-i), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XI-b) con CH_3-CN en presencia de un agente sustractor de protones adecuado, tal como, por ejemplo, butil-litio, en presencia de un sustrato adecuado para el agente sustractor de protones, por ejemplo *N*-(1-metiletil)-2-propanamina, y en presencia de un disolvente, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

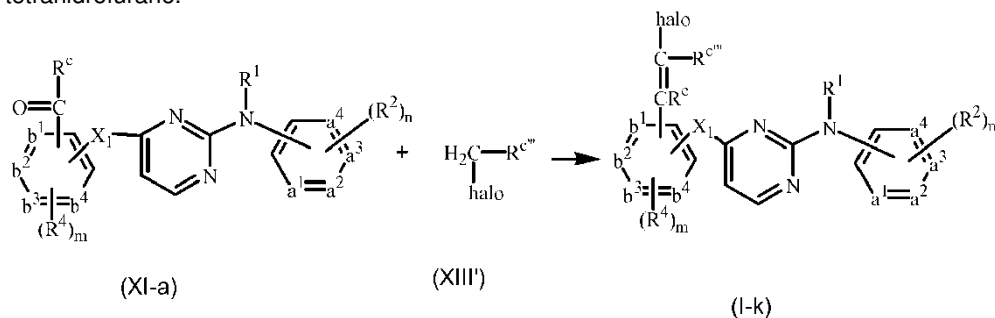


15 Compuestos de fórmula (I), en donde R^3 representa $\text{CR}^c=\text{CR}^c-\text{halo}$, en donde R^c representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} y R^e representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} o R^7 , con la condición de que $\text{CR}^c=\text{CR}^c$ esté limitado a alqueno C_{2-6} , estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-j), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XI) con un reactivo de Wittig o de Horner-Emmons de fórmula (XII'), en donde R^b- representa, por ejemplo, $(\text{fenil})_3\text{P}^+-\text{Cl}^-$ o $(\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{O})_2\text{P}(=\text{O})^-$, que puede considerarse un precursor adecuado de un iluro de fósforo, en presencia de *n*BuLi, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

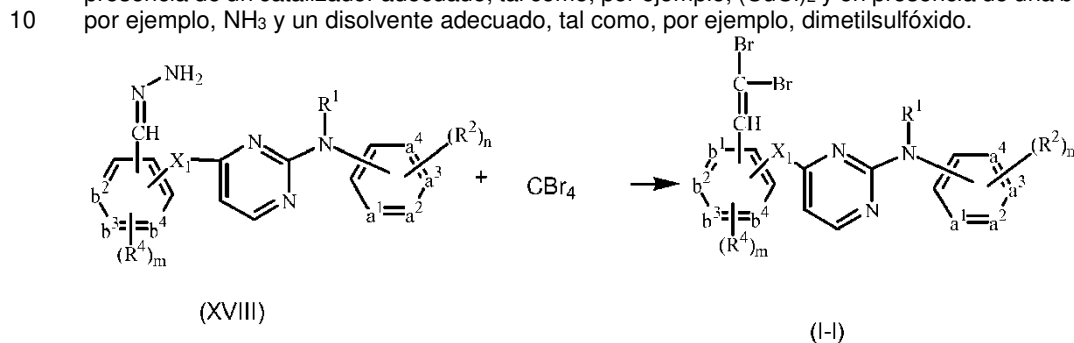


20 Compuestos de fórmula (I), en donde R^3 representa $\text{CR}^c=\text{CR}^c-\text{halo}$, siendo R^c como se define anteriormente en esta memoria y representando R^e CN, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -alquilo C_{1-6} o R^7 , estando representados dichos

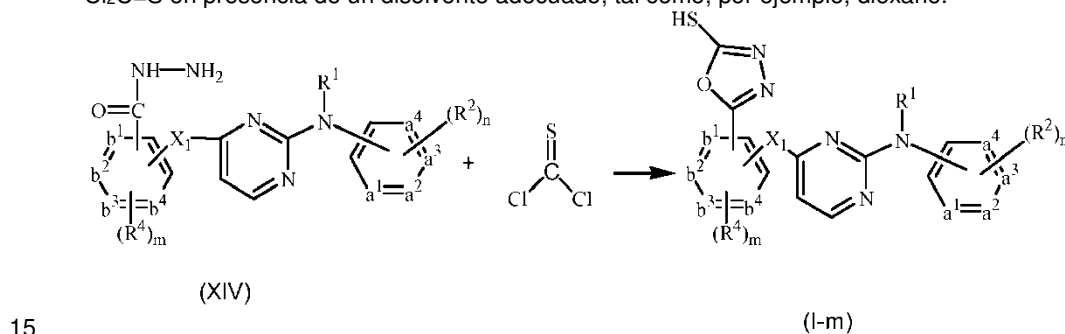
compuestos por la fórmula (I-k), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XI-a) con un compuesto intermedio de fórmula (XIII-a) en presencia de un reactivo de Horner-Emmons, tal como, por ejemplo, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O})_2\text{P(=O)-Cl}$, $n\text{BuLi}$, 1, 1, 1-trimetil-N-(trimetilsilil)-silanamina, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.



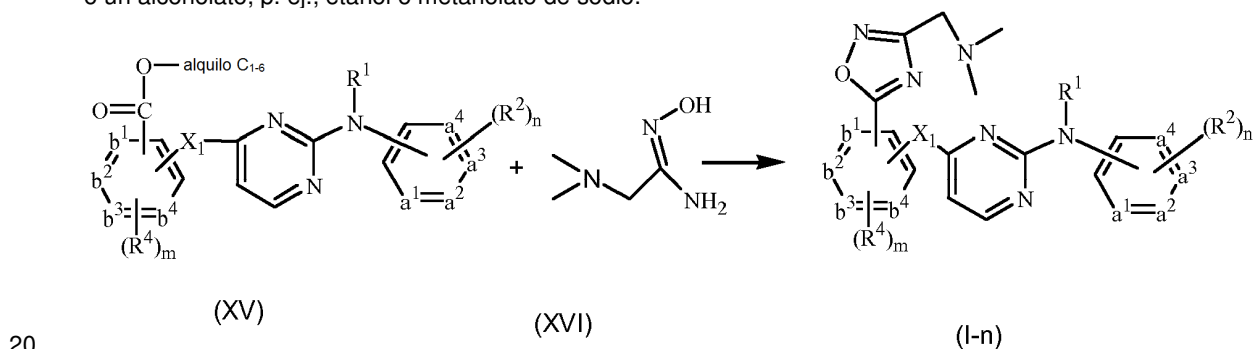
Compuestos de fórmula (I), en donde R^3 representa $\text{CH}=\text{C}(\text{Br})_2$, estando representados dichos compuestos por la fórmula (1-1), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XVIII) con CBr_4 , en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, $(\text{CuCl})_2$ y en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, NH_3 y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dimetilsulfóxido.



Compuestos de fórmula (I-m) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XIV) con $\text{Cl}_2\text{C}=\text{S}$ en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano.

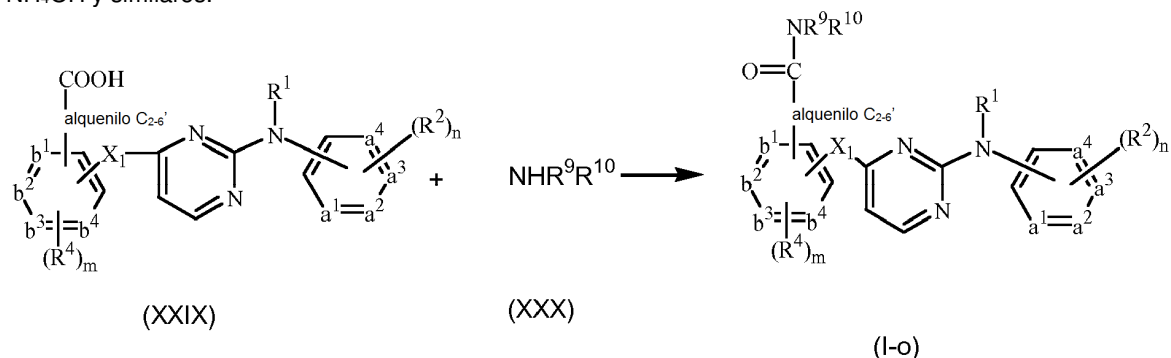


Compuestos de fórmula (I-n) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XV) con un compuesto intermedio de fórmula (XVI) en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol o un alcoholato, p. ej., etanol o metanolato de sodio.



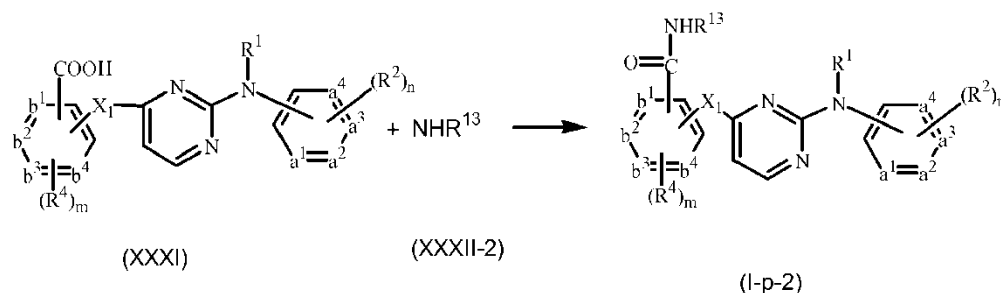
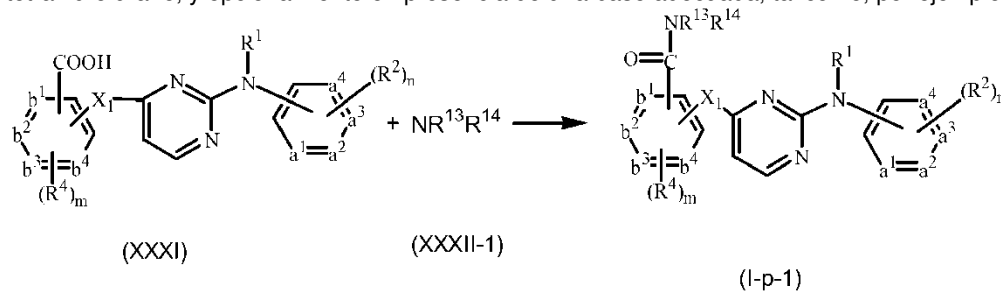
Compuestos de fórmula (I), en donde R³ representa alquenoilo C₂₋₆ sustituido con C(=O)NR⁹R¹⁰ y opcionalmente sustituido, además, con ciano, estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-o) en donde alquenoilo C₂₋₆' representa alquenoilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXIX) con un compuesto intermedio de fórmula (XXX) en presencia de hidroxibenzotriazol y etildimetilaminopropil carbodiimida y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, cloruro de metileno o tetrahidrofurano, y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, *N,N*-dietiletanamina, NH₄OH y similares.

5

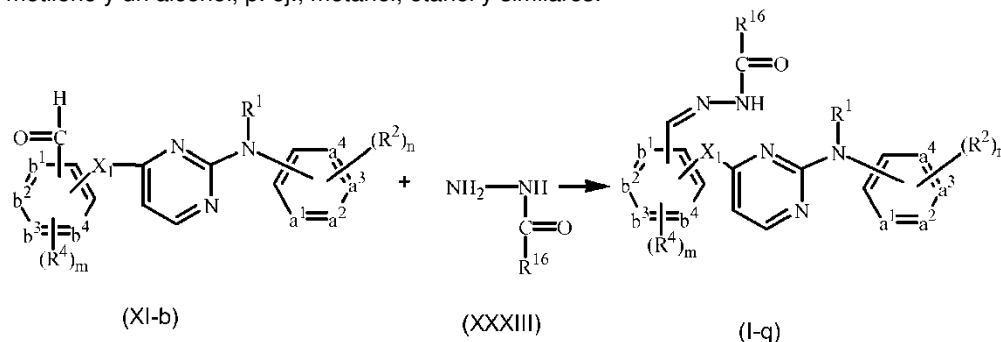


10 Compuestos de fórmula (I), en donde R³ representa -C(=O)NR¹³R¹⁴ o -C(=O)NHR¹³, estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-p-1) y (I-p-2), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXXI) con un compuesto intermedio de fórmula (XXXII-1) o (XXXII-2) en presencia de hidroxibenzotriazol y etildimetilaminopropil carbodiimida y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, cloruro de metileno o tetrahidrofurano, y opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, *N,N*-dietiletanamina.

15

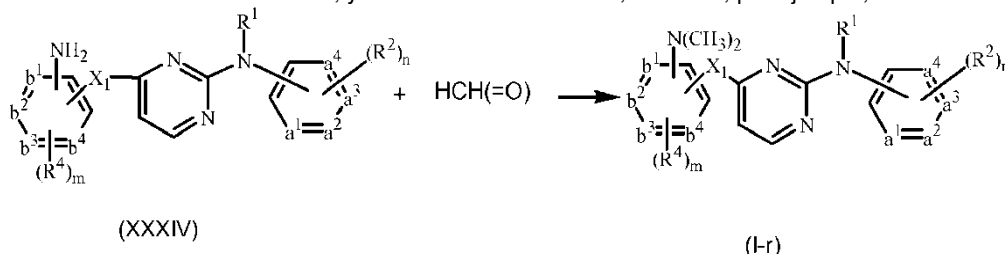


20 Compuestos de fórmula (I), en donde R³ representa CH=N-NH-C(=O)-R¹⁶, estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-q), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XI-b) con un compuesto intermedio de fórmula (XXXIII) en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, cloruro de metileno y un alcohol, p. ej., metanol, etanol y similares.



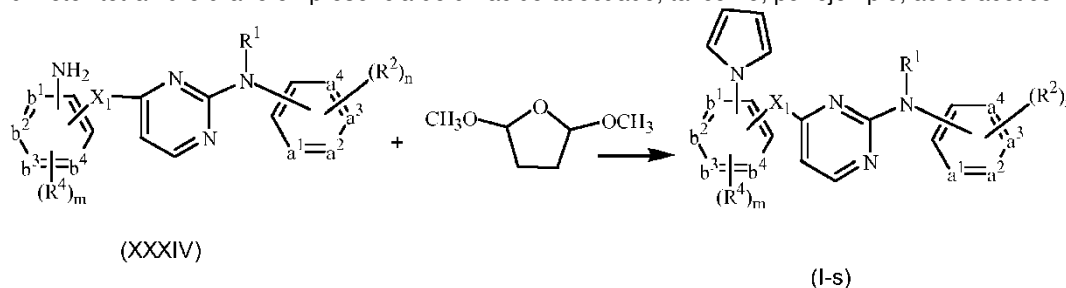
Compuestos de fórmula (I), en donde R³ representa N(CH₃)₂, estando representados dichos compuestos por la fórmula (1-r), se pueden preparar por metilación reductiva de un compuesto intermedio de fórmula (XXXIV) con formaldehído, en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, un ácido adecuado, es decir, ácido acético y similares, paladio sobre carbón vegetal, níquel Raney, y en presencia de un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo, cianoborohidruro de sodio o H₂, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, acetonitrilo.

5



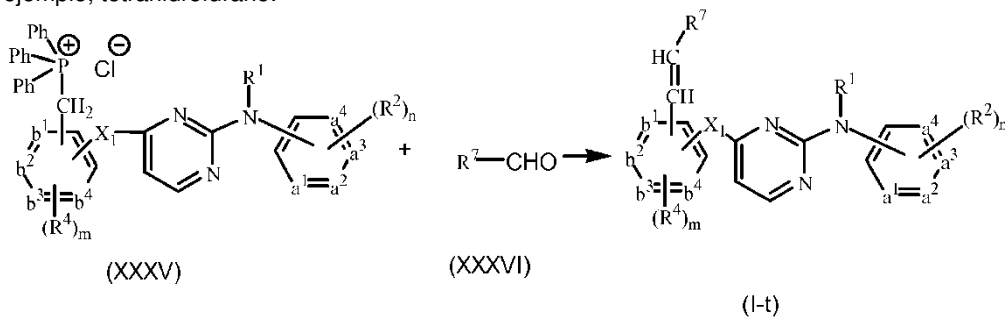
Compuestos de fórmula (I), en donde R³ representa pirrolilo, estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-s), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXXIV) con 2,5-dimetoxitetrahidrofurano en presencia de un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido acético.

10



Compuestos de fórmula (I), en donde R³ representa CH=CH-R⁷, estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-t), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXXV) (Ph indica fenilo) con un compuesto intermedio de fórmula (XXXVI) en presencia de nBuLi y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

15



Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse, además, convirtiendo compuestos de fórmula (I) entre sí de acuerdo con reacciones de transformación de grupo conocidas en la técnica.

Compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en las formas de N-óxido correspondientes siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de N-óxido. Dicha reacción de N-oxidación se puede llevar a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, p. ej., peróxido de sodio, peróxido de potasio; peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos, tales como, por ejemplo, ácido benzenocarboperoxoico o ácido benzenocarboperoxoico sustituido con halo, p. ej., ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoico, p. ej., ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, p. ej., hidroperóxido de terc-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, p. ej., etanol y similares, hidrocarburos, p. ej., tolueno, cetonas, p. ej., 2-butanona, hidrocarburos halogenados, p. ej., diclorometano, y mezclas de este tipo de disolventes.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), en donde R³ comprende ciano, se puede convertir en un compuesto de fórmula (I), en donde R³ comprende aminocarbonilo, mediante reacción con HCOOH, en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico. Un compuesto de fórmula (I), en donde R³ comprende ciano, se puede convertir

también, además, en un compuesto de fórmula (I), en donde R^3 comprende tetrazolilo, por reacción con azida de sodio en presencia de cloruro de amonio y *N,N*-dimetilacetamida.

5 Compuestos de fórmula (I), en donde R^3 comprende aminocarbonilo, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I), en donde R^3 comprende ciano, en presencia de un agente deshidratante adecuado. La deshidratación se puede realizar de acuerdo con metodologías bien conocidas por la persona experta en la técnica, tales como las descritas en "Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations" de Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Inc, 1999, p 1983-1985, que se incorpora en esta memoria como referencia. En dicha referencia se enumeran diferentes reactivos adecuados, tales como, por ejemplo, SOCl_2 , HOSO_2NH_2 , ClSO_2NCO , $\text{MeO}_2\text{CNSO}_2\text{NEt}_3$, PhSO_2Cl , TsCl , P_2O_5 , $(\text{Ph}_3\text{PO}_3\text{SCF}_3)_3\text{O}_3\text{SCF}_3$, éster polifosfato, $(\text{EtO})_2\text{POP}(\text{OEt})_2$, $(\text{EtO})_3\text{PI}_2$, 2-cloro-1,3,2-dioxafosfolano, 2,2,2-tricloro-2,2-dihidro-1,3,2-dioxafosfolano, POCl_3 , PPh_3 , $\text{P}(\text{NCl}_2)_3$, $\text{P}(\text{NEt}_2)_3$, COCl_2 , $\text{NaCl}\cdot\text{AlCl}_3$, ClCOCOC , ClCO_2Me , Cl_3CCOCl , $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, $\text{Cl}_3\text{CN}=\text{CCl}_2$, 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina, $\text{NaCl}\cdot\text{AlCl}_3$, $\text{HN}(\text{SiMe}_2)_3$, $\text{N}(\text{SiMe}_2)_4$, LiAlH_4 , y similares. Todos los reactivos enumerados en dicha publicación se incorporan en esta memoria como referencia.

15 Compuestos de fórmula (I), en donde R^3 comprende alqueno C_{2-6} se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I), en donde R^3 comprende alquilo C_{1-6} por reducción en presencia de un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo, H_2 , en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón vegetal, y en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, p. ej., metanol.

20 Compuestos de fórmula (I) en donde R^3 representa $\text{CH}(\text{OH})\text{-R}^{16}$, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I), en donde R^3 representa $\text{C}(=\text{O})\text{-R}^{16}$ mediante reacción con el reactivo de Jones en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 2-propanona.

25 El compuesto de fórmula (I), en donde R^3 representa $\text{C}(=\text{O})\text{-CH}_2\text{-R}^{16a}$, en donde R^{16a} representa ciano o aminocarbonilo, se puede convertir en un compuesto de fórmula (I), en donde R^3 representa $\text{C}(\text{Cl})=\text{CH-R}^{16a}$ mediante reacción con POCl_3 .

30 Compuestos de fórmula (I), en donde R^3 representa un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático o un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático sustituido con formilo se pueden convertir en compuestos de fórmula (I), en donde R^3 representa un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático o un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático sustituido con $\text{CH}(=\text{N-O-R}^8)$ mediante reacción con NH_2OR^8 en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, p. ej., etanol y similares. Compuestos de fórmula (I), en donde R^3 representa un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático o un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático sustituido con $\text{CH}(=\text{N-O-R}^8)$ se pueden convertir en compuestos de fórmula (I), en donde R^3 representa un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático o un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático sustituido con CN mediante reacción con una carbodiimida, en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

45 Compuestos de fórmula (I), en donde R^4 representa nitro, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I), en donde R^4 es amino, en presencia de un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo, H_2 , en presencia de un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, níquel Raney y en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, p. ej., metanol.

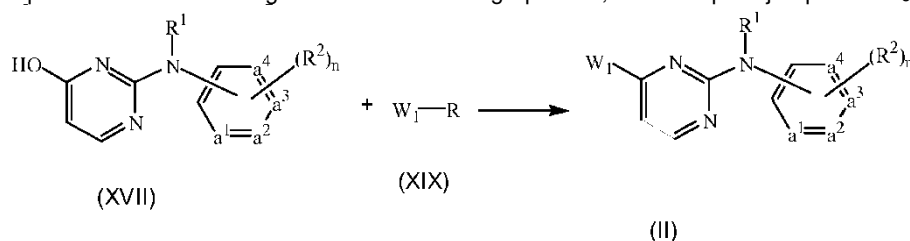
50 Compuestos de fórmula (I), en donde R^1 es hidrógeno se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I), en donde R^1 es alquilo C_{1-6} mediante reacción con un agente alquilante adecuado, tal como, por ejemplo, yodo-alquilo C_{1-6} , en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, hidruro de sodio, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

55 Algunos de los compuestos de fórmula (I) y algunos de los compuestos intermedios en la presente descripción pueden contener un átomo de carbono asimétrico. Formas isoméricas estereoquímicamente puras de dichos compuestos y dichos compuestos intermedios se pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los diastereoisómeros pueden separarse por métodos físicos, tales como cristalización selectiva, o técnicas cromatográficas, p. ej., distribución en contracorriente, cromatografía líquida y métodos similares. Los enantiómeros se pueden obtener a partir de mezclas racémicas convirtiendo primero dichas mezclas racémicas con agentes de resolución adecuados, tales como, por ejemplo, ácidos quirales, en mezclas de sales o compuestos diastereoméricos; separando luego físicamente dichas mezclas de sales o compuestos diastereoméricos mediante, por ejemplo, cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, p. ej., cromatografía líquida y métodos similares; y finalmente convirtiendo dichas sales o compuestos diastereoméricos separados en los enantiómeros correspondientes. También se pueden obtener formas isoméricas estereoquímicamente puras a partir de las formas isoméricas estereoquímicamente puras de los compuestos intermedios y materiales de partida apropiados, con la condición de que las reacciones intermedias se produzcan de forma estereoespecífica.

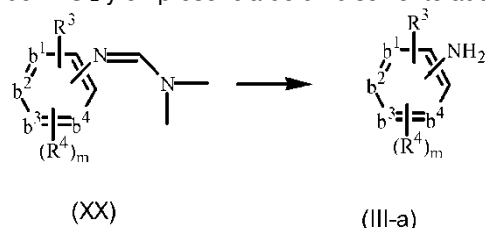
Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) y de los compuestos intermedios implica la cromatografía líquida, en particular la cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral.

5 Algunos de los compuestos intermedios y materiales de partida son compuestos conocidos y pueden estar disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica o algunos de los compuestos de fórmula (I) o los compuestos intermedios descritos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en los documentos WO 99/50250 y WO 00/27825.

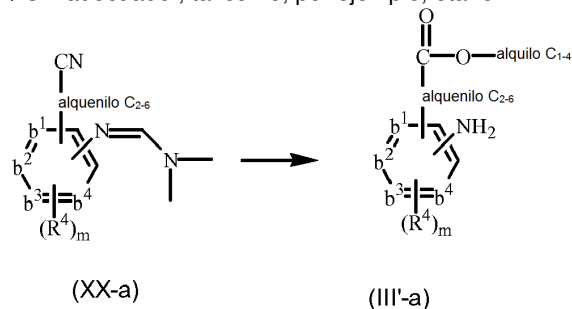
10 Compuestos intermedios de fórmula (II) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XVII) con un agente introductor de un grupo lábil de fórmula (XIX), en donde W_1 representa el grupo lábil y R representa el resto del agente introductor del grupo lábil, tal como por ejemplo $POCl_3$.



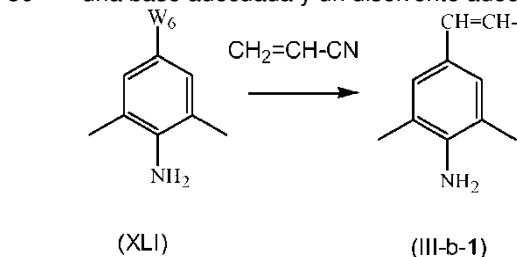
15 Compuestos intermedios de fórmula (III), en donde X_1 representa NH, estando representados dichos compuestos intermedios por la fórmula (III-a), se pueden preparar a partir de un compuesto intermedio de fórmula (XX) en presencia de $ZnCl_2$ y en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo etanol.

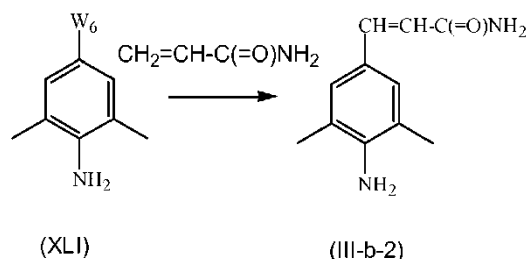


20 Compuestos intermedios de fórmula (III'-a) como se representa a continuación pueden prepararse a partir de un compuesto intermediario de fórmula (XX), en donde R^3 representa alqueno C₂₋₆ sustituido con CN, estando representado dicho compuesto intermedio por la fórmula (XX-a), en presencia de $ZnCl_2$ y en presencia de un alquil C₁₋₄-OH adecuado, tal como, por ejemplo, etanol.



25 Compuestos de fórmula (III-b-1) y (III-b-2) tal como se representa más adelante se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XLI) o una sal por adición apropiada del mismo, en donde W_6 representa un grupo lábil adecuado, con acrilonitrilo o acrilamida en presencia de un catalizador de paladio adecuado, una base adecuada y un disolvente adecuado.





Grupos lábiles adecuados en la reacción anterior son, por ejemplo, halo, triflato, tosilato, mesilato y similares. Preferiblemente, W_6 es halo, más preferiblemente yodo o bromo.

5 El catalizador de paladio (Pd) puede ser un catalizador de Pd homogéneo, tal como, por ejemplo, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, bis(dibenciliden acetona)paladio, metalacido de tiometilfenilglutaramida-paladio y similares, o un catalizador de Pd heterogéneo, tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón vegetal, paladio sobre óxidos metálicos, paladio sobre zeolitas.

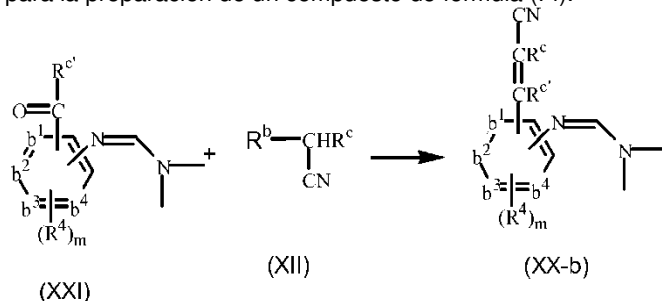
10 Preferiblemente, el catalizador de paladio es un catalizador de Pd heterogéneo, más preferiblemente paladio sobre carbón vegetal (Pd/C). Pd/C es un catalizador recuperable, es estable y relativamente económico. Se puede separar fácilmente (filtración) de la mezcla de reacción, reduciendo con ello el riesgo de trazas de Pd en el producto final. El uso de Pd/C también evita la necesidad de ligandos, tales como, por ejemplo, ligandos de fosfina, que son caros, tóxicos y contaminantes de los productos sintetizados.

15 Bases adecuadas en la reacción anterior son, por ejemplo, acetato de sodio, acetato de potasio, *N,N*-dietiletanamina, hidrógeno-carbonato de sodio, hidróxido de sodio y similares.

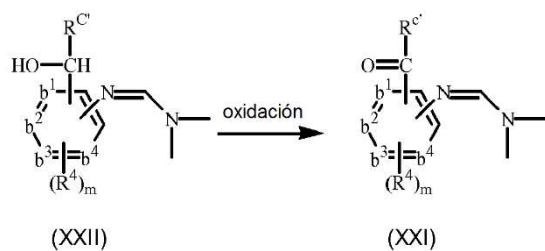
20 Disolventes adecuados en la reacción anterior son, por ejemplo, acetonitrilo, *N,N*-dimetilacetamida, un líquido iónico, p. ej., [bmim]PF₆, *N,N*-dimetilformamida, agua, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, 1-metil-2-pirrolidinona y similares.

25 Compuestos intermedios de fórmula (III-b-2) se pueden convertir en un compuesto intermedio de fórmula (III-b-1) en presencia de un agente deshidratante adecuado. La deshidratación se puede realizar de acuerdo con metodologías bien conocidas por la persona experta en la técnica, tales como las descritas en "Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations" de Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Inc, 1999, p 1983-1985, que se incorpora en esta memoria como referencia. En dicha referencia se enumeran diferentes reactivos adecuados, tales como, por ejemplo, $SOCl_2$, $HOSO_2NH_2$, $ClSO_2NCO$, $MeO_2CNSO_2NEt_3$, $PhSO_2Cl$, $TsCl$, P_2O_5 , $(Ph_3PO_3SCF_3)_3O_3SCF_3$, éster polifisfato, $(EtO)_2POP(OEt)_2$, $(EtO)_3PI_2$, 2-cloro-1,3,2-dioxafosfolano, 2,2,2-tricloro-2,2-dihidro-1,3,2-dioxafosfolano, $POCl_3$, PPh_3 , $P(NCl_2)_3$, $P(NEt_2)_3$, $COCl_2$, $NaCl \cdot AlCl_3$, $ClCOCl$, $ClCO_2Me$, Cl_3CCOCl , $(CF_3CO)_2O$, $Cl_3CN=CCl_2$, 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina, $NaCl \cdot AlCl_3$, $HN(SiMe_2)_3$, $N(SiMe_2)_4$, $LiAlH_4$, y similares. Todos los reactivos enumerados en dicha publicación se incorporan en esta memoria como referencia.

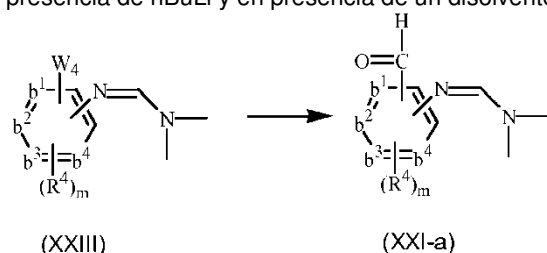
35 Compuestos intermedios de fórmula (XX), en donde R^3 representa $CR^c=CR^c-CN$, siendo R^c y $R^{c'}$ como se describen anteriormente en esta memoria, siendo representados dichos compuestos intermedios mediante la fórmula (XX-b), se pueden preparar a partir de un compuesto intermedio de fórmula (XXI) mediante la reacción descrita anteriormente para la preparación de un compuesto de fórmula (I-f).



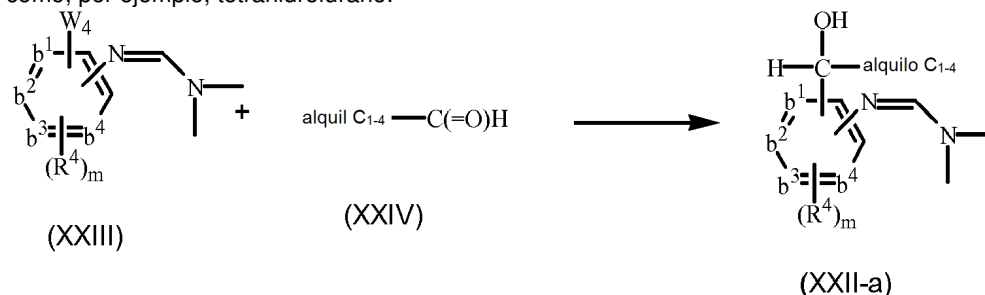
40 Compuestos intermedios de fórmula (XXI) se pueden preparar por oxidación de un compuesto intermedio de fórmula (XXII) en presencia de un agente oxidante adecuado, tal como, por ejemplo, $KMnO_4$, en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, cloruro de metileno y tris[2-(2-metoxietoxi)etil]amina.



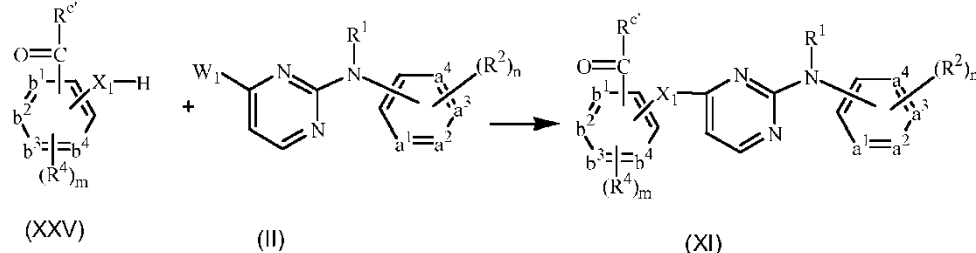
- 5 Compuestos intermedios de fórmula (XXI) en donde R^c es H, estando representados dichos compuestos intermedios por la fórmula (XXI-a), también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXIII), en donde W₄ representa un grupo lábil adecuado, tal como halo, p. ej., bromo, con *N,N*-dimetilformamida en presencia de *n*BuLi y en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.



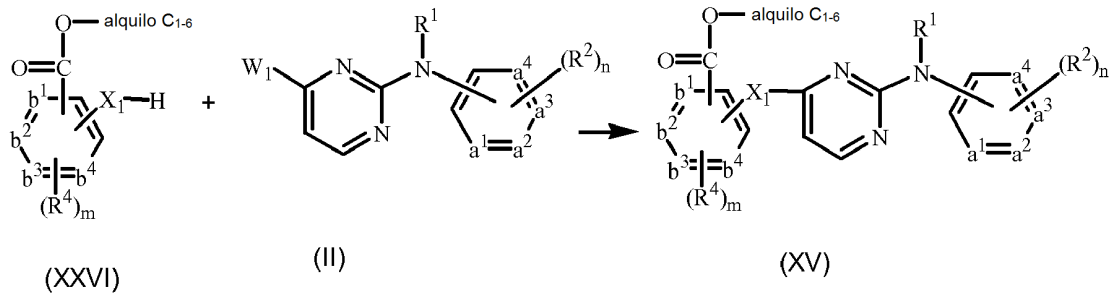
- 10 Compuestos intermedios de fórmula (XXII), en donde R^c representa alquilo C₁₋₄, estando representados dichos compuestos intermedios por la fórmula (XXII-a), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXIII) con un compuesto intermedio de fórmula (XXIV) en presencia de *n*BuLi y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.



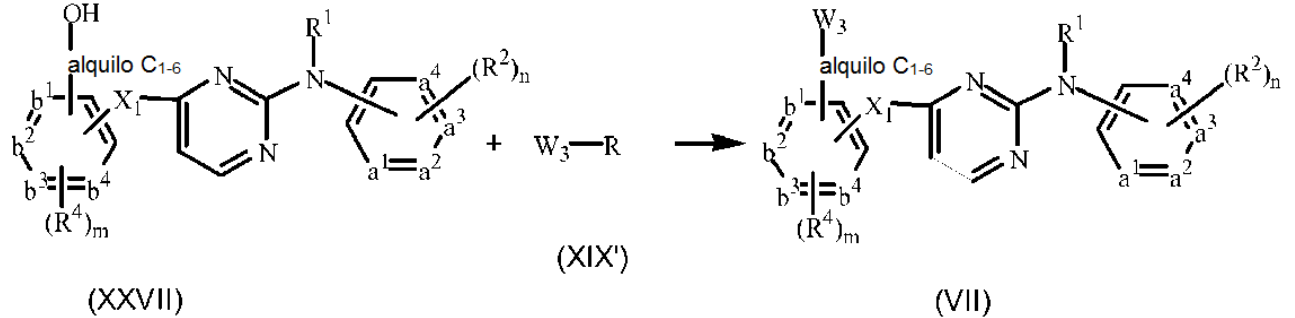
- 15 Compuestos intermedios de fórmula (XI) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXV) con un compuesto intermedio de fórmula (II), opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, 1-metil-pirrolidin-2-ona, o un ácido adecuado, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico..



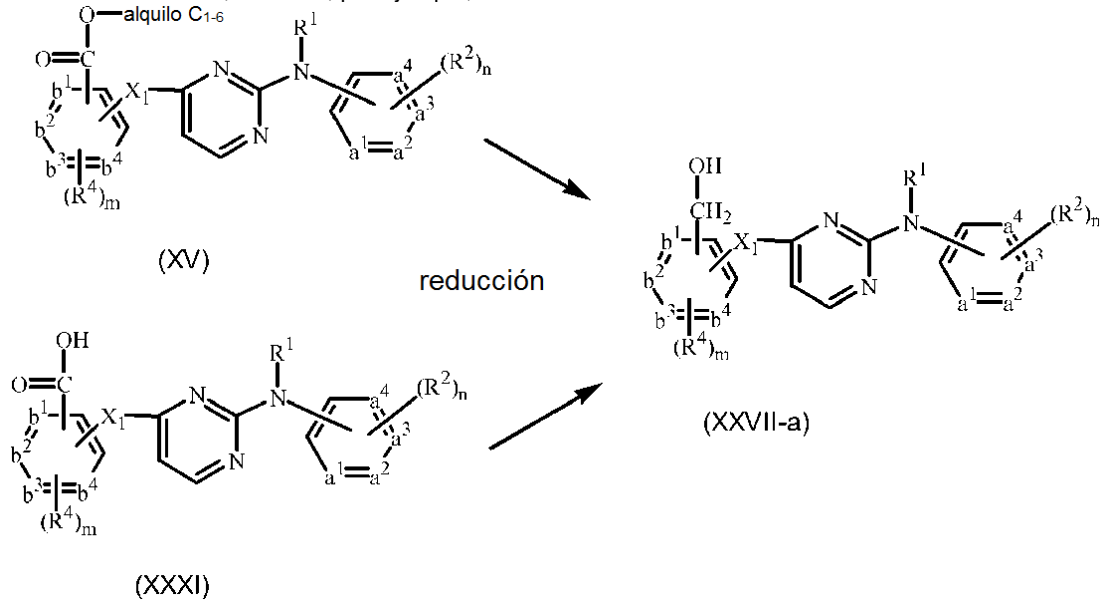
- 20 Compuestos intermedios de fórmula (XV) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXVI) con un compuesto intermedio de fórmula (II) en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo 1-metil-pirrolidin-2-ona e hidruo de sodio y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano.



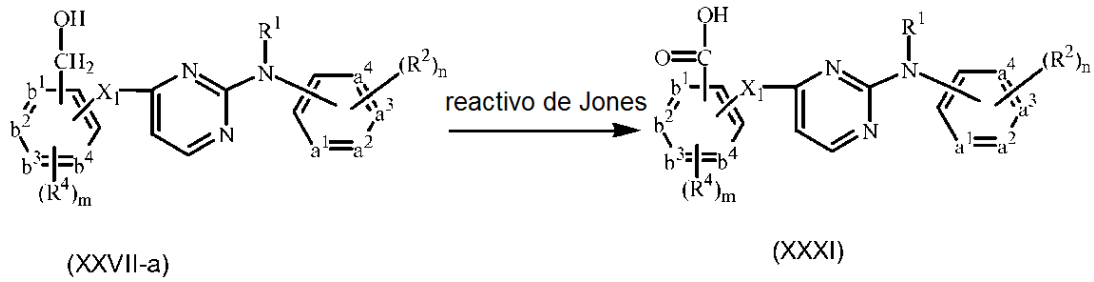
5 Compuestos intermedios de fórmula (VII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXVII) con un agente introductor de un grupo lábil de fórmula (XIX'), tal como, por ejemplo, SOCl_2 , en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, cloruro de metileno.



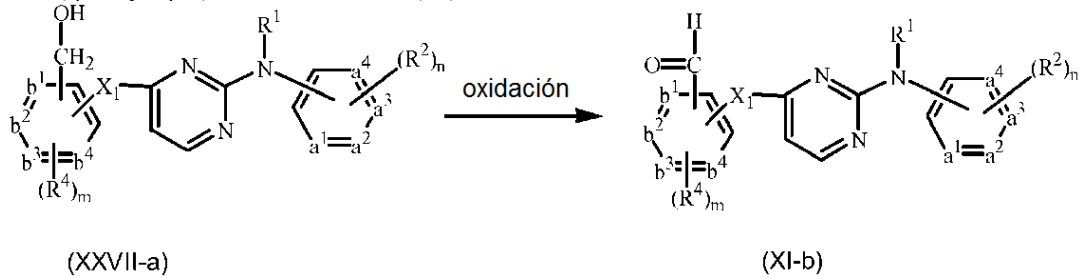
10 Compuestos intermedios de fórmula (XXVII), en donde alquilo C_{1-6} representa CH_2 , estando representados dichos compuestos intermedios por la fórmula (XXVII-a), se pueden preparar reduciendo un compuesto intermedio de fórmula (XV) o de fórmula (XXXI) con un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo, LiAlH_4 , en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.



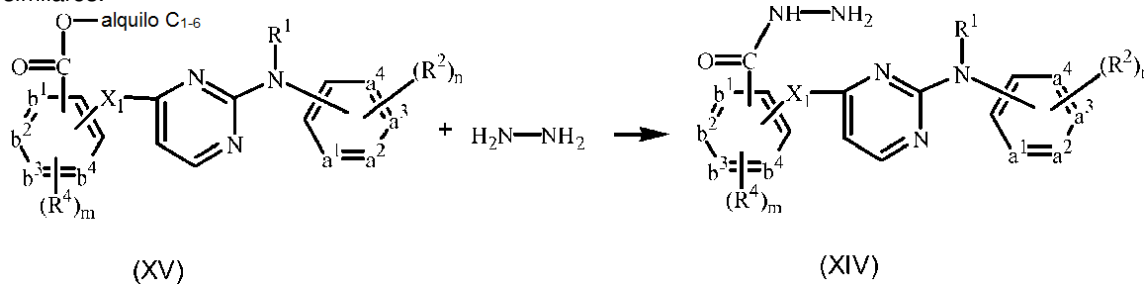
15 Compuestos intermedios de fórmula (XXVII-a) pueden convertirse en un compuesto intermedio de fórmula (XXXI) mediante reacción con el reactivo de Jones en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, acetona.



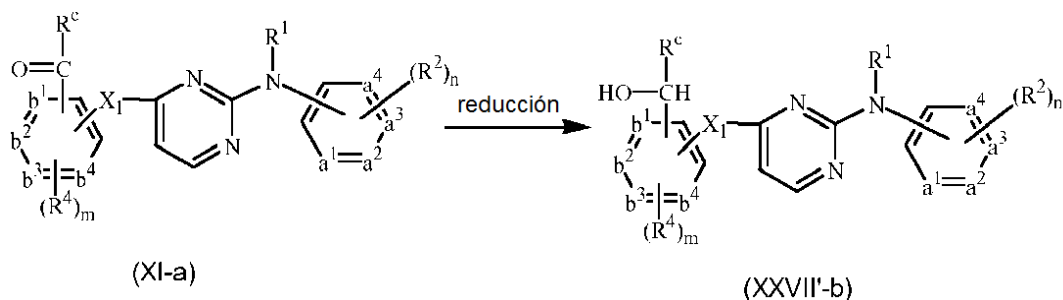
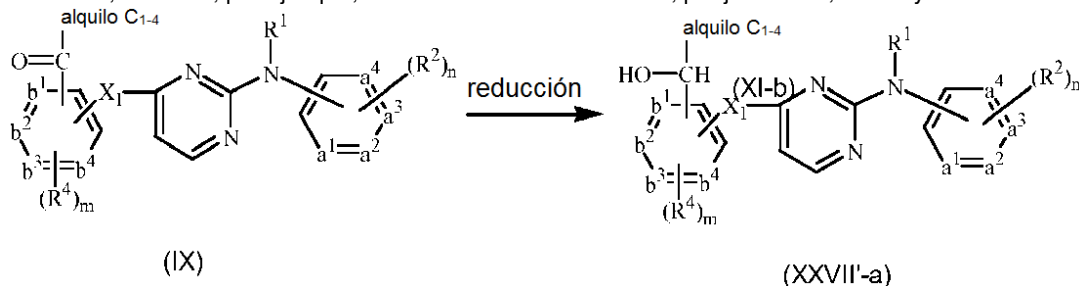
5 Compuestos intermedios de fórmula (XI-b) se pueden preparar por oxidación de un compuesto intermedio de fórmula (XXVII-a) en presencia de un agente oxidante adecuado, tal como, por ejemplo, MnO₂, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, cloruro de metileno, *N,N*-dimetilformamida.



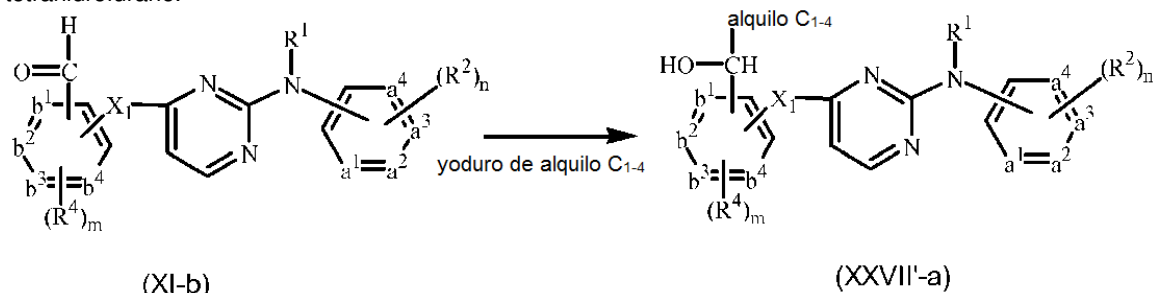
10 Compuestos intermedios de fórmula (XIV) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XV) con H₂N-NH₂ en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, p. ej., etanol y similares.



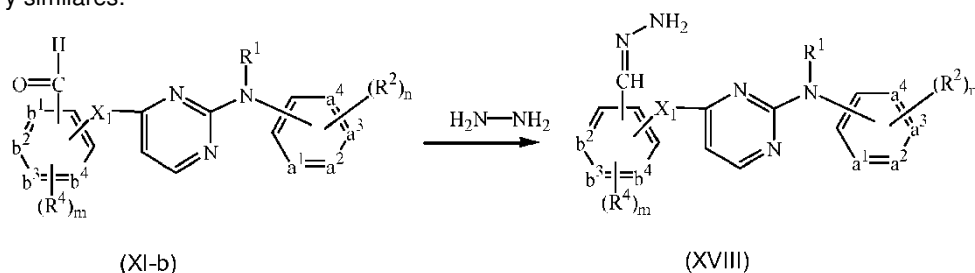
15 Compuestos intermedios de fórmula (IX) y (XI-a) pueden reducirse a un compuesto intermedio de fórmula (XXVII-a) y (XXVII-b) en presencia de un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo, NaBH₄, LiAlH₄ o BuLi y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o un alcohol, p. ej. metanol, etanol y similares.



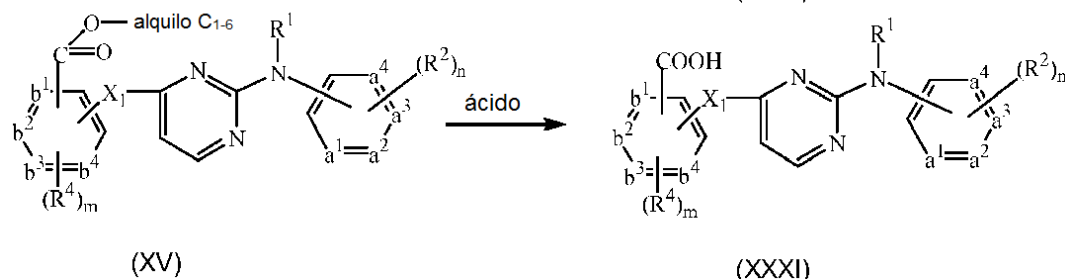
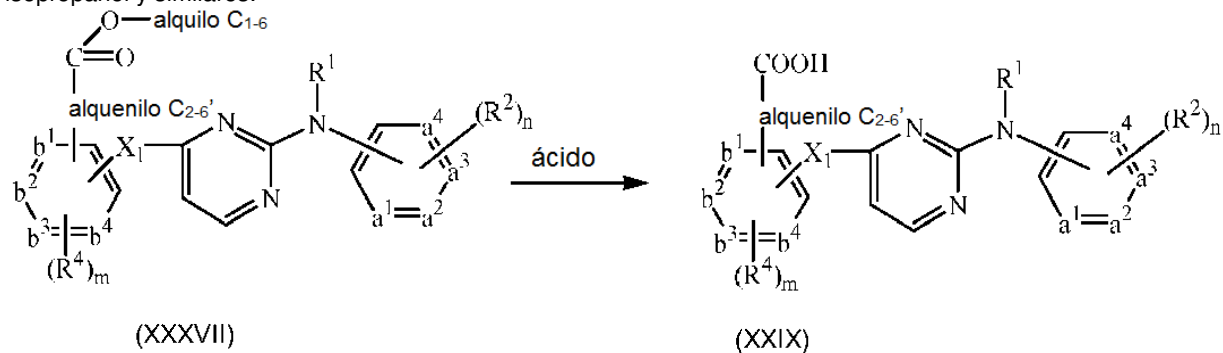
Un compuesto intermedio de fórmula (XI-b) se puede convertir en un compuesto intermedio de fórmula (XXVII'-a) por reacción con yoduro de alquilo C₁₋₄ en presencia de Mg y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dietiléter y tetrahidrofurano.



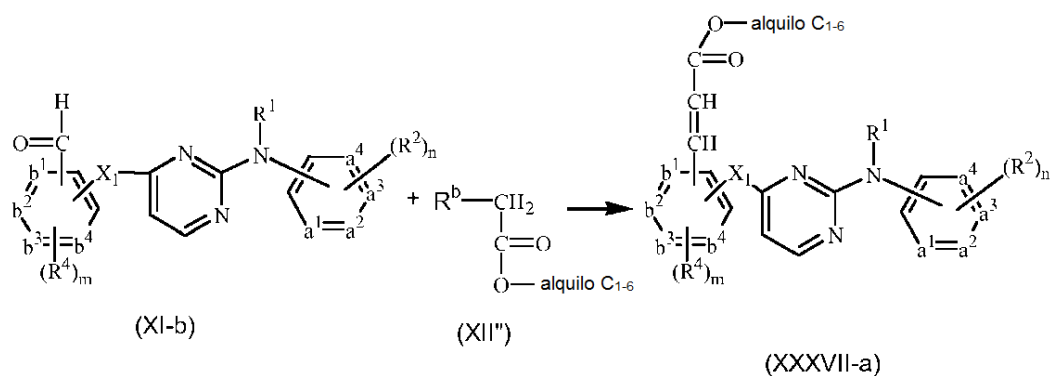
5 Compuestos intermedios de fórmula (XVIII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XI-b) con H₂N-NH₂ en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, p. ej., etanol y similares.



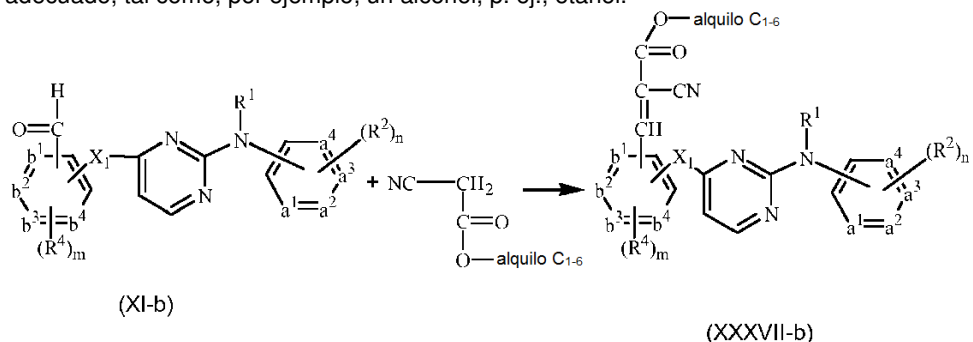
10 Compuestos intermedios de fórmula (XXIX) o (XXXI) se pueden preparar hidrolizando un intermedio de fórmula (XXXVII), en donde alqueno C_{2-6'} representa alqueno C₂₋₆, ciano opcionalmente sustituido, o un compuesto intermedio de fórmula (XV) en presencia de una solución ácida acuosa adecuada, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico 2 N y similares, y en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, p. ej., isopropanol y similares.



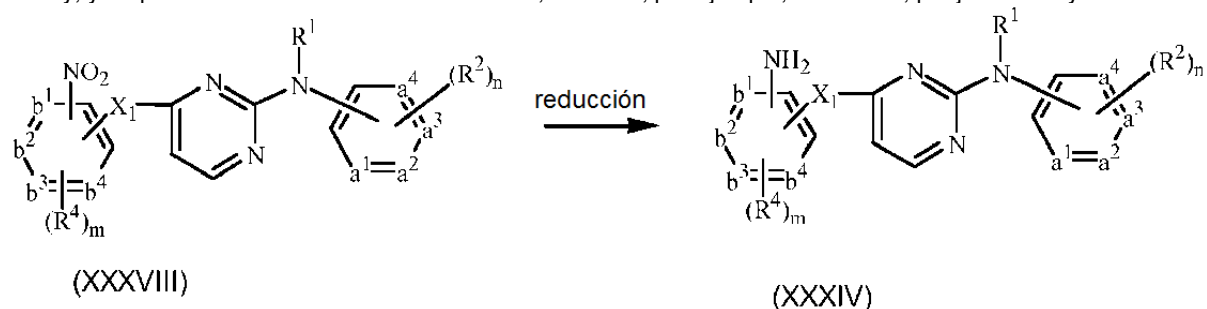
20 Compuestos intermedios de fórmula (XXXVII), en donde alqueno C₂₋₆ es CH=CH, representándose dichos compuestos intermedios por la fórmula (XXXVII-a), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XI-b) con un reactivo de Wittig o de Horner-Emmons de fórmula (XII''), en donde R⁹ representa, por ejemplo, (fenil)₃P⁺- Cl⁻ o (CH₃CH₂-O)₂P(=O)-, que puede considerarse como un precursor adecuado de un iluro de fósforo, en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.



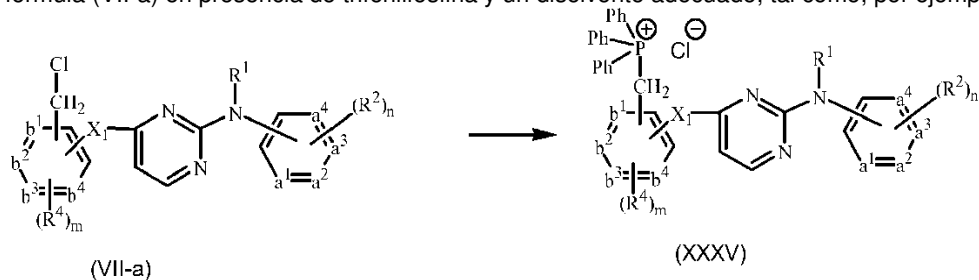
- 5 Compuestos intermedios de fórmula (XXXVII), en donde alqueno C₂₋₆' es -CH=C(CN)-, representándose dichos compuestos intermedios por la fórmula (XXXVII-b), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XI-b) con NC-CH₂-C(=O)O-alquilo C₁₋₆, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, piperidina, y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, p. ej., etanol.



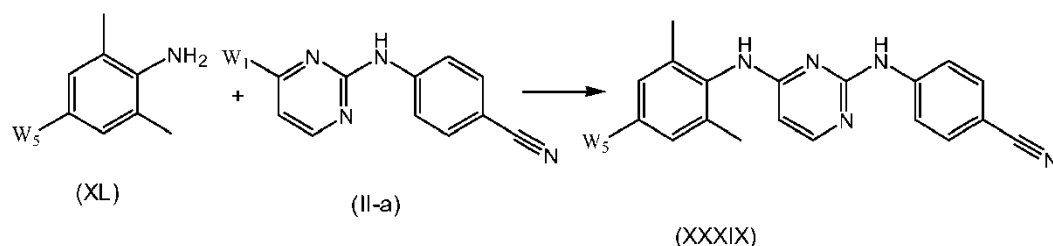
- 10 Compuestos intermedios de fórmula (XXXIV) se pueden preparar reduciendo un compuesto intermedio de fórmula (XXXVIII) en presencia de H₂ y un catalizador adecuado, tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón vegetal o níquel Raney, y en presencia de un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, un alcohol, p. ej. metanol y similares.



- 15 Compuestos intermedios de fórmula (XXXV) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VII-a) en presencia de trifenilfosfina y un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, acetonitrilo.



- 20 Compuestos intermedios de fórmula (XXXIX) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XL) con un compuesto intermedio de fórmula (II-a), en donde W₅ y W₁ son como se definen anteriormente en esta memoria.



Los compuestos de fórmula (I) preparados en los procedimientos descritos anteriormente en esta memoria pueden sintetizarse en forma de una mezcla de formas estereoisoméricas, en particular en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) pueden convertirse en las formas de sal diastereoméricas correspondientes mediante reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sal diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de ellas por medio de álcalis. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica la cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas isoméricas estereoquímicamente puras también pueden derivarse de las formas isoméricas estereoquímicamente puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción se produzca de manera estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

Los expertos en la técnica apreciarán que en los procedimientos descritos anteriormente los grupos funcionales de compuestos intermedios pueden necesitar ser bloqueados por grupos protectores.

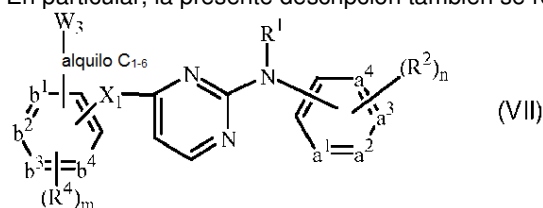
Los grupos funcionales que es deseable proteger incluyen hidroxilo, amino y ácido carboxílico. Grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen grupos trialquilsililo (p. ej., *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilsililo o trimetilsililo), bencilo y tetrahidropiraniolo. Grupos protectores adecuados para amino incluyen *tert*-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo. Grupos protectores adecuados para el ácido carboxílico incluyen alquilo C₁₋₆ o ésteres bencílicos.

La protección y desprotección de los grupos funcionales puede tener lugar antes o después de una etapa de reacción.

El uso de grupos protectores se describe completamente en 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J W F McOmie, Plenum Press (1973), y 'Protective Groups in Organic Synthesis' 2ª edición, T W Greene y P G M Wutz, Wiley Interscience (1991).

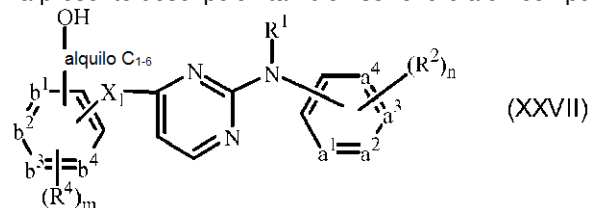
La presente descripción también se refiere a nuevos compuestos de fórmula (VII), (XXVII), (XXXIX) y (XXXVII) que pueden utilizarse como compuestos intermedios en la síntesis de los compuestos de fórmula (I) y que también exhiben actividad inhibitoria de la replicación del VIH.

En particular, la presente descripción también se refiere a un compuesto de fórmula



un *N*-óxido, una sal por adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria y una forma estereoquímicamente isomérica de la misma, en donde R¹, R², R⁴, X₁, m, n, -a¹=a²-a³=a⁴- y -b¹=b²-b³=b⁴- son como los definidos anteriormente en esta memoria para los compuestos de fórmula (I) y W₃ representa un grupo lábil adecuado, tal como por ejemplo halo, p. ej., cloro y similares.

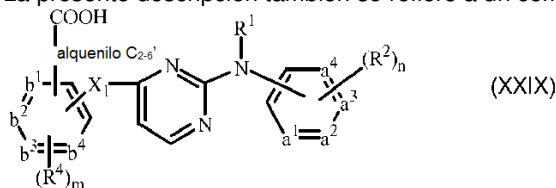
La presente descripción también se refiere a un compuesto de fórmula



un *N*-óxido, una sal por adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria y una forma estereoquímicamente isomérica de la misma, en donde

R¹, R², R⁴, X₁, m, n, -a¹=a²-a³=a⁴- and -b¹=b²-b³=b⁴- son como los definidos anteriormente en esta memoria para los compuestos de fórmula (I).

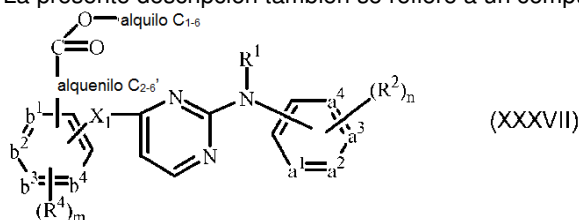
La presente descripción también se refiere a un compuesto de fórmula



un *N*-óxido, una sal por adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria y una forma estereoquímicamente isomérica de la misma, en donde

R¹, R², R⁴, X₁, m, n, -a¹=a²-a³=a⁴- and -b¹=b²-b³=b⁴- son como los definidos anteriormente en esta memoria para los compuestos de fórmula (I) y alquenilo C_{2-6'} representa alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano.

La presente descripción también se refiere a un compuesto de fórmula

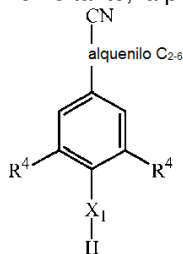


un *N*-óxido, una sal por adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria y una forma estereoquímicamente isomérica de la misma, en donde

R¹, R², R⁴, X₁, m, n, -a¹=a²-a³=a⁴- and -b¹=b²-b³=b⁴- son como los definidos anteriormente en esta memoria para los compuestos de fórmula (I) y alquenilo C_{2-6'} representa alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con ciano.

Compuestos de fórmula (III-b) tal como se representa a continuación intervienen en la síntesis de compuestos de fórmula (I).

Por lo tanto, la presente descripción también se refiere a un compuesto de fórmula (III-b)



un *N*-óxido, una sal por adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria y una forma estereoquímicamente isomérica de la misma, en donde

R⁴ y X₁ son como se definieron anteriormente en esta memoria para los compuestos de fórmula (I).

Compuestos preferidos de fórmula (III-b) son aquellos compuestos, en donde X₁ representa NH. Compuestos más preferidos de fórmula (III-b) son aquellos compuestos, en donde X₁ representa NH y alquenilo C₂₋₆ representa CH=CH. Compuestos más preferidos de fórmula (III-b) son los compuestos de fórmula (III-b-1) tal como se describe anteriormente en esta memoria.

Los compuestos de fórmula (I), (I'), (I''), (I'''), (VII), (XXVII), (XXIX) y (XXXVII) muestran propiedades antirretrovirales (propiedades inhibidoras de la transcriptasa inversa), en particular contra el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), que es el agente etiológico del Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en seres humanos. El virus VIH infecta preferentemente a las células T-4 humanas y las destruye o cambia su función normal, particularmente la coordinación del sistema inmune. Como resultado, un paciente infectado tiene un número cada vez menor de células T-4, que, además de ello, se comportan de manera anormal. Por lo tanto, el sistema de defensa inmunológica es incapaz de combatir infecciones y neoplasias y el sujeto infectado con el VIH fallece generalmente por infecciones oportunistas, tales como la neumonía, o por cánceres. Otras afecciones asociadas con la infección por el VIH incluyen trombocitopenia, sarcoma de Kaposi e infección del sistema nervioso central caracterizada por desmielinización progresiva, que resulta en demencia y síntomas tales como disartria progresiva, ataxia y desorientación. La infección

por el VIH también se ha asociado con neuropatía periférica, linfadenopatía generalizada progresiva (PGL) y complejo relacionado con el SIDA (ARC).

5 Los presentes compuestos también muestran actividad contra cepas del VIH resistentes a (multi)fármacos, en particular cepas del VIH-1 resistentes a (multi)fármacos, más en particular los presentes compuestos muestran actividad contra cepas del VIH, especialmente cepas del VIH-1, que han adquirido resistencia a uno o más inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos conocidos en la técnica. Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos conocidos en la técnica son aquellos inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos distintos de los presentes compuestos y, en particular, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos comerciales. . Los presentes compuestos también tienen poca o ninguna afinidad de unión a la glicoproteína ácida α -1 humana; la glicoproteína ácida α -1 humana no afecta o solo afecta débilmente a la actividad anti-VIH de los presentes compuestos.

15 Debido a sus propiedades antirretrovirales, particularmente sus propiedades anti-VIH, especialmente su actividad anti-VIH-1, los compuestos de fórmula (I), sus *N*-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, son útiles en el tratamiento de individuos infectados por el VIH y para la profilaxis de estas infecciones. En general, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de animales de sangre caliente infectados con virus cuya existencia está mediada por, o depende de la enzima transcriptasa inversa. Las afecciones que pueden prevenirse o tratarse con los compuestos de la presente invención, especialmente afecciones asociadas con el VIH y otros retrovirus patógenos, incluyen SIDA, complejo relacionado con el SIDA (ARC), linfadenopatía progresiva generalizada (PGL), así como enfermedades del sistema nervioso central crónico provocadas por retrovirus, tales como, por ejemplo, demencia mediada por VIH y esclerosis múltiple.

25 Por lo tanto, los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos pueden utilizarse como medicinas contra las afecciones arriba mencionadas. Dicho uso como una medicina comprende la administración a sujetos infectados con el VIH de una cantidad efectiva para combatir las afecciones asociadas con el VIH y otros retrovirus patógenos, especialmente el VIH-1. En particular, los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de infecciones por el VIH.

30 La presente descripción también proporciona composiciones para tratar infecciones virales que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) y un soporte o diluyente farmacéuticamente aceptable.

35 Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas, pueden citarse todas las composiciones empleadas habitualmente para administrar fármacos por vía sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal por adición, ya que el ingrediente activo se combina en una mezcla íntima con un soporte farmacéuticamente aceptable, el cual puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en una forma de dosificación unitaria adecuada, particularmente para la administración por vía oral, rectal, percutánea o por inyección parenteral. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales, tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o soportes sólidos, tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso obviamente se emplean soportes farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el soporte comprenderá generalmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el soporte comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear soportes líquidos, agentes de suspensión y similares, apropiados. También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de varias maneras, p. ej., como un parche transdérmico, como una unción puntual, como un ungüento.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por inhalación o insuflación por medio de métodos y formulaciones empleados en la técnica para la administración por este medio. Por lo tanto, en general, los compuestos de la presente invención pueden administrarse a los pulmones en forma de una solución, una suspensión

o un polvo seco. Cualquier sistema desarrollado para el suministro de soluciones, suspensiones o polvos secos mediante inhalación o insuflación oral o nasal es adecuado para la administración de los presentes compuestos.

Para ayudar a la solubilidad de los compuestos de fórmula (I), se pueden incluir ingredientes adecuados, p. ej., ciclodextrinas, en las composiciones. Ciclodextrinas apropiadas son α -, β -, γ -ciclodextrinas o éteres y éteres mixtos de las mismas, en donde uno o más de los grupos hidroxilo de las unidades de anhidroglucosa de la ciclodextrina están sustituidos con alquilo C₁₋₆, particularmente metilo, etilo o isopropilo, p. ej. β -CD metilado al azar; hidroxialquilo C₁₋₆, particularmente hidroxietilo, hidroxipropilo o hidroxibutilo; carboxialquilo C₁₋₆, particularmente carboximetilo o carboxietilo; alquil C₁₋₆carbonilo, particularmente acetilo. Especialmente notables como formadores de complejos y/o solubilizantes son β -CD, β -CD metilado al azar, 2,6-dimetil- β -CD, 2-hidroxietil- β -CD, 2-hidroxipropil- β -CD y (2-carboximetoxi)propil- β -CD y, en particular, 2-hidroxipropil- β -CD (2-HP- β -CD).

La expresión éter mixto designa derivados de ciclodextrina en los que al menos dos grupos hidroxilo de ciclodextrina están eterificados con diferentes grupos, tales como, por ejemplo, hidroxipropilo e hidroxietilo.

La sustitución molar promedio (M.S) se utiliza como una medida del número promedio de moles de unidades alcoxi por mol de anhidroglucosa. El grado de sustitución (D.S.) promedio se refiere al número promedio de hidroxilos sustituidos por unidad de anhidroglucosa.

Los valores M.S. y D.S. pueden determinarse mediante diversas técnicas analíticas, tales como la resonancia magnética nuclear (RMN), la espectrometría de masas (MS) y la espectroscopía infrarroja (IR). Dependiendo de la técnica utilizada, se pueden obtener valores ligeramente diferentes para un derivado de ciclodextrina dado. Preferiblemente, medido por espectrometría de masas, la M.S. varía de 0,125 a 10 y el D.S. varía de 0,125 y 3.

Otras composiciones adecuadas para la administración oral o rectal comprenden partículas que consisten en una dispersión sólida que comprende un compuesto de fórmula (I) y uno o más polímeros hidrosolubles farmacéuticamente aceptables apropiados.

La expresión "una dispersión sólida", utilizada en lo sucesivo define un sistema en un estado sólido (en oposición a un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, en el caso del compuesto de fórmula (I) y el polímero hidrosoluble, en el que un componente se dispersa más o menos uniformemente por todo el otro componente o componentes (en caso de que se incluyan agentes de formulación farmacéuticamente aceptables adicionales, generalmente conocidos en la técnica, tales como plastificantes, conservantes y similares). Cuando dicha dispersión de los componentes es tal que el sistema es química y físicamente uniforme u homogéneo en su totalidad o consiste en una fase tal como se define en termodinámica, dicha dispersión sólida se denominará "una solución sólida". Las soluciones sólidas son sistemas físicos preferidos, porque los componentes que contienen están habitualmente biodisponibles fácilmente para los organismos a los que se administran. Esta ventaja probablemente puede explicarse por la facilidad con la que dichas soluciones sólidas pueden formar soluciones líquidas cuando se ponen en contacto con un medio líquido, tal como los jugos gastrointestinales. La facilidad de disolución puede atribuirse, al menos en parte, al hecho de que la energía requerida para la disolución de los componentes de una solución sólida es menor que la requerida para la disolución de componentes de una fase sólida cristalina o microcristalina.

La expresión "una dispersión sólida" también comprende dispersiones que son menos homogéneas por completo que las soluciones sólidas. Dichas dispersiones no son química ni físicamente uniformes por completo ni comprenden más de una fase. Por ejemplo, la expresión "una dispersión sólida" también se refiere a un sistema que tiene dominios o regiones pequeñas en las que el compuesto amorfo, microcristalino o cristalino de fórmula (I), o polímero amorfo, microcristalino o cristalino hidrosoluble, o ambos, se dispersan más o menos uniformemente en otra fase que comprende polímero hidrosoluble, o compuesto de fórmula (I), o una solución sólida que comprende compuesto de fórmula (I) y polímero hidrosoluble. Dichos dominios son regiones dentro de la dispersión sólida marcadas distintivamente por alguna característica física, de pequeño tamaño y distribuidas de manera uniforme y aleatoria por toda la dispersión sólida.

Existen diversas técnicas para preparar dispersiones sólidas que incluyen extrusión por fusión, secado por pulverización y evaporación de la solución.

El proceso de evaporación de la solución comprende las siguientes etapas:

a) disolver el compuesto de fórmula (I) y el polímero hidrosoluble en un disolvente apropiado, opcionalmente a temperaturas elevadas;

b) calentar la solución resultante bajo el punto a), opcionalmente en vacío, hasta que se evapore el disolvente. La solución también se puede verter sobre una superficie grande para formar una película delgada y evaporar el disolvente de la misma.

En la técnica de secado por pulverización, los dos componentes también se disuelven en un disolvente apropiado y la solución resultante se pulveriza entonces a través de la boquilla de un secador por pulverización, seguido de evaporación del disolvente de las gotitas resultantes a temperaturas elevadas.

- 5 La técnica preferida para preparar dispersiones sólidas es el proceso de extrusión por fusión, que comprende las siguientes etapas:
- a) mezclar un compuesto de fórmula (I) y un polímero hidrosoluble apropiado,
 - b) opcionalmente, mezclar aditivos con la mezcla así obtenida,
 - c) calentar y combinar la mezcla así obtenida hasta que se obtenga una masa fundida homogénea,
 - 10 d) impulsar la masa fundida así obtenida a través de una o más boquillas; y
 - e) enfriar la masa fundida hasta que solidifique.

15 La expresión "masa fundida" y el término "fundir" deben interpretarse de manera amplia. Esta expresión y este término no solo significan la alteración de un estado sólido a un estado líquido, sino que también pueden referirse a una transición a un estado vítreo o cauchoides, y en el que es posible que un componente de la mezcla se embeba más o menos homogéneamente en el otro. En casos particulares, un componente se fundirá y el o los otros componentes se disolverán en la masa fundida, formando así una solución que al enfriarse puede formar una solución sólida que tiene propiedades ventajosas de disolución.

- 20 Después de preparar las dispersiones sólidas como se describió anteriormente en esta memoria, los productos obtenidos se pueden moler y tamizar opcionalmente.

El producto de dispersión sólido puede molerse o triturarse en partículas que tienen un tamaño de partícula inferior a 600 μm , preferiblemente inferior a 400 μm y lo más preferiblemente inferior a 125 μm .

- 25 Las partículas preparadas tal como se describe anteriormente pueden formularse luego mediante técnicas convencionales en formas de dosificación farmacéutica tales como comprimidos y cápsulas.

- 30 Se apreciará que una persona experta en la técnica será capaz de optimizar los parámetros de las técnicas de preparación de dispersión sólida descritas anteriormente, tales como el disolvente más apropiado, la temperatura de trabajo, el tipo de aparato utilizado, la velocidad de secado por pulverización, la tasa de rendimiento en el extrusor de masa fundida.

- 35 Los polímeros hidrosolubles en las partículas son polímeros que tienen una viscosidad aparente, cuando se disuelven a 20°C en una solución acuosa al 2% (p/v), de 1 a 5000 mPa.s, más preferiblemente de 1 a 700 mPa. s, y lo más preferido de 1 a 100 mPa.s. Por ejemplo, polímeros hidrosolubles adecuados incluyen alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, hidroxialquilalquilcelulosas, carboxialquilcelulosas, sales de metales alcalinos de carboxialquilcelulosas, carboxialquilalquilcelulosas, ésteres de carboxialquilcelulosa, almidones, pectinas, derivados de quitina, di-, oligo- y poli-sacáridos tales como trehalosa, ácido algínico o sales de metales alcalinos y de amonio, carragenanos, galactomananos, tragacanto, agar-agar, goma arábiga, goma guar y goma xantana, ácidos poliácridílicos y sus sales, ácidos polimetacrílicos y sus sales, copolímeros de metacrilato, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona con acetato de vinilo, combinaciones de poli(alcohol vinílico) y polivinilpirrolidona, óxidos de polialquileno y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno. Polímeros hidrosolubles preferidos son hidroxipirrolidona y sus sales.

- 45 También se pueden utilizar una o más ciclodextrinas como polímero hidrosoluble en la preparación de las partículas arriba mencionadas tal como se describe en el documento WO 97/18839. Dichas ciclodextrinas incluyen las ciclodextrinas no sustituidas y sustituidas farmacéuticamente aceptables conocidas en la técnica, más particularmente las ciclodextrinas α , β o γ o los derivados farmacéuticamente aceptables de las mismas.

- 50 Ciclodextrinas sustituidas que se pueden utilizar para preparar las partículas arriba descritas incluyen poliéteres descritos en la patente de EE.UU. 3.459.731. Además ciclodextrinas sustituidas son éteres en los que el hidrógeno de uno o más grupos hidroxilo de ciclodextrina está reemplazado por alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, carboxialquilo C₁₋₆ o alquil C₁₋₆oxycarbonilalquilo C₁₋₆ o éteres mixtos de las mismas. En particular, ciclodextrinas sustituidas de este tipo son éteres en los que el hidrógeno de uno o más grupos hidroxilo de ciclodextrina se reemplaza por alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₂₋₄ o carboxialquilo C₁₋₂, o más en particular por metilo, etilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, carboxi-metilo o carboxietilo.

- 60 De particular utilidad son los éteres de β -ciclodextrina, p. ej., dimetil- β -ciclodextrina tal como se describe en Drugs of the Future, vol. 9, N° 8, págs. 577-578 por M. Nogradi (1984) y poliéteres, p. ej., hidroxipropil β -ciclodextrina e hidroxietil β -ciclodextrina, como ejemplos. Un alquil éter de este tipo puede ser un metil éter con un grado de sustitución de aproximadamente 0,125 a 3, p. ej., aproximadamente 0,3 a 2. Una hidroxipropil ciclodextrina de este tipo puede formarse, por ejemplo, a partir de la reacción entre β -ciclodextrina y óxido de propileno y puede tener un valor MS de aproximadamente 0,125 a 10, p. ej., de aproximadamente 0,3 a 3.

65

Otro tipo de ciclodextrinas sustituidas son las sulfobutilciclodextrinas.

La relación del compuesto de fórmula (I) al polímero hidrosoluble puede variar ampliamente. Por ejemplo, se pueden emplear relaciones de 1/100 a 100/1. Relaciones interesantes del compuesto de fórmula (I) a ciclodextrina varían de aproximadamente 1/10 a 10/1. Las relaciones más interesantes varían de aproximadamente 1/5 a 5/1.

Además, puede ser conveniente formular los compuestos de fórmula (I) en forma de nanopartículas que tienen un modificador de la superficie adsorbido en su superficie en una cantidad suficiente para mantener un tamaño medio efectivo de partículas de menos de 1000 nm. Se cree que modificadores de la superficie útiles incluyen aquellos que se adhieren físicamente a la superficie del compuesto de fórmula (I), pero que no se unen químicamente a dicho compuesto.

Modificadores de la superficie adecuados pueden seleccionarse preferiblemente de excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos. Dichos excipientes incluyen diversos polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y tensioactivos. Modificadores de la superficie preferidos incluyen tensioactivos no iónicos y aniónicos.

Aún otra forma interesante de formular los compuestos de fórmula (I) implica una composición farmacéutica mediante la cual los compuestos de fórmula (I) se incorporan en polímeros hidrofílicos y aplicar esta mezcla como una película de recubrimiento sobre muchas perlas pequeñas, produciendo así una composición que puede convenientemente ser fabricada y que sea adecuada para preparar formas de dosificación farmacéutica para la administración por vía oral.

Dichas perlas comprenden un núcleo central, redondeado o esférico, una película de recubrimiento de un polímero hidrofílico y un compuesto de fórmula (I) y, opcionalmente, una capa de recubrimiento de sellado.

Materiales adecuados para uso como núcleos en las perlas son múltiples, siempre que dichos materiales sean farmacéuticamente aceptables y tengan dimensiones y firmeza apropiadas. Ejemplos de materiales de este tipo son polímeros, sustancias inorgánicas, sustancias orgánicas y sacáridos y derivados de los mismos.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma de dosificación unitaria, tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada una de las unidades una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el soporte farmacéutico requerido. Ejemplos de formas de dosificación unitaria de este tipo son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de las mismas.

Los expertos en el tratamiento de la infección por el VIH podrían determinar la cantidad diaria efectiva a partir de los resultados de ensayo presentados aquí. En general, se contempla que una cantidad diaria efectiva sería de 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más sub-dosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas sub-dosis pueden formularse como formas de dosificación unitarias, por ejemplo, que contienen de 1 a 1000 mg y, en particular, de 5 a 200 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) utilizado, de la afección particular que se esté tratando, de la gravedad de la afección que se esté tratando, de la edad, del peso y del estado físico general del paciente particular, así como otros medicamentos que el individuo puede estar tomando, como es bien sabido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria efectiva puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Los intervalos de cantidades diarias efectivas mencionados anteriormente en esta memoria son, por lo tanto, solo pautas y no pretenden limitar el alcance o el uso de la invención en ninguna medida.

Los presentes compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como antivirales, antibióticos, inmunomoduladores o vacunas para el tratamiento de infecciones virales. También se pueden utilizar solos o en combinación con otros agentes profilácticos para la prevención de infecciones virales. Los presentes compuestos pueden utilizarse en vacunas y métodos para proteger a individuos contra infecciones virales durante un período de tiempo prolongado. Los compuestos pueden emplearse en vacunas de este tipo solos o junto con otros compuestos de esta invención o junto con otros agentes antivirales de una manera consistente con la utilización convencional de inhibidores de la transcriptasa inversa en vacunas. Por lo tanto, los presentes compuestos pueden combinarse con adyuvantes farmacéuticamente aceptables empleados convencionalmente en vacunas y administrarse en cantidades profilácticamente efectivas para proteger a los individuos durante un período de tiempo prolongado contra la infección por el VIH.

Además, la combinación de un compuesto antirretroviral y un compuesto de fórmula (I) se puede utilizar como medicamento. . Por lo tanto, la presente descripción también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de fórmula (I) y (b) otro compuesto antirretroviral, tal como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento anti-VIH. Los diferentes fármacos se pueden combinar en una sola preparación junto con soportes farmacéuticamente aceptables. Dichos otros compuestos antirretrovirales pueden ser compuestos antirretrovirales conocidos, tales como suramina, pentamidina, timopentina, castanospermina, dextrano (sulfato de dextrano), foscarnet sódico (fosfonoformiato trisódico); inhibidores de la nucleósido transcriptasa inversa, p. ej., zidovudina (3'-azido-3'-desoxitimidina, AZT), didanosina (2',3'-didesoxiinosina; ddI), zalcitabina (didesoxicitidina, ddC) o lamivudina (2'-3'-didesoxi-3'-tiacitidina, 3TC), estavudina (2',3'-dideshidro-3'-desoxitimidina, d4T), abacavir y similares; inhibidores de la no nucleósido transcriptasa inversa, tales como nevirapina (11-ciclopropil-5,11-dihidro-4-metil-6*H*-dipirido-[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-ona), efavirenz, delavirdina, TMC-120, TMC-125 y similares; inhibidores de la fosfonato transcriptasa inversa, p. ej., tenofovir y similares; compuestos del tipo TIBO (tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepina-2(1*H*)-ona y tiona), p. ej., (S)-8-cloro-4,5,6,7-tetrahydro-5-metil-6-(3-metil-2-butenil)-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepina-2(1*H*)-tiona; compuestos del tipo α -APA (α -anilino fenil acetamida), p.e j., α -[(2-nitrofenil)amino]-2,6-diclorobenceno-acetamida y similares; inhibidores de proteínas trans-activantes, tales como inhibidores de TAT, p. ej., RO-5-3335, o inhibidores de REV, y similares; inhibidores de proteasas, p. ej., indinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir (ABT-378), nelfinavir, amprenavir, TMC-126, BMS-232632, VX-175 y similares; inhibidores de fusión, p. ej., T-20, T-1249 y similares; antagonistas del receptor CXCR4 , p. ej., AMD-3100 y similares; inhibidores de la integrasa viral; inhibidores de la transcriptasa inversa tipo nucleótido, p. ej., tenofovir y similares; inhibidores de la ribonucleótido reductasa, p. ej., hidroxiurea y similares.

Al administrar los compuestos de la presente invención con otros agentes antivirales que fijan como objetivo diferentes eventos en el ciclo de vida del virus, se puede potenciar el efecto terapéutico de estos compuestos. Terapias combinadas tal como se describió arriba ejercen un efecto sinérgico en la inhibición de la replicación del VIH, porque cada uno de los componentes de la combinación actúa en un sitio diferente de replicación del VIH. El uso de combinaciones de este tipo puede reducir la dosis de un agente antirretroviral convencional dado que se requeriría para un efecto terapéutico o profiláctico deseado en comparación con cuando ese agente se administra como una monoterapia. Estas combinaciones pueden reducir o eliminar los efectos secundarios de la terapia antirretroviral simple convencional, sin interferir en la actividad antiviral de los agentes. Estas combinaciones reducen el potencial de resistencia a las terapias de agente único, al tiempo que minimizan cualquier toxicidad asociada. Estas combinaciones también pueden aumentar la eficacia del agente convencional sin aumentar la toxicidad asociada.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con agentes inmunomoduladores, p. ej., levamisol, bropirimina, anticuerpo interferón alfa anti-humano, interferón alfa, interleuquina 2, metionina, encefalina, dietilditiocarbamato, factor de necrosis tumoral, naltrexona y similares; antibióticos, p. ej., isetiorato de pentamidina y similares; agentes colinérgicos, p. ej., tacrina, rivastigmina, donepezil, galantamina y similares; bloqueadores de canales de NMDA, p. ej., memantina para prevenir o combatir infecciones y enfermedades o síntomas de enfermedades asociadas con infecciones por el VIH, tales como SIDA y ARC, p. ej., demencia. Un compuesto de fórmula (I) también se puede combinar con otro compuesto de fórmula (I).

Aunque la presente invención se centra en el uso de los presentes compuestos para prevenir o tratar infecciones por el VIH, los presentes compuestos también pueden utilizarse como agentes inhibidores para otros virus que dependen de transcriptasas inversas similares para eventos obligatorios en su ciclo de vida.

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la presente invención. Ejemplos que no están comprendidos en el alcance de las reivindicaciones deben entenderse como ejemplos de referencia.

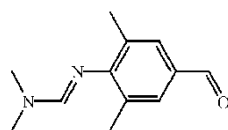
Parte experimental

En lo sucesivo, "DMF" se define como *N,N*-dimetilformamida, "DIPE" se define como diisopropiléter, "THF" se define como tetrahidrofurano, "DMA" se define como *N,N*-dimetilacetamida, "DMSO" se define como dimetilsulfóxido, "DME" se define como dimetiléter, "EtOAc" se define como acetato de etilo, "EDCI" se define como *N*-(etilcarbonimidilo) - *N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina.

A. Preparación de los compuestos intermedios.

Ejemplo A1

a) La preparación de compuesto intermedio 1

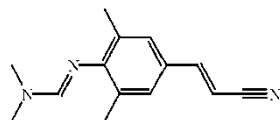


60

nBuLi (0,012 mol) es añadió gota a gota a -70°C a una mezcla de *N*-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-*N,N*-dimetilmetanimidamida (0,0078 mol) en THF (20 ml) bajo un flujo de N_2 . La mezcla se agitó a -30°C durante 30 minutos y luego se enfrió a -70°C . Se añadió gota a gota una mezcla de DMF (0,078 mol) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 2 horas, luego se llevó a 0°C , se vertió en H_2O y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,8 g de compuesto intermedio 1.

5

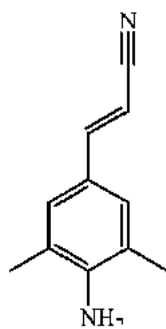
b) La preparación de compuesto intermedio 2



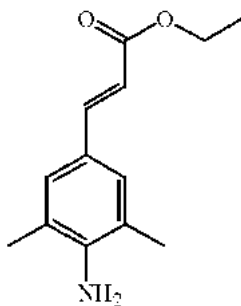
Una mezcla de (cianometil)fosfonato de dietilo (0,0037 mol) en THF (10 ml) se enfrió a 5°C bajo flujo de N_2 . Se añadió terc.-butóxido de potasio (0,0037 mol) en porciones. La mezcla se agitó a 5°C durante 30 minutos y luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una mezcla de compuesto intermedio 1 (0,0024 mol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se vertió en H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,82 g (100%) de compuesto intermedio 2.

15

c) La preparación de compuesto intermedio 3 y compuesto intermedio 22



compuesto intermedio 3



compuesto intermedio 22

Una mezcla de compuesto intermedio 2 (0,059 mol) y ZnCl_2 (0,299 mol) en etanol (150 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 24 horas, después se vertió en solución de K_2CO_3 (al 10 % en agua) y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (9 g) se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,8 g (6%) de compuesto intermedio 22. El filtrado se concentró y se recristalizó en DIPE para obtener 6 g de compuesto intermedio 3.

25

Alternativamente, el compuesto intermedio 3 también se preparó como sigue:

A una solución de 159 g de 4-yodo-2,6-dimetil-bencenoamina se añadieron 63,8 g de acetato de sodio. La mezcla de reacción se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 7 g de paladio humedecido sobre carbón vegetal (Pd al 10%/C) y 64,4 ml de acrilonitrilo. La mezcla de reacción se calentó a 130°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 0,5 l de tolueno y 0,5 l de *N,N*-dimetilacetamida. La mezcla de reacción se filtró sobre Dicalite y el filtro se lavó con 0,5 l de tolueno. Se añadió agua (6 l) a la mezcla que se agitó durante 30 minutos. Las capas se separaron. A la capa acuosa, se añadió 1 l de tolueno y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Las capas se separaron de nuevo. Las capas orgánicas separadas se recogieron y el disolvente se evaporó, proporcionando 123 g de compuesto intermedio 3.

35

El compuesto intermedio 3 se convirtió en su sal de ácido clorhídrico como sigue:

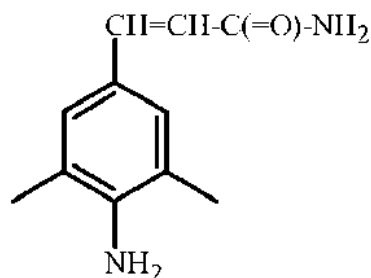
A una mezcla de 123 g de compuesto intermedio 3 en 630 ml de etanol se añadieron 1,25 l de diisopropiléter. La mezcla de reacción se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 60°C y se agitó durante 30 minutos. Se añadieron 120 ml de una solución 6 N de ácido clorhídrico en 2-propanol y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó con 100 ml de 2-propanol. El residuo resultante se secó a presión reducida a 50°C . Rendimiento: 103 g (77%) de la sal de ácido clorhídrico (1:1) de compuesto intermedio 3.

40

El compuesto intermedio 3 (E) se preparó como sigue:

x) Preparación de compuesto intermedio 3a (E)

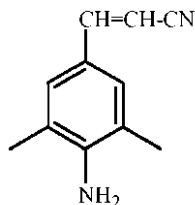
45



Compuesto intermedio 3a (E)

En 10 ml de acetonitrilo, seco, se disolvieron 2,00 g (10,0 mol) de 4-bromo-2,6-dimetilanilina, 1,07 g (1,5 eq) de acrilamida, 224 mg (0,1 eq) de Pd(OAc)₂, 609 mg (0,2 eq) de tris(2-metilfenil)fosfina y 1,52 g de *N,N*-dietiletanamina. La mezcla se purgó con N₂ durante 20 minutos y se agitó durante la noche a 70°C. La mezcla se diluyó con 150 ml de cloruro de metileno, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó (NaCl sat., Na₂SO₄) y se filtró. El disolvente se evaporó y el residuo se agitó en diisopropil éter, seguido de filtración. Rendimiento: 1,51 g (79,5 %) de compuesto intermedio 3a (E).

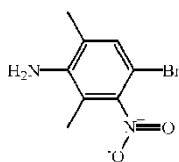
y) Preparación de compuesto intermedio 3 (E)



Compuesto intermedio 3 (E)

POCl₃ (3 ml) se enfrió a 0°C y se añadieron 500 mg (2,63 mmol) de compuesto intermedio 3a (E). Después de 30 minutos, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó durante la noche a 20°C. La mezcla se añadió gota a gota a 150 ml de diisopropil éter al tiempo que se agitaba vigorosamente. El precipitado se filtró y se lavó con diisopropil éter. El residuo se añadió a 100 ml de acetato de etilo / 100 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se agitó. La capa de acetato de etilo se separó, se secó (NaCl sat., Na₂SO₄) y se filtró. El disolvente se evaporó. Rendimiento: 380 mg (84 %) de compuesto intermedio 3 (E).

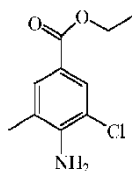
d) La preparación de compuesto intermedio 4



Una mezcla de 4-bromo-2,6-dimetilbencenoamina (0,024 mol) en H₂SO₄ (30 ml) se agitó a -5°C. KNO₃ (0,024 mol) se añadió lentamente. La mezcla se agitó a -5°C durante 30 minutos, se vertió en H₂O y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con H₂O, se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,058 g, 95%) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo; 70/30; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 4,1 g de compuesto intermedio 4.

Ejemplo A1A

La preparación de compuesto intermedio 28



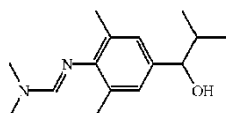
1-cloro-pirrolidina-2,5-diona (0,032 mol) se añadió a 60°C a una mezcla de éster etílico del ácido 4-amino-3-metilbenzoico [CAS 40800-65-5] (0,029 mol) en CH₃CN (50 ml). La mezcla se agitó y se calentó a reflujo lentamente. Se añadió K₂CO₃ al 10%. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se evaporó. El residuo (6,6 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc; 85/15; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 5,2 g de compuesto intermedio 28 (84%).

Ejemplo A2

Una mezcla de 4-[(1,4-dihidro-4-oxo-2-pirimidinil)amino]benzonitrilo (0,12 mol) en POCl₃ (90 ml) se agitó y se sometió a reflujo bajo argón durante 20 minutos. La mezcla de reacción se vertió lentamente sobre 750 ml de hielo/agua, y el sólido se separó por filtración. El sólido se suspendió en 500 ml de agua, y el pH de la suspensión se ajustó a neutro mediante la adición de una solución de NaOH al 20%. El sólido se separó de nuevo por filtración, se suspendió en 200 ml de 2-propanona y se añadieron 1000 ml de CH₂Cl₂. La mezcla se calentó hasta que todo el sólido se hubo disuelto. Después de enfriar a temperatura ambiente, la capa acuosa se separó y la capa orgánica se secó. Durante la separación del agente de secado mediante filtración, se formó un sólido blanco en el filtrado. El enfriamiento adicional del filtrado en el congelador, seguido de filtración, proporcionó 21,38 g (77,2%) de 4-[(4-cloro-2-pirimidinil)amino]benzonitrilo (interm. 5).

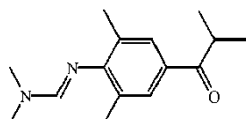
Ejemplo A3

a) La preparación de compuesto intermedio 6



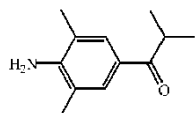
nBuLi (0,024 mol) es añadió gota a gota a -70°C a una mezcla de *N*-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-*N,N*-dimetilmetanimidamida (0,0157 mol) en THF (50 ml) bajo un flujo de N₂. La mezcla se agitó a -30°C durante 30 minutos y luego se enfrió a -70°C. Se añadió una solución de 2-metilpropanal (0,055 mol) en THF (50 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 2 horas, luego se llevó a 0°C, se vertió en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (6,7 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,5; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. Fracción 1: rendimiento: 1,5 g de compuesto intermedio 6 (38%).

b) La preparación de compuesto intermedio 7



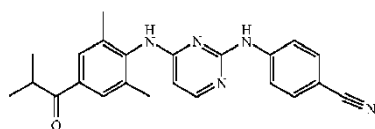
Tris[2-(2-metoxietoxi)etil]amina (0,0193 mol) se añadió a temperatura ambiente a una solución de compuesto intermedio 6 (0,0048 mol) en CH₂Cl₂ (20 ml). Se añadió en porciones KMnO₄ (0,0193 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se filtró sobre celite y se lavó con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con K₂CO₃ al 10%, se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,2 g (100%) de compuesto intermedio 7.

c) La preparación de compuesto intermedio 8



Una mezcla de compuesto intermedio 7 (0,0043 mol) y ZnCl₂ (0,017 mol) en etanol (20 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante la noche, se vertió en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂/CH₃OH. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,94 g (82%) de compuesto intermedio 8.

d-1) La preparación de compuesto intermedio 9

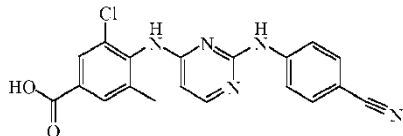


Una mezcla de compuesto intermedio 8 (0,0049 mol) y compuesto intermedio 5 (0,0025 mol) se agitó a 150°C durante 2 horas y se recogió en K₂CO₃ al 10%/CH₂Cl₂/CH₃OH. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se

evaporó el disolvente. El residuo (1,3 g) se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. La capa madre se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 98,5/1,5; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,21 g de compuesto intermedio 9.

d-2) La preparación de compuesto intermedio 29

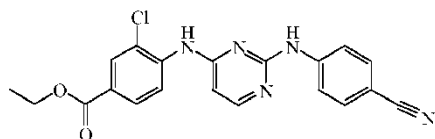
5



Una mezcla de compuesto intermedio 28 (0,023 mol) y compuesto intermedio 5 (preparado de acuerdo con A2) (0,025 mol) en HCl 3N (10 ml) se agitó a 105°C, luego se llevó a temperatura ambiente y se filtró. El precipitado se lavó con DIPE y se secó. Rendimiento: 8,4 g de compuesto intermedio 29 (96%).

10

d-3) La preparación de compuesto intermedio 30

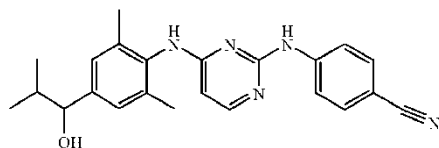


Una mezcla de éster etílico del ácido 4-amino-3-clorobenzoico [CAS 82765-44-4] (0,02 mol) y compuesto intermedio 5 (preparado de acuerdo con A2) (0,0243 mol) en 1-metil-pirrolidin-2-ona (40 ml) se agitó a 180°C durante 2 horas, después se vertió en H₂O y se extrajo tres veces con EtOAc (80 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (10 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂ 100; 15-30 μm). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 1,7 g de F1 y 1 g de F2. F2 se recogió en dietiléter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,95 g de compuesto intermedio 30 (12%).

15

20

e-1) La preparación de compuesto intermedio 17

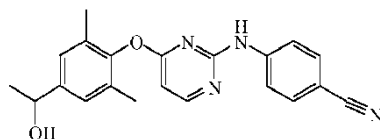


25

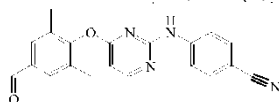
NaBH₄ (0,0001 mol) se añadió en porciones a 5°C a una mezcla de compuesto intermedio 9 (0,0001 mol) en etanol (7 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó a 5°C durante 1 hora, luego se vertió en hielo y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,1 g) se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,044 g de compuesto intermedio 17.

30

e-2) La preparación de compuesto intermedio 32



Se añadió BuLi 1,6 M (0,009 mol) a -78°C a una mezcla de



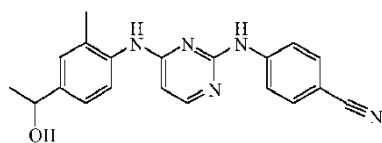
35

(compuesto intermedio 31) (preparado de acuerdo con A4a) (0,0029 mol) en THF (25 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó a -78°C durante 10 minutos, luego se llevó a temperatura ambiente y después se agitó durante 3 horas. Se añadió H₂O. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (1,28 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0,1; 15-40 μm). Se recogieron tres fracciones y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,189 g de fracción 1, 0,14 g de fracción 2 y 0,5 g de fracción 3 (48%). La fracción 3 se purificó por cromatografía en columna sobre Kromasil (eluyente: CH₂Cl₂/EtOAc 80/20; 10 μm). Se recogieron dos fracciones (F1, F2) y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,25 g de F1 (24%) y 0,1 g de F2. F1 se cristalizó en dietiléter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,21 g de compuesto intermedio 32 (20%).

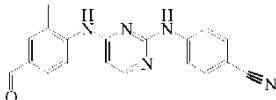
40

45

e-3) La preparación de compuesto intermedio 34



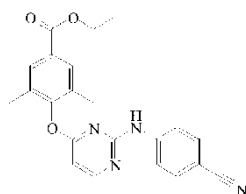
Se añadió una solución de yoduro de metilmagnesio (solución 1,0 M en dietiléter) (0,6 ml) a una solución de



5 compuesto intermedio 33 (preparado de acuerdo con A5.a) (0,0006 mol) en THF (3 ml) . La mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió H₂O. La mezcla se filtró sobre celite. Se añadió H₂O. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,05 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 96/4; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,015 g de compuesto intermedio 34 (7,2%).

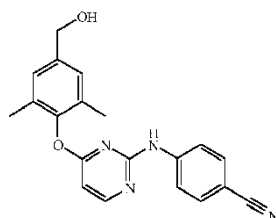
10 **Ejemplo A4**

a) La preparación de compuesto intermedio 10



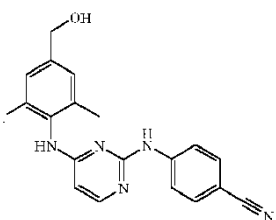
15 Una mezcla de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzoato de etilo (0,0025 mol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo flujo de N₂. Se añadió hidruro de sodio (0,0033 mol). La mezcla se agitó durante 2 minutos. Se añadió compuesto intermedio 5 (0,0028 mol). La mezcla se agitó durante 10 minutos y se añadió 1-metil-2-pirrolidinona (2,5 ml). La mezcla se agitó a 150°C durante 12 horas, se vertió en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂/CH₃OH. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (1,7 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 92/8; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,7 g de compuesto intermedio 10 (70%).

20 **b-1) La preparación de compuesto intermedio 11**



25 Una solución de compuesto intermedio 10 (0,0005 mol) en THF (5 ml) se añadió gota a gota a 0°C a una suspensión de LiAlH₄ (0,001 mol) en THF (5 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y se vertió en H₂O (0,5 ml). Se añadió CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre Kromasil (eluyente: CH₂Cl₂ 100 a CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 5 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. El residuo (0,1 g) se cristalizó en dietiléter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,043 g de compuesto intermedio 11 (24%).

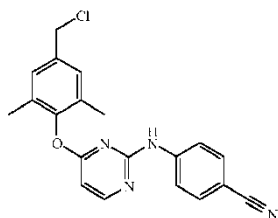
30 **b-2) La preparación de compuesto intermedio 37**



35 LiAlH₄ (0,0196 mol, 0,75 g) se añadió en porciones a 5°C a una mezcla de compuesto intermedio 29 (preparado de acuerdo con A3d-2) (0,0098 mol) en THF (100 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en EtOAc, luego en H₂O y se filtró sobre celite. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se

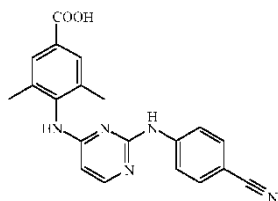
filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 3,4 g. Esta fracción se purificó por cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0,1; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 1 g (27%). Esta fracción se cristalizó en DIPE/CH₃CN. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,03 g de compuesto intermedio 37.

5 **c) La preparación de compuesto intermedio 12**



10 Una mezcla de compuesto intermedio 11 (0,0043 mol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se agitó a 0°C. SOCl₂ (0,0206 mol) se añadió gota a gota. La mezcla se vertió en agua con hielo/K₂CO₃. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,5 g de compuesto intermedio 12 (98%).

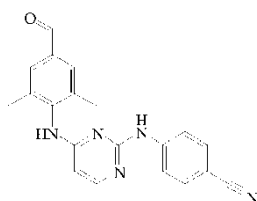
15 **d) La preparación de compuesto intermedio 55**



20 Se añadió reactivo de Jones (0,0084 mol) a una mezcla de compuesto intermedio 19 (véase la Tabla 1) (preparado de acuerdo con A4b-1) (0,0028 mol) en acetona (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se vertió en H₂O y se basificó con NaHCO₃. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 1,39 g. El residuo (0,1 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 85/15/1, luego CH₃OH 100). Las fracciones puras se cristalizaron en isopropanol/DIPE. Rendimiento: 0,071 g de compuesto intermedio 55.

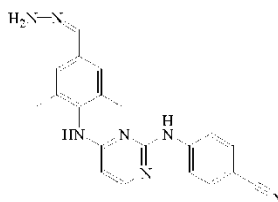
25 **Ejemplo A5**

25 **a) La preparación de compuesto intermedio 13**



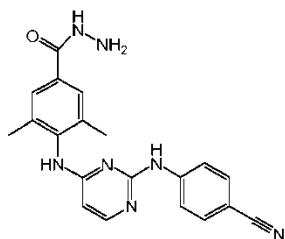
30 Una mezcla de compuesto intermedio 19 (véase la Tabla 1) (preparada de acuerdo con A4.b-1) (0,0037 mol) y MnO₂ (0,0185 mol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante la noche y luego se filtró sobre celite. El filtrado se evaporó. Rendimiento: 1,3 g de compuesto intermedio 13.

35 **b) La preparación de compuesto intermedio 21**



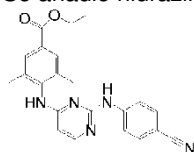
40 Una mezcla de compuesto intermedio 13 (preparada de acuerdo con A5.a) (0,0029 mol) y H₂N-NH₂, H₂O (0,0058 mol) en EtOH (10 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó a sequedad. Rendimiento: 0,53 g de compuesto intermedio 21.

40 **Ejemplo A6**

La preparación de compuesto intermedio 14

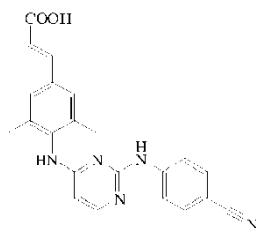
5

Se añadió hidrazina (0,0077 mol) a una mezcla de



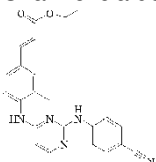
(preparada de acuerdo con A3.d-1) (0,0005 mol) en EtOH (10 ml). La mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante la noche. Se añadió hidrazina (0,028 mol). La mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante la noche. Rendimiento: 0,28 g de compuesto intermedio 14.

10

Ejemplo A7**a) La preparación de compuesto intermedio 23**

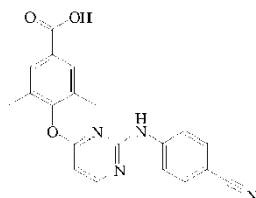
15

Una mezcla de compuesto intermedio 35



(preparada de acuerdo con A3.d-1) (0,0056 mol) en HCl 3 N (60 ml) e *i*PrOH (15 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante la noche. El precipitado se filtró, se lavó con H₂O recogida en DIPE y se secó. Rendimiento: 2,3 g de compuesto intermedio 23 (100%).

20

b) La preparación de compuesto intermedio 56

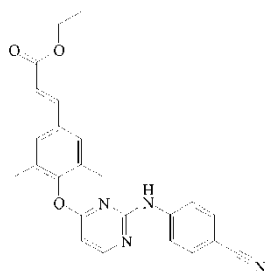
25

Una mezcla de compuesto intermedio 10 (preparada de acuerdo con A4.a) (0,0012 mol) en HCl 3 N (26 ml) e *i*PrOH (4 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 12 horas. El disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en (CH₃)₂CO. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió en dietiléter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,4 g (78,5%). Esta fracción se agitó a 60°C durante 20 minutos. Rendimiento: 0,19 g. Esta fracción se cristalizó en H₂O/2-propanona. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,12 g de compuesto intermedio 56 (26%).

30

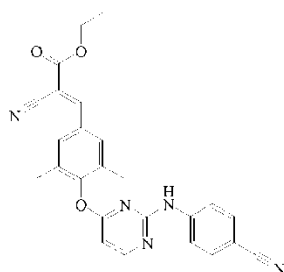
Ejemplo A8**a) La preparación de compuesto intermedio 24**

35



5 Una mezcla de compuesto intermedio 31 (preparada de acuerdo con A4.a) (0,0005 mol) y éster etílico del ácido (trifenilfosforanilideno)acético [CAS 1099-45-2] (0,0006 mol en THF (5 ml) se agitó a 80°C durante 48 horas, se vertió en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,4 g) se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,08 g (33%). Esta fracción se cristalizó en DIPE/CH₃CN. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: compuesto intermedio 24 (33%).

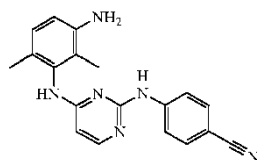
10 **b) La preparación de compuesto intermedio 25**



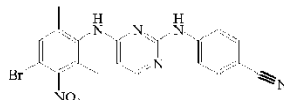
15 Piperidina (0,0011 mol) se añadió a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió compuesto intermedio 31 (preparado de acuerdo con A4.a) (0,0005 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se vertió en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. El precipitado se separó por filtración y se secó. El residuo (0,2 g) se cristalizó en CH₃CN/DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,048 g de compuesto intermedio 25 (19%) (p.f. 222°C).

Ejemplo A9

20 **La preparación de compuesto intermedio 26**



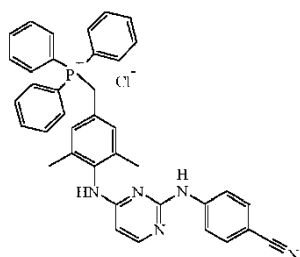
Una mezcla de



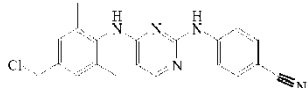
25 (preparada de acuerdo con A3.d-1) (0,0011 mol) y Pd/C (0,2 g) en metanol (30 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una presión de una bar y luego se filtró sobre celite. Celite se lavó con CH₃OH. El filtrado se evaporó a sequedad. El residuo (0,3 g) se cristalizó en 2-propanona/CH₃OH/dietiléter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,07 g de fracción 1. La fracción 1 se purificó por cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99,5/0,5; 5 µm). Se recogieron tres fracciones (F1, F2, F3) y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,0516 g de F1, 0,1 g de F2 y 0,15 g de F3. F1 se recogió en dietiléter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,028 g de compuesto intermedio 26 (8%) (p.f. 272°C).

Ejemplo A10

35 **La preparación de compuesto intermedio 27**



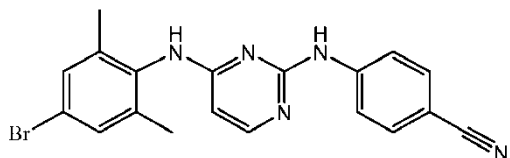
Una mezcla de



- 5 (preparada de acuerdo con A4.c) (0,0005 mol) y trifenilfosfina (0,0005 mol) en CH₃CN (10 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante un fin de semana. El disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en dietiléter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,34 g de compuesto intermedio 27 (94%).

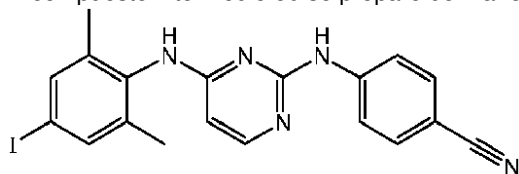
Ejemplo A11

10 **La preparación de compuesto intermedio 58**



- 15 Una mezcla de 4-bromo-2,6-dimetilbenzoamina (0,013 mol) y compuesto intermedio 5 (0,013 mol) se agitó a 150°C durante 1 hora. La mezcla se vertió en solución acuosa de K₂CO₃ al 10% y se extrajo con CH₂Cl₂/ MeOH (95/5). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en diisopropiléter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 2,3g (45%). La capa madre se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH-NH₄OH 98,5/1,5; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,90 g (17%). El rendimiento global de compuesto intermedio 5 fue 3,2 g (62%).

El compuesto intermedio 59 se preparó de manera análoga.



Compuesto intermedio 59

- 25 Las Tablas 1 y 2 enumeran compuestos intermedios que intervienen en la preparación de compuestos de la presente descripción.

Tabla 1

Comp. interm. N ^o	Ej. N ^o	X ₁	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	Datos físicos
11	A4b-1	O	-CH ₂ -OH	CH ₃	CH ₃	
12	A4c	O	-CH ₂ -Cl	CH ₃	CH ₃	
16	A3e	NH	-CH(OH)-CH ₃	CH ₃	CH ₃	
17	A3e	NH	-CH(OH)-CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	

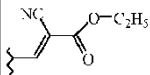
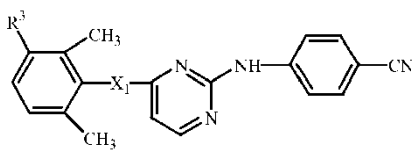
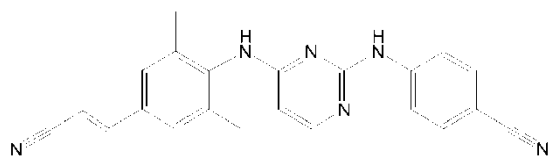
18	A3e	NH	-CH(OH)-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	CH ₃	
19	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	CH ₃	CH ₃	
15	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	CH ₃	CH ₃	
24	A8a	O	-CH=CH-C(=O)-O-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	PF. 180°C; (E)
25	A8b	O		CH ₃	CH ₃	PF. 222°C; (A)
35	A3d-1	NH	-CH=CH-C(=O)-O-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	PF. 200°C; (E)
23	A7a	NH	-CH=CH-COOH	CH ₃	CH ₃	
34	A3e-3	NH	-CH(OH)-CH ₃	CH ₃	H	PF. 182°C
36	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	CH ₃	H	PF. 210°C
37	A4b-2	NH	-CH ₂ -OH	Cl	CH ₃	
38	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	Cl	H	PF. 226°C
39	A3e-1	O	-CH(OH)-CH ₃	CH ₃	H	PF. 160°C
40	A4b-1	S	-CH ₂ -OH	CH ₃	CH ₃	PF. 173°C
41	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	A	H	PF. 234°C
32	A3e-2	O	-CH(OH)-CH ₃	CH ₃	CH ₃	PF. 193°C
42	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	A	CH ₃	PF. 250°C
43	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	OH	H	PF. 124°C
44	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	H	H	PF. 215°C
45	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	O-CH ₃	H	
46	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	CF ₃	H	PF. 194°C
47	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	Cl	CH ₃	
48	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	Cl	H	
49	A3e-1	O	-CH ₂ -OH	CH ₃	H	
50	A4c	O	-CH ₂ -Cl	CH ₃	H	
51	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	C(CH ₃) ₃	H	
52	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	CH ₃	H	
53	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	2-furanilo	CH ₃	
54	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	A	CH ₃	
57	A7b	O	-CH=CH-COOH	CH ₃	CH ₃	

Tabla 2

					
Comp. interm. Nº	Ej. Nº	X₁	R³	Datos físicos	
20	A3e	NH	-CHOH-CH ₃		

B. Preparación de los compuestos finales5 **Ejemplo B1****La preparación de compuesto 1**



Una mezcla de compuesto intermedio 3 (0,034 mol) y compuesto intermedio 5 (0,0174 mol) se agitó a 150°C durante 1 hora y se recogió en K₂CO₃ al 10%/CH₂Cl₂/CH₃OH. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (10 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/acetato de etilo 80/20; 15-40 μm). La fracción 1 se cristalizó en iPrOH. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 1,3 g de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E) (compuesto 1) (20%).

Ejemplo B1A

Compuesto 1 también se preparó como sigue:

Se preparó una mezcla de 93,9 g (0,45 mol) de la sal de ácido clorhídrico del compuesto intermedio 3, preparada de acuerdo con el Ejemplo A1c), y 109 g (0,4725 mol) de compuesto intermedio 5 en 1,8 l de acetonitrilo bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 69 horas, luego se dejó enfriar a 55°C. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con 200 ml de acetonitrilo, seguido de secado a presión reducida a 50°C durante la noche. Se introdujeron 144,6 g (0,3666 mol) del sólido obtenido en 1 l de solución acuosa de K₂CO₃ al 10%. La mezcla se agitó a temperatura ambiente, seguido de filtración. El residuo obtenido se lavó dos veces con agua seguido de secado a 50°C a presión reducida. El residuo se introdujo en 6,55 l de isopropanol y la mezcla se sometió a reflujo, luego se agitó durante la noche y se filtró a temperatura ambiente. El residuo se secó a 50°C a presión reducida.. Rendimiento: 113,2 g (68,6 %) de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E) (compuesto 1).

Ejemplo B1B

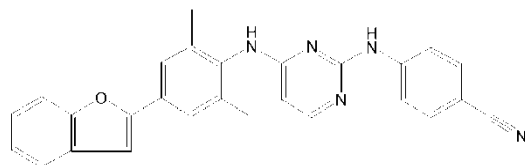
Alternativamente, compuesto 1 también se preparó como sigue:

a) Una mezcla de compuesto intermedio 58 (0,00021 mol), preparada de acuerdo con el Ejemplo A11, acrilonitrilo (CH₂=CH-CN) (0,00213 mol), Pd(OAc)₂ (0,000043 mol), *N,N*-dietiletanamina (0,000043 mol) y tris(2-metilfenil)fosfina (0,00021 mol) en CH₃CN (7 ml) se agitó en un recipiente sellado a 150°C durante la noche. Se añadió H₂O. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,15 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/acetato de etilo 80/20; 15-40 μm). La fracción 1 se recogió y el disolvente se evaporó, proporcionando 0,045 g de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E/Z=80/20). El sólido se cristalizó en dietiléter. Rendimiento: 0,035 g de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E) (compuesto 1) (55%).

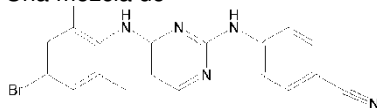
b) 4,41g (10 mmol) de compuesto intermedio 59 y 15 ml de *N,N*-dimetilacetamida se llevaron a un matraz de 100 ml bajo nitrógeno. A esta mezcla se añadieron 0,98 g de acetato de sodio (12 mmol), 107 mg (0,1 mmol de Pd) de Pd al 10%/C (húmedo) y 1 ml (15 mmol) de acrilonitrilo. La mezcla se calentó a 140°C y la evolución de la reacción fue seguida por cromatografía líquida. La reacción proporcionó 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E/Z=80/20), que se puede convertir en 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E) tal como se describe arriba en el Ejemplo B1Ba).

Ejemplo B2

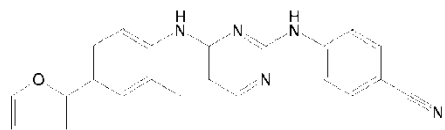
a) La preparación de compuesto 2



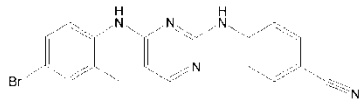
Una mezcla de



(preparada de acuerdo con A3.d-1) (0,0002 mol), ácido 2-benzofuranilborónico (0,0005 mol), Pd(PPh₃)₄ (0,00002 mol) y Na₂CO₃ (0,0007 mol) en DME (3 ml) se agitó y se sometió a reflujo en un tubo sellado durante 3 horas. Se añadió H₂O. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,126 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,011 g de compuesto 2 (10%).

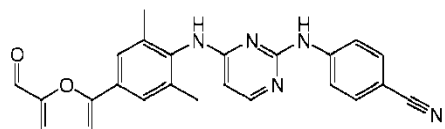
b) La preparación de compuesto 3

5 Una mezcla de

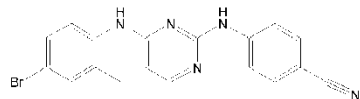


(preparada de acuerdo con A3.d-1) (0,0002 mol), tributil-2-furanilestannano (0,0005 mol) y Pd(PPh₃)₄ (0,00001 mol) en dioxano (5 ml) se agitó a 80°C. El disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. El residuo (0,025 g) se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,021 g de compuesto 3 (22%).

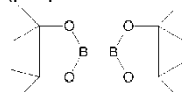
10

c) La preparación de compuesto 104

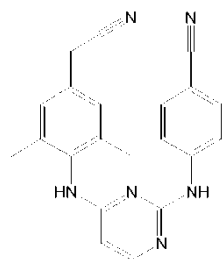
15 Una mezcla de



(preparada de acuerdo con A3.d) (0,005 mol),



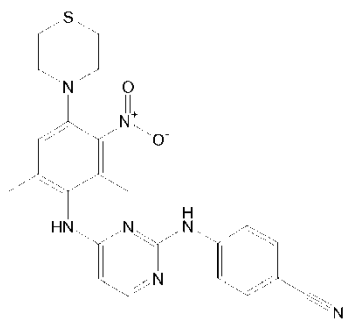
[CAS 73183-34-3] (0,0055 mol), Pd(PPh₃)₄ (0,29 g) y K₂CO₃ (2,8 g, 0,02 mol) en tolueno (100 ml) y etanol/agua (5 a 10 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante un fin de semana. Se añadieron 5-bromo-furan-2-carbaldehído (0,0055 mol) y K₂CO₃ (1,4 g, 0,01 mol). La mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla (2,25 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0 a 99/1; 15-40 mm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,135 g de compuesto 104 (6%).

25 **Ejemplo B3****La preparación de compuesto 4**

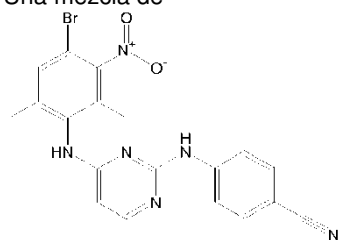
Una mezcla de compuesto intermedio 15 (véase la Tabla 1) (preparada de acuerdo con A4.c) (0,0005 mol) y NaCN (0,0011 mol) en DMF (5 ml) se agitó a 80°C durante la noche, se vertió en H₂O y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,15 g) se purificó por cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 10 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. El residuo (0,024 g) se purificó por cromatografía en columna sobre hypersil (eluyente: acetonitrilo/H₂O 52/48; 8 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,02 g de compuesto 4 (10%).

35

Ejemplo B440 **a) La preparación de compuesto 5**

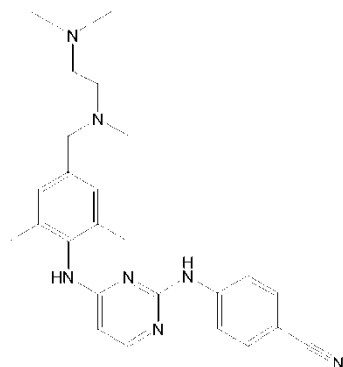


Una mezcla de



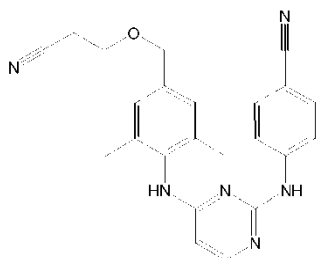
5 (preparada de acuerdo con A3.d) (0,0006 mol) y tiomorfolina (0,5 g) se agitó a 120°C durante 48 horas, se recogió en CH₂Cl₂ y se evaporó el disolvente. El residuo (0,44 g) se purificó por cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 10 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,06 g (20%). Esta fracción se cristalizó en dietiléter/2-propanona. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,035 g de compuesto 5.

10 **b) La preparación de compuesto 6**



15 Una mezcla de compuesto intermedio 15 (véase la Tabla 1) (preparada de acuerdo con A4.c) (0,000137 mol), *N,N,N*-trimetil-1,2-etanodiamina (2 equiv, 0,000275 mol) y K₂CO₃ (2 equiv, 0,000275 mol) en CH₃CN (c. s.) se agitó a 80 °C durante 12 horas. Se añadió H₂O. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. El disolvente del extracto se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,006 g de compuesto 6 (10,16%).

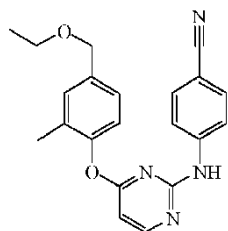
20 **c) La preparación de compuesto 7**



25 Una mezcla de compuesto intermedio 15 (véase la Tabla 1) (preparada de acuerdo con A4.c) (0,0005 mol) en 3-hidroxi-propanonitrilo (2 ml) se agitó durante la noche, se vertió en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 99/1/0,1; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones (F1, F2) y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,034 g de F1 y 0,514 g de F2. F2 se lavó con HCl 3 N y se extrajo con CH₂Cl₂.

La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,039 g de compuesto 7 (18%).

d) La preparación de compuesto 105



5

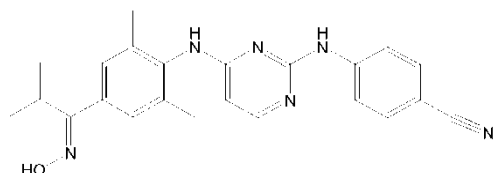
Una mezcla de compuesto intermedio 50 (preparada de acuerdo con A4c) (0,001 mol), KCN (0,0011 mol) y KI (0,00005 mol) en EtOH (15 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 4 horas. El disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,31 g) se purificó por cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: ciclohexano/EtOAc 70/30; 10 μm). Se recogieron tres fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,044 g de fracción 1, 0,11 g de fracción 2 y 0,055 g de fracción 3. La fracción 3 se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,046 g de compuesto 105 (12%) (p.f. 140°C).

10

Ejemplo B5

15

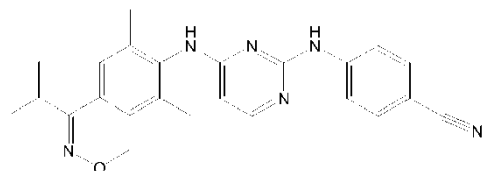
a) La preparación de compuesto 8



Una mezcla de compuesto intermedio 9 (0,0001 mol) e hidroxilamina (0,0002 mol) en EtOH (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se vertió en K_2CO_3 al 10% y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,1 g) se cristalizó en DIPE/ CH_3CN . El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,026 g de compuesto 8.

20

b) La preparación de compuesto 9



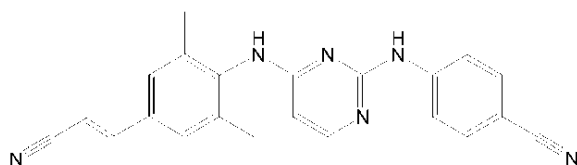
Una mezcla de compuesto intermedio 9 (0,0002 mol) y O-metilhidroxilamina (0,0003 mol) en EtOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,13 g) se purificó por cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: ciclohexano/*i*PrOH/ NH_4OH ; 5 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. El residuo (0,06 g) se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,036 g de compuesto 9 (34%).

25

Ejemplo B6

30

a) La preparación de compuesto 1 y 10



Compuesto 1 = (E); compuesto 10 = (Z)

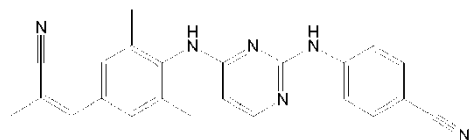
Una mezcla de cloruro de (cianometil)trifenilfosfonio (0,0022 moles) y terc.-butóxido de potasio (0,0022 mol) en THF (7 ml) se agitó a 5°C durante 30 minutos bajo un flujo de N_2 y después se agitó a 5°C durante 30 minutos. Se añadió

35

40

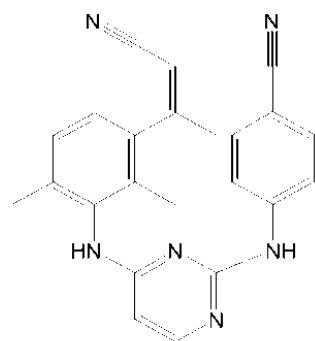
una mezcla de compuesto intermedio 13 (0,0015 mol) en THF (7 ml). La mezcla se agitó durante 8 horas en la oscuridad, se vertió en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (1,4 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: tolueno/iPrOH/NH₄OH 96/4/0,1; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones (F1, F2) y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,165 g de F1 (E/Z=32/68) (30%) y 0,225 g de F2 (E/Z=90/10) (41%). F2 se cristalizó en CH₃CN/dietiléter. Rendimiento: 0,036 g de compuesto 1 (7%). F1 se purificó por cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: tolueno/iPrOH 98/2; 5 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,029 g de compuesto 10 (5%).

b) La preparación de compuesto 11 (Z) y compuesto 103 (E)



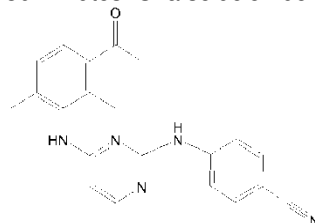
Terc.-butóxido de potasio (0,0196 mol) se añadió en porciones a 5°C a una mezcla de éster dietílico del ácido (1-cianoetil)-fosfónico (0,0196 mol) en THF (25 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó a 5°C durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una solución de compuesto intermedio 13 (0,0130 mol) en THF (25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (5,8 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: tolueno/iPrOH/NH₄OH 92/8/0,5; 15-40 μm). Se recogieron cuatro fracciones (F1, F2, F3, F4) y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,21 g de F1 (mezcla Z/E=90/10), 0,836 g de F2 (mezcla Z/E=57/43), 0,9 g de F3 y 0,87 g de F4. F3 se cristalizó en DIPE/iPrOH para dar 0,7 g de compuesto 11 (14%). F4 se cristalizó en DIPE/iPrOH para dar 0,67 g de compuesto 103 (13%).

c) La preparación de compuesto 12 y 13



compuesto 12 = (E)
compuesto 13 = (Z)

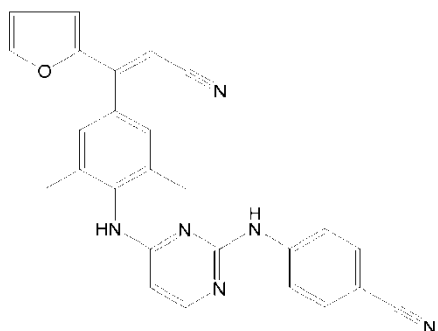
Terc.-butóxido de potasio (0,0008 mol) se añadió en porciones a 5°C a una mezcla de éster dietílico del ácido (cianometil)fosfónico (0,0005 mol) en THF (20 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una solución de



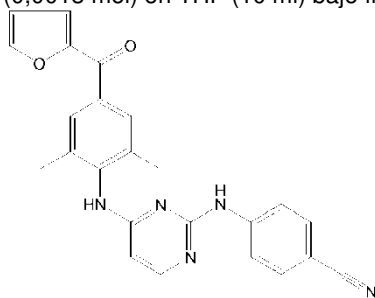
(prepared according to A3.d-1) (0,0005 mol) in THF (4

ml) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se vertió en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,3 g. Esta fracción se purificó por cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 5 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,21 g. Esta fracción se purificó por cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 50/50; 10 μm). Se recogieron dos fracciones (F1, F2) y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,04 g de F1 y 0,047 g de F2. F1 se secó a 70°C durante 2 horas. Rendimiento: 0,038 g de compuesto 13 (18%). F2 se secó a 70°C durante 2 horas. Rendimiento: 0,041 g de compuesto 12 (20%).

d) La preparación de compuesto 14

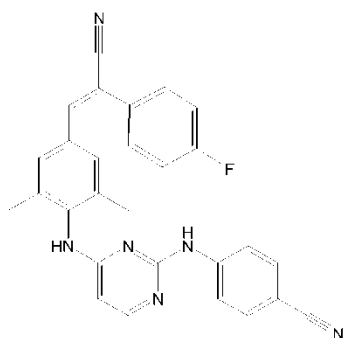


Terc.-butóxido de potasio (0,0013 mol) se añadió a 5°C a una mezcla de éster dietílico del ácido (cianometil)fosfónico (0,0013 mol) en THF (10 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó a 5°C durante 30 minutos. Se añadió una mezcla de



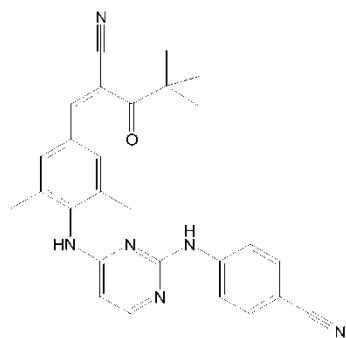
5 (preparada de acuerdo con A3.d-1) (0,0009 mol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se vertió en H₂O y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,17 g) se purificó por cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: CH₂Cl₂ 100 a CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 5 μm). Se recogieron dos fracciones (F1, F2) y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,054 g de F1 y 0,05 g de F2. F1 se cristalizó en DIPE/CH₃CN. El precipitado se separó por filtración y se secó. 10 Rendimiento: 0,046 g de compuesto 14 (12%).

e) La preparación de compuesto 15



15 Se añadió 4-fluorobencenoacetonitrilo (1,2 equiv, 0,000175 ml) a una mezcla de compuesto intermedio 13 (0,000146 mol) en CH₃OH (1 ml). Se añadió NaOCH₃/CH₃OH (1,2 equiv, 0,000175 mol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas, luego se vertió en hielo-agua y se extrajo con CH₂Cl₂. El disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente. 20 Rendimiento: 0,009 g de compuesto 15 (13,42%).

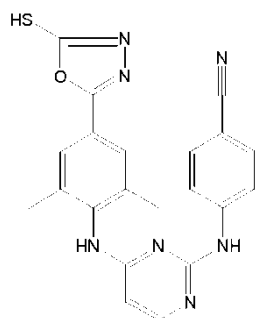
f) La preparación de compuesto 106



5 Una mezcla de compuesto intermedio 13 (preparada de acuerdo con A5.a) (0,0005 mol) y piperidina (0,0005 mol) en etanol (5 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 4,4-dimetil-3-oxo-pentanitrilo (0,0011 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,3 g) se purificó por cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 10 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. El residuo (0,2 g) se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,141 g de compuesto 106 (54%) (p.f. 193°C).

10 **Ejemplo B7**

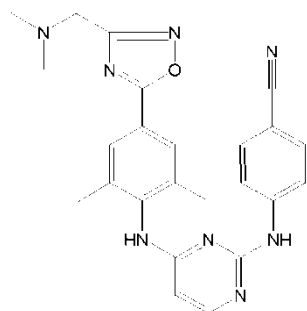
La preparación de compuesto 16



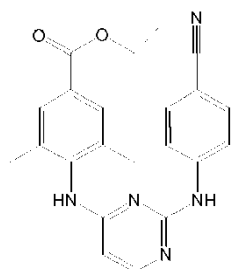
15 Una mezcla de compuesto intermedio 14 (0,00005 mol) y dicloruro de carbonotioico (0,001 mol) en dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se añadió H₂O. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Esta fracción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 90/10/0,1; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,027 g de compuesto 16 (95,6%).

20 **Ejemplo B8**

La preparación de compuesto 17



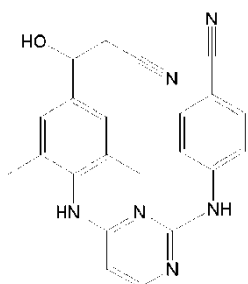
25 La mezcla de NaOCH₃ (0,001 mol) y 2-(dimetilamino)-N-hidroxi-etanimidamida (0,001 mol) en EtOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos.



Se añadió (preparado de acuerdo con A3.d-1) (0,0005 mol). La mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante la noche. Se añadió H₂O. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,1; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,07 g de compuesto 17 (31%).

Ejemplo B9

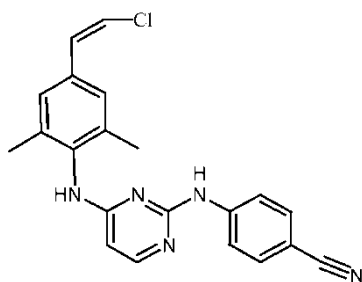
La preparación de compuesto 18



nBuLi (0,0038 mol) se añadió gota a gota a -70°C a una mezcla de iPr₂NH (0,0038 mol) en THF (5 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se llevó a -20°C, se agitó durante 30 minutos y se enfrió de nuevo a -70°C. Se añadió gota a gota una solución de CH₃CN (0,0038 mol) en THF (6 ml). La mezcla se llevó a -20°C, se agitó durante 1 hora y se enfrió de nuevo a -70°C. Se añadió una mezcla de compuesto intermedio 13 (0,0009 mol) en THF (1 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas, luego se vertió en hielo a -30°C y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,433 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2; 35-70 μm). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,056 g de F1 y 0,23 g de F2 (78%). F1 se cristalizó en DIPE/CH₃CN. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,036 g de compuesto 18.

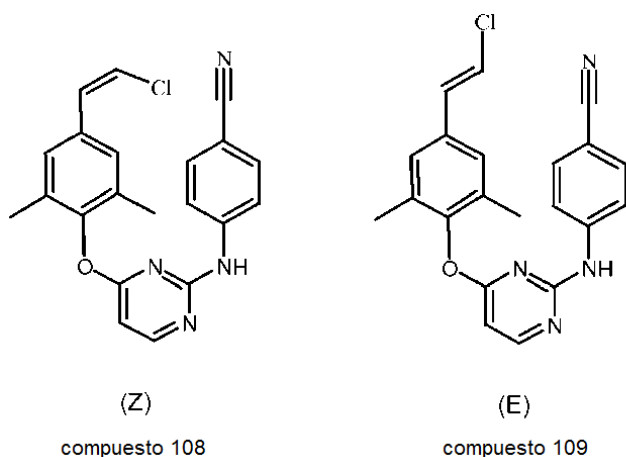
Ejemplo B9A

a) La preparación de compuesto 107



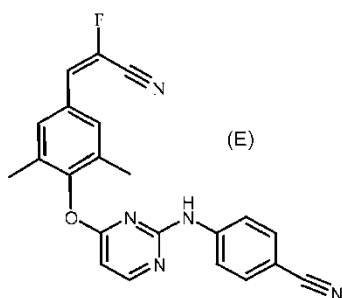
nBuLi[1.6] (0,0026 mol) se añadió gota a gota a -70°C a una mezcla de compuesto intermedio 13 (preparada de acuerdo con A5.a) (0,0008 mol) en THF (10 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó a -70°C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de (clorometil)difenilfosfonio (0,0026 mol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en H₂O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,7 g) se purificó por cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 10 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. El residuo (0,155 g) se purificó por cromatografía en columna sobre C18 (eluyente: CH₃CN/NH₄Ac 0,5% 60/40). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. El residuo (0,051 g) se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,029 g de compuesto 107 (9%). (p.f. 250°C)

b) La preparación de compuesto 108 y 109



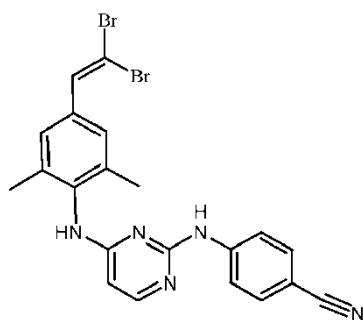
5 nBuLi[1.6] (0,00261 mol) se añadió gota a gota a -70°C a una mezcla de cloruro de (clorometil)difenilfosfonio (0,00261 mol) en THF (10 ml) bajo flujo de N_2 . La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución de compuesto intermedio 31 (preparada de acuerdo con A4.a) (0,00087 mol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se vertió en H_2O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (1,1 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. El residuo (0,3 g) se purificó por cromatografía en columna sobre hypersil C18 (eluyente: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{Ac}$ 0,5% 70/30). Se recogieron dos fracciones (F1, F2) y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,097 g de F1 y 0,085 g de F2. F1 se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,045 g de compuesto 108 (14%) (p.f.) 165°C . F2 se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,049 g de compuesto 109 (15%) (p.f.) 200°C .

15 **c) La preparación de compuesto 110**



20 nBuLi[1.6] (1,1 ml, 0,0017 mol) se añadió gota a gota a -70°C a una mezcla de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano ($\text{HN}(\text{TMS})_2$) (0,0017 mol) en THF (6 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 30 minutos. Se añadió cianofluorometilo (0,0017 mol). La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió éster dietílico del ácido fosforoclorídico (0,0017 mol). La mezcla se agitó a -70°C durante 15 minutos. Se añadió gota a gota nBuLi[1.6] (1,1 ml, 0,0017 mol). La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución de compuesto intermedio 31 (preparada de acuerdo con A4.a) (0,0008 mol) en THF (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,5 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 95/5; 15-40 μm). Se recogieron cuatro fracciones (F1, F2, F3, F4) y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,026 g de compuesto 110 (8%) (p.f. 254°C).

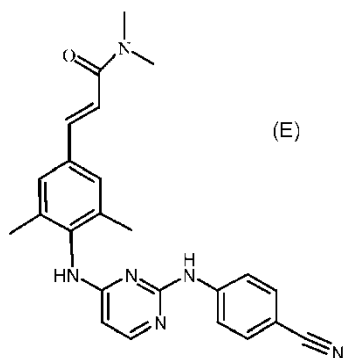
25 **d) La preparación de compuesto 111**



Una solución de $(\text{CuCl})_2$ (0,00015 mol) en NH_3 acuoso (500 μl) se añadió a una mezcla de compuesto intermedio 21 (preparada de acuerdo con A5.b) (0,0014 mol) en DMSO (1 ml). Se añadió a 0°C una solución de CBr_4 (0,0044 mol) in DMSO (1,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en hielo y se filtró. La capa orgánica se lavó con CH_2Cl_2 , se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (2,73 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0 a 99/1; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,007 g de fracción 1 y 0,11 g de fracción 2. La fracción 2 se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,075 g de compuesto 111 (p.f. 223°C).

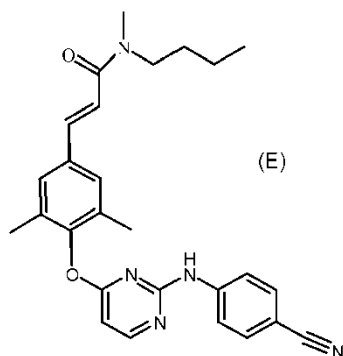
Ejemplo B9B

a) La preparación de compuesto 112



Se agitó una mezcla de compuesto intermedio 23 (0,0005 mol), 1-hidroxibenzotriazol (0,0007 mol) y EDCI (0,0007 mol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y THF (2 ml). Se añadió una solución de $\text{NH}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$ (0,0006 mol) y Et_3N (0,0005 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió H_2O . La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0 a 90/10; 5 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,124 g (58%). Esta fracción se purificó por cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 5 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,045 g de compuesto 112 (21%) (p. f. $> 264^\circ\text{C}$).

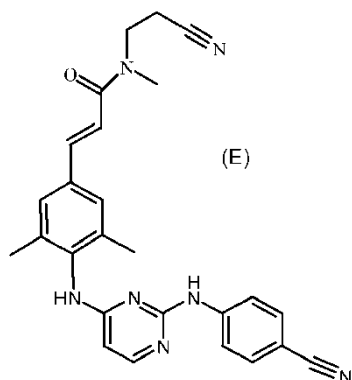
b) La preparación de compuesto 113



Se agitó una mezcla de compuesto intermedio 57 (preparada de acuerdo con A7.b) (0,0002 mol), 1-hidroxibenzotriazol (0,0003 mol) y EDCI (0,0003 mol) en CH_2Cl_2 (10 ml). Se añadió *N*-metil-1-butanamina [CAS 110-68-9] (0,0002 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió H_2O . La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La

capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,149 g. Esta fracción se purificó por cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0 a 90/10; 5 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,065 g. Esta fracción se recogió en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,035 g de compuesto 113 (30%) (p.f. 212°C).

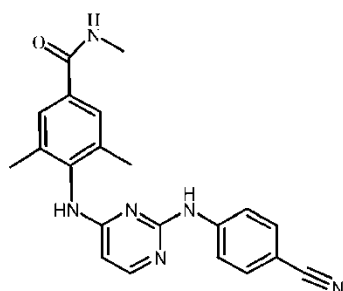
5 **c) La preparación de compuesto 114**



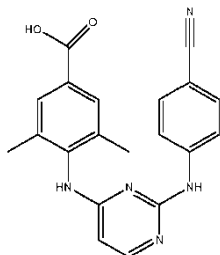
10 Se agitó una mezcla de compuesto intermedio 23 (preparada de acuerdo con A7.a) (0,0005 mol), 1-hidroxibenzotriazol (0,0007 mol) y EDCI (0,0007 mol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y THF (2 ml). Se añadió 3-(metilamino)propanonitrilo (0,0006 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió H_2O . La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre Kromasil (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0 a 90/10; 5 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,068 g. Esta fracción se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,032 g de compuesto 114 (14%) (p.f. 168°C).

15

d) La preparación de compuesto 115



20 Una mezcla de



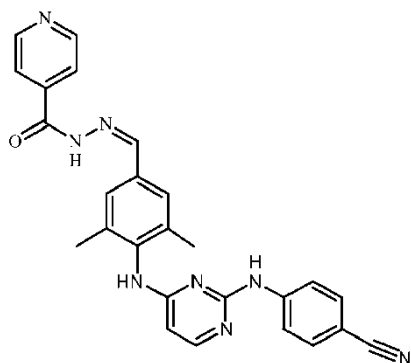
(0,000195 mol) y metilamina (2 equiv, 0,000390 mol) en THF (5 ml) y Et_3N (0,054 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se añadieron EDCI (2 equiv, 0,000390 mol) y 1-hidroxi-benzotriazol (2 equiv, 0,000390 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se recogió en H_2O . La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El producto se aisló y se purificó por cromatografía en columna. Rendimiento: 0,026 g de compuesto 115 (17,92%).

25

Ejemplo B9C

La preparación de compuesto 116

30

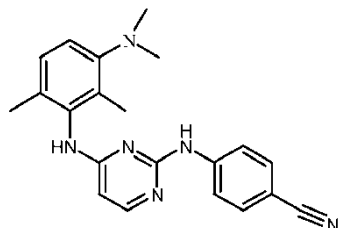


5 Una mezcla de compuesto intermedio 13 (preparada de acuerdo con A5.a) (0,000291 mol) e hidrazida del ácido isonicotínico (2,5 equiv., 0,000728 mol) en etanol (1 ml) y CH_2Cl_2 (2 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 12 horas. El disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía. Rendimiento: 0,033 g de compuesto 116 (24,50%).

Ejemplo B9D

a) La preparación de compuesto 117

10

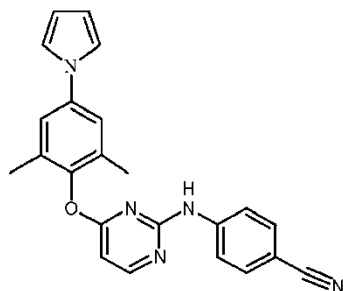


15

Cianoborohidruo de sodio (0,0024 mol) se añadió a temperatura ambiente a una solución de compuesto intermedio 26 (preparada de acuerdo con A9) (0,0008 ml) en formaldehído (0,5 ml) y CH_3CN (20 ml) bajo flujo de N_2 . Se añadió ácido acético (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió en $\text{H}_2\text{O}/\text{K}_2\text{CO}_3$ al 10% y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,3 g) se purificó por cromatografía en columna sobre hypersil (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97/3; 5 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,08 g (28%). Esta fracción se cristalizó en 2-propanona/dietiléter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,012 g de compuesto 117 (5%) (p.f. 132°C).

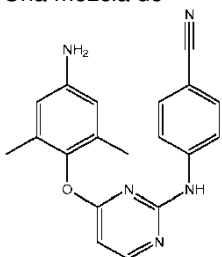
20

b) La preparación de compuesto 118



25

Una mezcla de

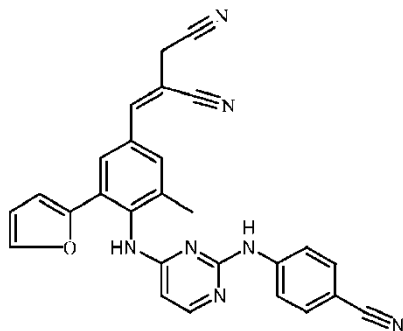


(preparada de acuerdo con A9) (0,0015 mol) y tetrahidro-2,5-dimetoxifurano (0,0077 mol) en ácido acético (10 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 1 hora, luego se vertió en hielo-agua y K_2CO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa

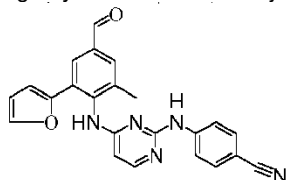
orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (1 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc; 95/5; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,23 g. Esta fracción se cristalizó en DIPE/dietiléter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,075 g. Esta fracción se cristalizó de nuevo en DIPE/dietiléter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,027 g de compuesto 118 (5%).

Ejemplo B9E

a) La preparación de compuesto 119

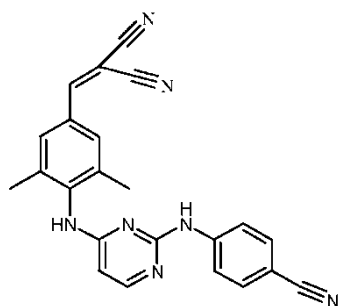


Tributilfosfina (0,0015 mol) se añadió a una mezcla de but-2-enodinitrilo (0,0015 mol) en THF (8 ml). La mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante 2 horas.



Se añadió (preparado de acuerdo con A5.a) (0,0005 mol). La mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante la noche. Se añadió H_2O . La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,618 g) se purificó por cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: CH_2Cl_2 100; 10 μm). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,03 g de compuesto 119 (13%).

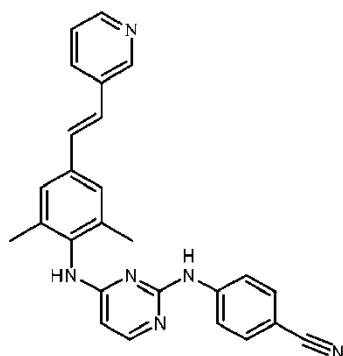
b) La preparación de compuesto 120



Compuesto intermedio 13 (preparado de acuerdo con A5.a) (0,002 mol) se añadió a una mezcla de propanodinitrilo (0,004 mol) y piperidina (0,004 mol) en etanol (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió en CH_2Cl_2 y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,6 g de compuesto 120.

Ejemplo B9F

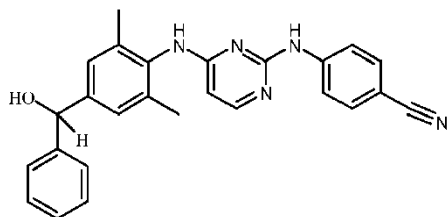
La preparación de compuesto 122



5 nBuLi[1,6 M] (0,0016 mol) se añadió gota a gota a -78°C a una mezcla de compuesto intermedio 27 (preparada de acuerdo con A10) (0,0004 mol) en THF (10 ml) bajo flujo de N_2 . La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora y luego se llevó a temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos y se enfrió -78°C . Se añadió una solución de 2-piridinacarboxaldehído (0,0004 mol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,32 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1; $10\ \mu\text{m}$). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,021 g de compuesto 122 (10,4%) (p.f. 120°C).

Ejemplo B10

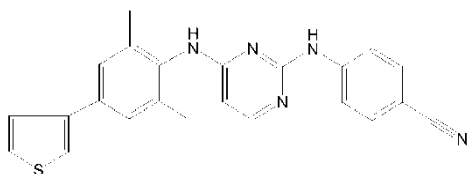
La preparación de compuesto 20



15 NaBH_4 (0,0015 mol) se añadió en porciones a 5°C a una mezcla de compuesto 19 (véase la tabla 3) (preparada de acuerdo con B1) (0,0014 mol) en CH_3OH (15 ml) bajo flujo de N_2 . La mezcla se agitó a 5°C durante 1 hora, se vertió en H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,15 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; $10\ \mu\text{m}$). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. El residuo (0,068 g, 12%) se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,032 g de compuesto 20.

Ejemplo B11

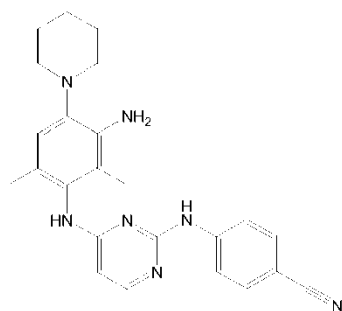
La preparación de compuesto 21



25 Una mezcla de compuesto 2 (véase la Tabla 3) (0,0002 mol), ácido 3-tienilborónico (0,0005 mol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,00002 mol) y Na_2CO_3 (0,0007 mol) en DME (3 ml) se agitó y se sometió a reflujo en un tubo sellado durante 3 horas. Se añadió H_2O . La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; $15\text{-}40\ \mu\text{m}$). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,04 g de compuesto 21 (40%).

Ejemplo B12

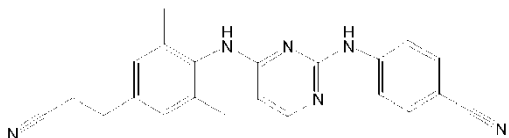
La preparación de compuesto 23



Una mezcla de compuesto intermedio 22 (véase la Tabla 3) (preparada de acuerdo con B4.a) (0,0002 mol) y níquel Raney (0,1 g) en CH₃OH (10 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 15 minutos bajo una presión de 2 bares de H₂ y luego se filtró sobre celite. Celite se lavó con CH₃OH. El filtrado se evaporó. Rendimiento: 0,48 g. Esta fracción se purificó por cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones (F1, F2) y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,13 g de F1 y 0,13 g de F2. F2 se cristalizó en dietiléter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,09 g de compuesto 23 (20%).

Ejemplo B13

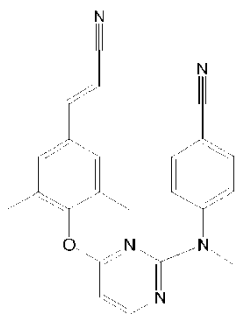
La preparación de compuesto 24



Una mezcla de compuesto 1 (0,0004 mol) y Pd/C (0,07 g) en CH₃OH (10 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente durante 5 horas bajo una presión de 3 bares de H₂, luego se filtró sobre celite, se lavó con CH₂Cl₂ y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. El residuo (0,7 g) se purificó por cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0 a 99/1; 5 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. El residuo (0,06 g) se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,04 g de compuesto 24 (27%).

Ejemplo B14

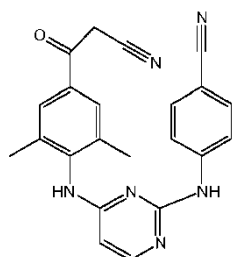
La preparación de compuesto 26



Se añadió NaH al 60% (0,0004 mol) a temperatura ambiente a una mezcla de compuesto 25 (véase la Tabla 4) (preparada de acuerdo con B6.c) (0,0004 mol) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución de ICH₃ (0,0004 mol) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas, luego se enfrió, se vertió en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,12 g) se purificó por cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 10 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,049 g de compuesto 26 (32%).

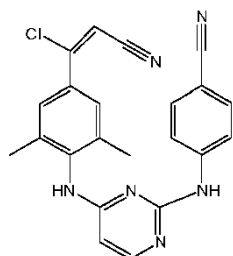
Ejemplo B15

a) La preparación de compuesto 123



5 Reactivo de Jones (0,0056 mol) se añadió a 5°C a una mezcla de compuesto 18 (preparada de acuerdo con B9) (0,0029 mol) en 2-propanona (20 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó a 5°C durante 2 horas, se vertió en H₂O, se basificó con NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (1,5 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0,1; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones (F1, F2) y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,122 g de F1 (11%) y 0,19 g de F2 (17%). F2 se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,034 g de compuesto 123 (p.f. 150°C).

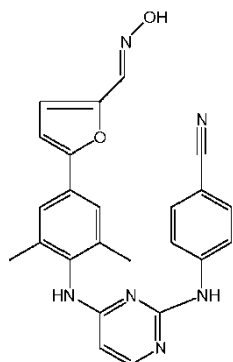
10 **b) La preparación de compuesto 124**



15 Una mezcla de compuesto 123 (0,0005 mol) en POCl₃ (1,5 ml) se agitó a 80°C durante 24 horas, se vertió en hielo y K₂CO₃ al 10% y se extrajo con CH₂Cl₂/CH₃OH. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,14 g) se purificó por cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 10 μm). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,026 g de compuesto 124.

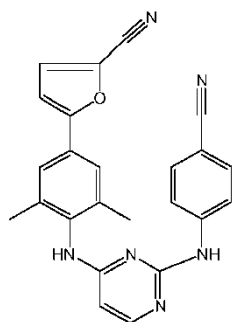
Ejemplo B16

20 **a) La preparación de compuesto 125**



25 NaOH 5 N (2 ml) se añadió gota a gota a 50°C a una mezcla de compuesto 104 (véase la Tabla 3) (preparada de acuerdo con B2.c) (0,0003 mol) y NH₂OH, HCl (0,0004 mol) en etanol (10 ml). La mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. Se evaporaron dos tercios de la mezcla. La mezcla se vertió en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con K₂CO₃ al 10%, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,21 g de compuesto 125.

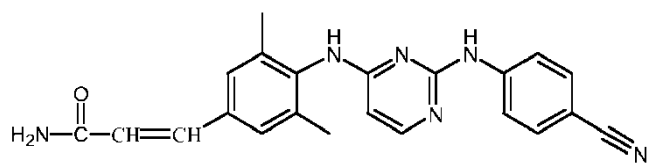
30 **b) La preparación de compuesto 126**



1,1'-Carbonildiimidazol (0,0012 mol) se añadió a una mezcla de compuesto 125 (0,0003 mol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante la noche, se vertió en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,17 g) se purificó por cromatografía en columna sobre kromasil (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2; 10 μm). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,035 g de fracción 1 y 0,05 g de fracción 2. Ambas fracciones se mezclaron y se cristalizaron en dietiléter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,05 g de compuesto 126 (38%) (p.f. > 260°C).

Ejemplo B17

Preparación de compuesto 253



T (E)

a) Se introdujeron 2,53 ml de acetonitrilo, 0,056 g (0,253 mmol) de Pd(OAc)₂ y 0,154 g (0,506 mmol) de tris(2-metilfenil)fosfina en un matraz de 100 ml bajo nitrógeno y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A la mezcla se le añadió 1 g (2,53 mmol) del compuesto intermedio 58, 0,51 ml (3,8 mmol) de *N,N*-dietiletanamina y 0,36 g (5,06 mmol) de acrilamida. La mezcla se calentó a reflujo (80°C) durante 5 días, proporcionando 28% del compuesto 253.

b) En un matraz de 100 ml bajo N₂ se introdujeron 0,8 g (4,33 mmol; 1 eq.) de compuesto intermedio 3a (E), 1 g (4,33 mmol; 1 eq.) de compuesto intermedio 5 y 16 ml de 2-propanol. A esta mezcla se añadieron 0,72 ml de HCl 6 N en 2-propanol. La mezcla se agitó a reflujo durante 72 horas y luego se enfrió proporcionando la sal de ácido clorhídrico de compuesto 253, es decir, el compuesto 254.

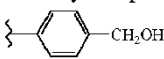
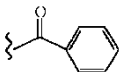
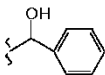
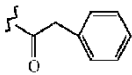
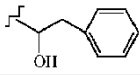
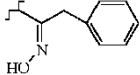

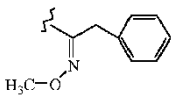
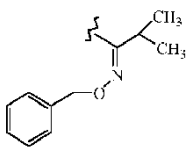
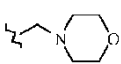
El compuesto 254 puede convertirse en la base libre de acuerdo con metodologías conocidas en la técnica (véase también el Ejemplo B1A).

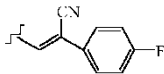
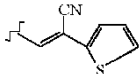
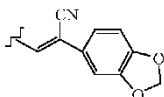
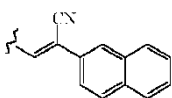
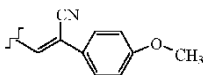
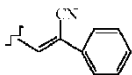
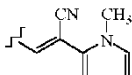
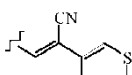
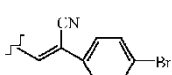
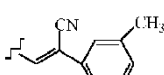
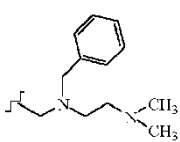
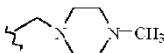
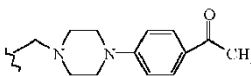
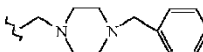
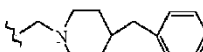
El compuesto 253 se puede convertir en el compuesto 1 de acuerdo con el método arriba descrito en el Ejemplo A1c y).

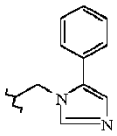
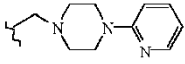
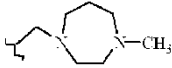
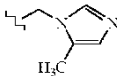
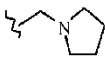
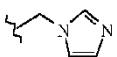
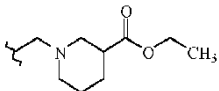
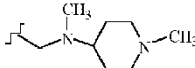
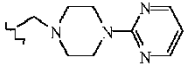
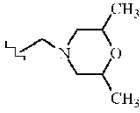
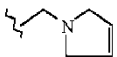
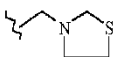
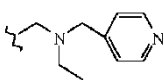
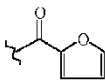
Las siguientes Tablas 3, 4 y 5 enumeran compuestos de fórmula (I) preparados de acuerdo con uno de los ejemplos anteriores (Ej. N°).

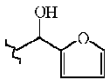
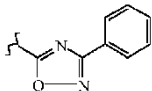
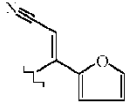
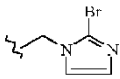
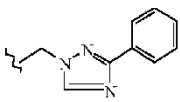
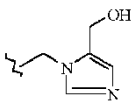
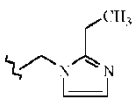
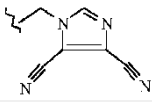
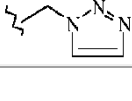
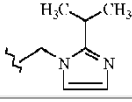
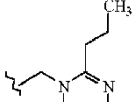
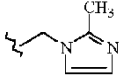
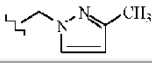
Tabla 3

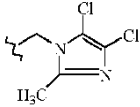
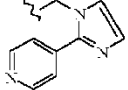
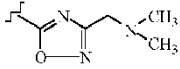
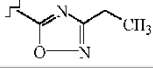
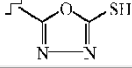
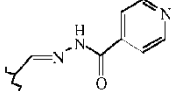
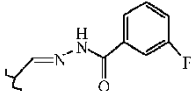
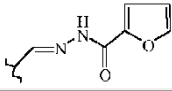
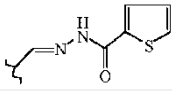
Comp. N°	Ej. N°	R ³	R ⁴	Datos físicos p.f. °C / (MH ⁺)*
2	B2a	2-benzofuranilo	H	PF. > 240
21	B11	3-tienilo	H	PF. 220
3	B2b	2-furanilo	H	PF. 228
28	B2a	2-tienilo	H	PF. 235
29	B2a	fenilo	H	PF. 230

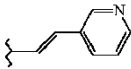
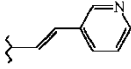
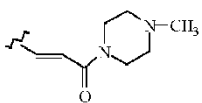
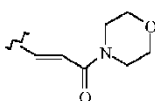
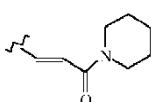
1	B1/B6a	-CH=CH-CN	H	PF. 245, (E)
30	B2a	2,4-diclorofenilo	H	(460)
31	B2a	2-benzo[b]tienilo	H	(448)
32	B2a	1-naftalenilo	H	(442)
33	B2a	3-clorofenilo	H	(426)
34	B2a	3-acetilfenilo	H	(434)
35	B2a	3-metilfenilo	H	(406)
36	B2a	2-naftalenilo	H	(442)
37	B2a	4-clorofenilo	H	(426)
38	B2a	4-metoxifenilo	H	(422)
39	B2a	4-metilfenilo	H	(438)
40	B2a		H	
19	B1		H	PF.220
8	B5a	-C(=N-OH)-CH(CH ₃) ₂	H	PF. 156
20	B10		H	PF. 205
27	B1		H	PF. 193
41	B10		H	PF. 200
42	B5a		H	PF.155
43	B4b		H	PF. 110
44	B5b		H	PF. 110
45	B5a	-C(=N-OH)-CH ₃	H	PF.135
9	B5b	-C(=N-O-CH ₃)-CH(CH ₃) ₂	H	PF. 185
46	B5b		H	PF. 164
47	B4b	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	PF. 150
48	B4b		H	PF. 85
15	B6e		H	(461)

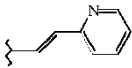
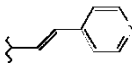
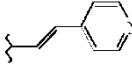
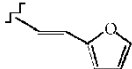
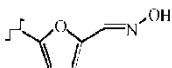
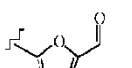
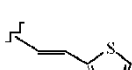
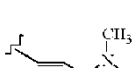
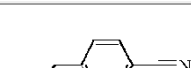
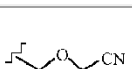
				
49	B6e		H	(449)
50	B6e		H	(487)
51	B6e		H	(493)
52	B6e		H	(473)
53	B6e		H	(443)
54	B6e		H	(446)
55	B6e		H	(449)
56	B6e		H	(521)
57	B6e		H	(457)
6	B4b	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(430)
58	B4b		H	(506)
59	B4b		H	(428)
60	B4b		H	(532)
61	B4b		H	(504)
62	B4b		H	(503)
63	B4b		H	(472)

				
64	B4b		H	(491)
65	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	(415)
66	B4b		H	(442)
67	B4b		H	(410)
68	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	(401)
69	B4b		H	(399)
70	B4b		H	(396)
71	B4b	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃) ₂	H	(461)
72	B4b		H	(485)
73	B4b		H	(456)
74	B4b		H	(492)
75	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	(412)
76	B4b		H	(443)
77	B4b		H	(397)
78	B4b		H	(417)
79	B4b		H	(464)
80	B4b	-CH ₂ -NH-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	PF, 105
81	B1		H	PF. 240
82	B10		H	PF. 170

				
24	B13	-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	PF. 208
83	B8		H	PF.>250°C
14	B6d		H	PF.158
84	B6c	-C(CH ₃)=CH-CN	H	PF.224°C (E)
18	B9	-CH(OH)-CH ₂ -CN	H	PF.252°C
85	B4b		H	(474)
86	B4b		H	(473)
87	B4b		H	(426)
88	B4b		H	(424)
89	B4b		H	(446)
90	B4b		H	(397)
91	B4b		H	(438)
92	B4b		H	(438)
93	B4b		H	(410)
94	B4b		H	(410)
95	B4b		H	(478)

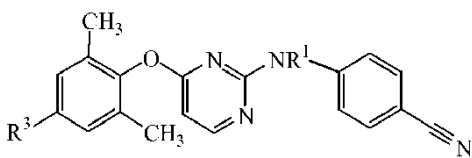
				
96	B4b		H	(473)
103	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	PF. 201°C (E)
11	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	PF. 246°C (Z)
10	B6a	-CH=CH-CN	H	PF. 258°C (Z)
4	B3	-CH ₂ -CN	H	
17	B8		H	PF.110°C
97	B8		H	PF.240°C
16	B7		H	PF.>250°C
7	B4c	-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	PF>260
5	B4a	4-tiomorfolinilo	-NO ₂	PF. 268
98	B4a	4-morfolinilo	-NO ₂	PF. 210
22	B4a	1-piperidinilo	-NO ₂	PF. 252
23	B12	1-piperidinilo	-NH ₂	PF. 262
12	B6c	H	-C(CH ₃)=CH-CN	(E) (381)
13	B6c	H	-C(CH ₃)=CH-CN	(Z) (381)
127	B1	-N(CH ₃) ₂	H	PF. 228°C
123	B15a	-C(=O)-CH ₂ -CN	H	PF. 150°C
116	B9C		H	(463)
128	B9C		H	(480)
129	B9C		H	(452)
130	B9C	-CH=N-NH-C(=O)-CH ₃	H	(400)
131	B9C	-CH=N-NH-C(=O)-CH ₂ -CN	H	(425)
132	B9C		H	(468)
115	B9Bd	-C(=O)-NH-CH ₃	H	(373)

134	B9Bd	-C(=O)-N(CH ₃) ₂	H	(387)
135	B9Bd	-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	H	(401)
136	B9Bd	-C(=O)-N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	(415)
137	B9Bd	-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₃	H	(387)
138	B9Bd	-C(=O)-NH-CH ₂ -CN	H	(398)
139	B9Bd	-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CN	H	(412)
140	B9Bd	-C(=O)-NH-CH ₂ -C≡CH	H	(397)
141	B9Bd	-C(=O)-NH-CH ₂ -CH=CH ₂	H	(399)
142	B9Bd	-C(=O)-NH-CH(CH ₃) ₂	H	(401)
143	B1	-N[CH ₂ -CH(CH ₃) ₂] ₂	H	PF. 238°C
144	B13	-CH ₂ -CH(CN) ₂	H	PF. 160°C
106	B6f	-CH=C(CN)-C(=O)-C(CH ₃) ₃	H	(E), PF. 193°C
145	B9F		H	(E), PF. 229°C
146	B9F		H	(Z), PF. 258°C
147	B9Ea	-CH=C(CN)-CH ₂ -CN	H	(406) (Z/E=88/12)
148	B6c	-C(CH ₂ -CH ₃)=CH-CN	H	(E), PF. 173°C
149	B6c	-C(CH(CH ₃) ₂)=CH-CN	H	132°C (E), PF.
150	B6c	-C(CH(CH ₃) ₂)=CH-CN	H	(Z), PF. 132°C
151	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	(Z), PF. 246°C
152	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	(E), PF. 201°C
153	B13	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CN	H	PF. 187°C
124	B15b	-C(Cl)=CH-CN	H	
154	B9Ba	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CN	H	(E)
112	B9Ba	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃) ₂	H	(E), PF. >264°C
155	B9Bc		H	(E), PF. 156°C
156	B9Bc		H	(E), PF. 168°C
157	B9Bc		H	(E), PF. >265°C
158	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	H	(E), PF. >260°C
114	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -CN	H	(E), PF. 168°C
159	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	(E), PF. 249°C
160	B6b	-C(CH ₃)=C(CH ₃)-CN	H	(E)
107	B9Aa	-CH=CH-Cl	H	(Z), PF. 250°C
161	B9Aa	-CH=CH-A	H	(Z), PF. 248°C

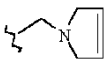



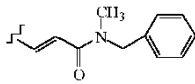
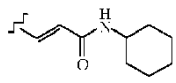
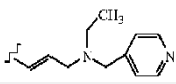
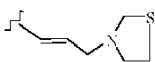
111	B9Ad	-CH=C(A) ₂	H	PF. 223°C
122	B9F		H	(E), PF. 120°C
162	B9F		H	(E), PF. >260°C
163	B9F		H	PF. 128°C
164	B9FF		H	PF. 104°C
125	B16a		H	
104	B2c		H	
165	B9F		H	PF. 112°C
166	B9F		H	PF. 194°C
167	B9F		H	PF. 191°C
126	B16b		H	PF. >260°C
168	B4c	-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₃	H	PF. 201°C
117	B9Da	H	-N(CH ₃) ₂	PF. 132°C
120	B9Eb	-CH=C(CN) ₂	H	
253	B17a/b	-CH=CH-C(=O)NH ₂	H	(E)
254	B17b	-CH=CH-C(=O)NH ₂	H	(E) HCl

* (MH⁺) define la masa del compuesto protonado; se determinó con un espectrómetro MicroMass equipado con una sonda de electropulverización con un analizador cuadrupolar.

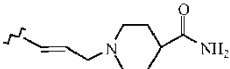
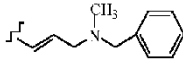
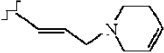
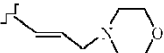
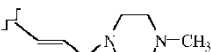
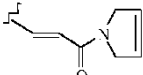
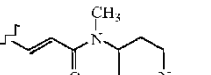
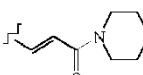
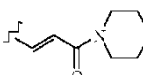
Tabla 4:

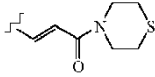
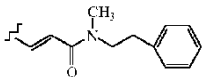
				
Comp. N°	Ej. N°	R ³	R ¹	Datos físicos p.f. °C / (MH ⁺)*
25	B6c	-CH=CH-CN	H	PF. 256°C
99	B3	-CH ₂ -CN	H	PF. 184°C

ES 2 799 408 T3

100	B4b	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$	H	PF. 172 °C
102	B13	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	PF. 224°C
101	B4b	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	PF. 196°C
26	B14	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CN}$	CH ₃	PF. 195°C
169	B9Bd	$-\text{C}(=\text{C})-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$	H	PF. 172°C
170	B4b	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	
171	B4b		H	(398)
172	B2a		H	PF. 158°C
173	B4b	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	PF. 196°C
174	B4b	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{N}-\text{CN}$	H	PF. 254°C
175	B14	2-furanilo	CH ₃	PF. 178°C
118	B9Db		H	164°C
176	B14		CH ₃	PF. 188°C
177	B9Aa	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{A}$	H	(Z), PF. 169°C
110	B9Ac	$-\text{CH}=\text{C}(\text{F})-\text{CN}$	H	(E), PF. 254°C
178	B6b	$-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CN}$	H	(Z)
179	B6b	$-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CN}$	H	(E)
180	B9Bb		H	(E)
181	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{ciclopropilo}$	H	(E) (426)
182	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(E) (427)
183	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$	H	(E)(458)
184	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	(E)(442)
185	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	(E)439)
186	B9Bc		H	(E)(468)
187	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(E)(471)
188	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(E)(472)
189	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(E)(414)
190	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$	H	(E)(444)
191	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	(E)(428)
192	B4b		H	(E)(491)
193	B4b		H	(E)(444)
194	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	(E)(439)

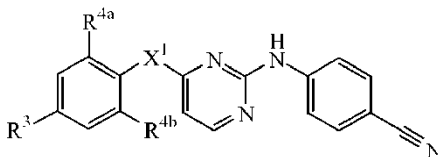
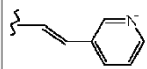
ES 2 799 408 T3

195			H	(E)(483)
196	B4b	-CH=CH-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃) ₂	H	(E)(488)
197	B4b		H	(E)(476)
198	B4b	-CH=CH-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	(E)(428)
199	B4b	-CH=CH-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	(E)(485)
200	B4b	-CH=CH-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃)-CH ₃	H	(E)(414)
201	B4b	-CH=CH-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) ₂	H	(E)(456)
202	B4b	-CH=CH-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	(E)(442)
203	B4b		H	(E)(438)
204	B4b		H	(E)(442)
205	B4b		H	(E)(455)
206	B4b	-CH=CH-CH ₂ -N(bencil)-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	(E)(533)
207	B4b	-CH=CH-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	(E)(457)
208	B4b	-CH=CH-CH ₂ -N(isopropilo) ₂	H	(E)(456)
121	B9Bb	-CH=CH-C(=O)-NH ₂	H	(E)
209	B9Bb		H	(E), PF. 116°C
210	B9Bb		H	(E), PF. 254°C
211	B9Bb	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -OH	H	(E), PF. 222°C
212		-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CN	H	(E), PF. 198°C
213	B6c	-C(CH ₃)=CH-CN	H	(E)
214	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	(E), PF. 204°C
215	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	H	(E), PF. 211°C
216	B9Bc		H	(E), PF. 246°C
217	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	(E), PF. 226°C
218	B9Bc		H	(E), PF. 196°C
219	B9Ba	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃) ₂	H	(E), PF. 225°C
220	B9E	-CH=C(CN)-CH ₂ -CN	H	(Z), PF. 195°C
109	B9Ab	-CH=CH-Cl	H	(E), PF. 200°C

108	B9Ab	-CH=CH-Cl	H	(Z), PF. 165°C
221	B9Ba	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₃	H	(E), PF. 260°C
222	B9Bb	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃) ₂	H	(E), PF. 158°C
223	B9Bb		H	(E), PF. 208°C
224	B9Bb		H	(E), PF. 208°C
113	B9Bb	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	(E), PF. 212°C
225	B4b	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₂ -CN) ₂	H	PF. 154°C
226	B2a	2-furanilo	H	PF. 162°C

* (MH⁺) define la masa del compuesto protonado; se determinó con un espectrómetro MicroMass equipado con una sonda de electropulverización con un analizador cuadrupolar.

Tabla 5:

						
Comp. Nº	Ej. Nº	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	X ¹	Datos físicos p.f. °C
227	B13	-CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃	H	-NH	PF. 186°C
228	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CN	CH ₃	H	-NH	PF. 138°C
229	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	H	-NH	PF. 190°C
230	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	H	-O-	(E), PF. 254°C
231	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	H	-O-	PF. 150°C
232	B6c	-C(CH ₃)=CH-CN	CH ₃	H	-O-	(E), PF. 234°C
105	B4d	-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	H	-O-	PF. 140°C
233	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	Cl	-NH	PF. 214°C
234	B13	-CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃	H	-O-	PF. 199°C
235	B13	-CH(CH ₃)-CH ₂ -CN	CH ₃	H	-O-	PF. 195°C
236	B13	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CN	CH ₃	H	-O-	PF. 161°C
237	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	H	-NH	(E), PF. >264°C
238	B3	-CH ₂ -CN	CH ₃	Cl	-NH	PF. 184°C
239	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	2-furanilo	-NH	(E) PF.175°C
119	B9E	-CH=C(CN)-CH ₂ -CN	CH ₃	2-furanilo	-NH	
240	B9F		CH ₃	Cl	-NH	PF. 248°C Z/E=50/50
241	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃	A	-NH	PF. 148°C
242	B1	-CH=CH-CN	H	isopropilo	-NH	(E) 30%-(Z) 70%
243	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃	Cl	-NH	PF. 85°C
244	B6c	-CH=CH-CN	H	A	-NH	(E), PF. 270°C
245	B6c	-CH=CH-CN	H	-OCH ₃	-NH	(E), PF. 258°C
246	B6b	-C(CH ₃)=C(CH ₃)-CN	CH ₃	H	-O-	(E), PF. 214°C

247	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	A	-NH	PF. 212°C
248	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	A	-NH	(E), PF. 250°C
249	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	-OCH ₃	-NH	PF. 166°C
250	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	A	-NH	PF. 186°C
251	B13	-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	-OCH ₃	-NH	PF. 228°C
252	B4c	-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	Cl	-NH	PF. 168°C
133	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	Cl	-NH	(E), PF, 258°C

C. Ejemplo farmacológico

La actividad farmacológica de los presentes compuestos se examinó utilizando el siguiente ensayo.

Se utilizó un procedimiento de ensayo rápido, sensible y automatizado para la evaluación *in vitro* de agentes anti-VIH. Una línea de células T4 transformadas por VIH-1, MT-4, que se demostró previamente (Koyanagi et al., Int. J. Cancer, 36, 445-451, 1985) es altamente susceptible y permisiva para la infección por el VIH, sirvió como la línea celular diana. La inhibición del efecto citopático inducido por el VIH se utilizó como punto final. La viabilidad de las células infectadas tanto con VIH como de manera simulada se evaluó por espectrofotometría mediante la reducción *in situ* de bromuro de 3- (4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT). La concentración citotóxica al 50% (CC₅₀ en M) se definió como la concentración de compuesto que redujo la absorbancia de la muestra de control infectada de manera simulada en un 50%. El porcentaje de protección logrado por el compuesto en células infectadas por el VIH se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\frac{(OD_T)_{VIH} - (OD_C)_{VIH}}{(OD_C)_{SIMULADO} - (OD_C)_{VIH}} \quad \text{expresado en \%},$$

en donde (OD_T)_{VIH} es la densidad óptica medida con una concentración dada del compuesto de ensayo en células infectadas por el VIH; (OD_C)_{VIH} es la densidad óptica medida para el control de las células infectadas por el VIH no tratadas; (OD_C)_{SIMULADO} es la densidad óptica medida para las células infectadas simuladas de control no tratadas; Todos los valores de densidad óptica se determinaron a 540 nm. La dosis que logró el 50% de protección de acuerdo con la fórmula anterior se definió como la concentración inhibitoria del 50% (IC₅₀ en M). La relación de CC₅₀ a CI₅₀ se definió como el índice de selectividad (SI).

La Tabla 6 enumera los valores pCI₅₀ (-logCI₅₀), pCC₅₀ (-logCC₅₀) y pSI (pCC₅₀-pCI₅₀) para los compuestos de fórmula (I). Por ejemplo, un compuesto con un valor CI₅₀ de 10⁻⁹M, es decir, pCI₅₀=9, y un valor CC₅₀ de 10⁻⁵ M, es decir, pCC₅₀= 5 , tiene un SI de 10⁻⁵ M/10⁻⁹M = 10,000, es decir, un pSI de 5-9 = -4

Tabla 6

Co. N°	pCI ₅₀ (M)	pCC ₅₀ (M)	pSI
21	8,4	4,9	-3,5
3	8,4	5,5	-2,9
1	9,4	5,0	-4,4
34	8,0	4,8	-3,2
19	8,4	4,8	-3,6
45	8,7	5,0	-3,8
49	8,0	4,8	-3,2
70	8,1	4,8	-3,3
75	9,0	5,0	-4,0
78	8,4	4,9	-3,5
79	8,0	5,3	-2,7
84	9,0	4,5	-4,5
18	8,8	4,9	-4,0
25	9	4	-5
24	9,1	5,7	-3,4
81	9,1	5,6	-3,5
11	9,2	5,7	-3,5

ES 2 799 408 T3

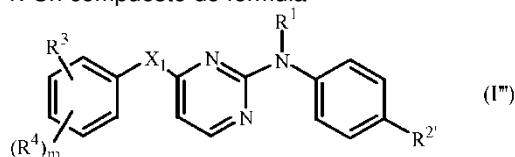
Co. Nº	pCl ₅₀ (M)	pCC ₅₀ (M)	pSI
10	9,2	6,3	-2,9
174	8,8	5,3	-3,5
227	9,5	<4,0	<-5,5
144	8,6	6,4	-2,2
229	8,8	<4,0	<-4,8
118	8,4	4,1	<-4,1
177	8,3	<4,0	<-4,3
106	7,7	5,2	-2,5
145	8,7	5,3	-3,4
147	9,4	5,7	-3,7
148	8,8	4,9	-3,9
230	9,2	<4,0	<-5,2
231	9,2	<4,0	<-5,2
232	8,4	<4,0	<-4,4
105	7,2	<4,0	<-3,2
110	8,6	4,3	-4,3
233	9,3	5,7	-3,6
234	8,7	<4,0	<-4,7
235	9,3	<4,0	<-5,3
236	8,8	<4,0	<-4,8
149	9,1	5,3	-3,8
150	8,8	4,8	-4,0
237	8,9	<4,0	<-4,9
151	9,1	5,5	-3,6
152	9,1	4,8	-4,3
178	8,8	5,7	-3,1
179	8,9	<4,0	<-4,9
153	9,2	6,3	-2,9
124	8,5	4,7	-3,8
238	9,5	5,6	-3,9
112	9,1	4,9	-4,2
244	9,2	4	-5,2
209	8,6	4,9	-3,7
210	8,3	4,8	-3,5
155	8,8	6,3	-2,5
156	7,7	5,1	-2,6
158	8	5,5	-2,5
212	9,1	5	-4,1
114	8,6	5,1	-3,5
213	9	4,8	-4,2
214	8,6	5,1	-3,5
215	9,1	5,5	-3,6
216	8,2	5	-3,6
219	9,1	5	-4,1

ES 2 799 408 T3

Co. N°	pCl ₅₀ (M)	pCC ₅₀ (M)	pSI
245	8,8	4	-4,8
146	8,4	5,4	-3
247	9,2	6,2	-3
248	9,3	5,7	-3,5
249	8,5	4	-4,5
42	9	6,3	-2,7
251	8,9	5	-3,9
133	9,2	4	-5,2
9	8,8	4,8	-4
239	8,9	5	-3,9
241	9,4	5,3	-4,1
126	8,4	4,9	-3,5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



5 un *N*-óxido, una sal por adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria y una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en donde

m es 1, 2, 3 o 4;

10 *R*¹ es hidrógeno; arilo; formilo; alquil C₁₋₆carbonilo; alquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆oxicarbonilo; alquilo C₁₋₆ sustituido con formilo, alquil C₁₋₆carbonilo, alquil C₁₋₆carbonilo o alquil C₁₋₆carboniloxi; alquil C₁₋₆oxialquil C₁₋₆carbonilo sustituido con alquil C₁₋₆oxicarbonilo;

*R*² es ciano, aminocarbonilo o alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo,;

*X*₁ es -NR⁵- u -O-;

*X*₂ es -NR⁵-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -CHOH-, -S-, -S(=O)_p-;

*R*³ es alquilo C₂₋₆, sustituido con ciano o alqueno C₂₋₆ sustituido con ciano;

15 *X*₃ es -NR⁵-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)_p-, -*X*₂-alcano C₁₋₄diilo-, -alcano C₁₋₄diil-*X*_{2a}-, -alcano C₁₋₄diil-*X*_{2b}-alcano C₁₋₄diilo, -C(=N-OR⁸)-alcano C₁₋₄diilo-;

siendo *X*_{2a} -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)_p-; y

siendo *X*_{2b} -NH-NH-, -N=N-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)_p-;

20 *R*⁴ es halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquil C₁₋₆oxi, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquil C₁₋₆oxi, aminocarbonilo, alquil C₁₋₆oxicarbonilo, alquil C₁₋₆carbonilo, formilo, amino, mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino o *R*⁷;

*R*⁵ es hidrógeno;

25 *R*⁷ es un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático o un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático, en donde cada uno de dichos sistemas de anillo carbocíclico o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, mono o di(alquil C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, formilo, alquil C₁₋₆carbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, alquil C₁₋₆oxi, alquil C₁₋₆oxicarbonilo, alquil C₁₋₆tio, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquil C₁₋₆oxi, aminocarbonilo, -CH(=N-O-*R*⁸), *R*^{7a}, -*X*₃-*R*^{7a} o *R*^{7a}-alquilo C₁₋₄;

30 *R*^{7a} es un carbociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático o un heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente saturado o aromático, en donde cada uno de dichos sistemas de anillo carbocíclico o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, mono o di(alquil C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, formilo, alquil C₁₋₆carbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, alquil C₁₋₆oxi, alquil C₁₋₆oxicarbonilo, alquil C₁₋₆tio, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquil C₁₋₆oxi, aminocarbonilo, -CH(=N-O-*R*⁸);

35 *R*⁸ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo o arilalquilo C₁₋₄;

p es 1 o 2;

40 arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halo, hidroxilo, mercapto, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, mono o di(alquil C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆Carbonilo, cicloalquilo C₃₋₇, alquil C₁₋₆oxi, alquil C₁₋₆oxicarbonilo, alquil C₁₋₆tio, ciano, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquil C₁₋₆oxi, aminocarbonilo, *R*⁷ o -*X*₃-*R*⁷.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde *R*³ es etilo sustituido con ciano.

45 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde *R*³ es alqueno C₂₋₆ sustituido con ciano.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde *R*² es ciano.

50 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde *m* es 2.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R⁴ es alquilo C₁₋₆; nitro; amino; halo; alquil C₁₋₆oxi o R⁷.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R⁴ es metilo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde X₁ es NH.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R¹ es hidrógeno.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso como una medicina

12. El uso de un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de la infección por el VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana).

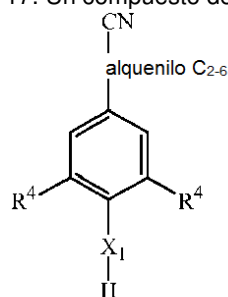
13. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una infección por el VIH resistente a fármacos.

14. Una composición farmacéutica que comprende un soporte farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

15. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado porque una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 se mezcla íntimamente con un soporte farmacéuticamente aceptable.

16. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 está en forma de nanopartículas que tienen un modificador de la superficie adsorbido en la superficie del mismo en una cantidad suficiente para mantener un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 1000 nm.

17. Un compuesto de fórmula



(III-b)

un N-óxido, una sal por adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria y una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en donde R⁴ y X₁ son como se definen en la reivindicación 1.

18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en el tratamiento de una infección por el VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana).