

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 732**

51 Int. Cl.:

**C07K 5/06** (2006.01)

**C07K 5/08** (2006.01)

**A61P 37/08** (2006.01)

**A61K 38/06** (2006.01)

**A01N 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2011 E 11701854 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2015 EP 2526116**

54 Título: **Compuestos de piruvamida como inhibidores del alérgeno de la peptidasa 1 del Grupo de los ácaros del polvo**

30 Prioridad:

**22.01.2010 GB 201001070**

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

**03.09.2015**

73 Titular/es:

**ST. GEORGE'S HOSPITAL MEDICAL SCHOOL  
(50.0%)**

**Cranmer Terrace Tooting**

**London SW17 0RE, GB y**

**THE UNIVERSITY OF MANCHESTER (50.0%)**

72 Inventor/es:

**ROBINSON, CLIVE;**

**ZHANG, JIHUI;**

**GARROD, DAVID RONALD;**

**PERRIOR, TREVOR ROBERT;**

**NEWTON, GARY KARL;**

**JENKINS, KERRY;**

**BEEVERS, REBEKAH ELISABETH;**

**MAYOR, MERIEL RUTH y**

**STEWART, MARK RICHARD**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 544 732 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de piruvamida como inhibidores del alérgeno de la peptidasa 1 del Grupo de los ácaros del polvo

5 **Solicitud relacionada**

Esta solicitud se refiere a la solicitud de patente británica con número 1001070.0 presentada el 22 de enero de 2010.

10 **Campo técnico**

10 La presente invención se refiere de forma general al campo de los compuestos terapéuticos, y más específicamente a determinados compuestos de piruvamida (por comodidad, denominados colectivamente en el presente documento como "compuestos de PVA"), que, *entre otras*, inhibe el alérgeno de la peptidasa 1 del Grupo de los ácaros del polvo (por ejemplo, Der p 1, Der f 1, Eur m 1). La presente invención también pertenece a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, y dichos compuestos y composiciones para su uso, tanto *in vitro* como *in vivo*, inhibe el alérgeno de la peptidasa 1 del Grupo de los ácaros del polvo, y en el tratamiento de enfermedades y trastornos que están mediados por el alérgeno de la peptidasa 1 del Grupo de los ácaros del polvo; que se mejoran mediante la inhibición de un alérgeno de la peptidasa 1 del Grupo de los ácaros del polvo; asma; rinitis; conjuntivitis alérgica; dermatitis atópica; una afección alérgica que está desencadenada por los ácaros del polvo; una afección alérgica que está desencadenada por un alérgeno de la peptidasa 1 del Grupo de los ácaros del polvo; y atopia canina.

20 **Antecedentes**

25 Se citan en el presente documento un número de patentes y publicaciones para describir en más detalle y divulgar la invención y el estado de la técnica al que la invención pertenece.

30 En toda esta memoria descriptiva, incluyendo las reivindicaciones que la siguen, salvo que el contexto exija otro significado, se entenderá que la palabra "comprenden" y variaciones tales como "comprende" y "que comprende" implica la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros indicados o etapas, pero no la exclusión de ningún otro número entero o etapa o grupo de números enteros.

35 Debe tenerse en cuenta que, tal como se usa en la memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas del singular "un", "una" y "el" o "la" incluyen referencia en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un vehículo farmacéutico" incluye mezclas de dos o más tales vehículos.

40 Los intervalos se expresan normalmente como de "aproximadamente" un valor particular, y/o a "aproximadamente" otro valor particular. Cuando dicho intervalo se expresa, otra realización incluye desde el un valor particular y/o hasta el otro valor particular. De manera similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", debe entenderse que el valor particular constituye otra realización.

Enfermedades alérgicas

45 Las enfermedades alérgicas, tal como asma, rinitis, conjuntivitis y eczema, son problemas sanitarios globales que no se han podido contener con las medicaciones existentes. Estas dolencias clínicas se inician y desencadenan en individuos genéticamente susceptibles por su exposición a una diversa gama de sustancias conocidas como alérgenos. Existen numerosas fuentes de alérgenos, pero los asociados con entornos domésticos son especialmente importantes como desencadenantes de enfermedades, ya que las personas están expuestas a ellos durante periodos prolongados. Entre los alérgenos domésticos, los derivados de los ácaros del polvo doméstico (HDM, por sus siglas en inglés) son globalmente la causa más significativa de enfermedades alérgicas. Estos ácaros se encuentran abundantemente en hogares, lugares de trabajo, zonas de ocio, y en vehículos de transporte públicos y privados. La sensibilización crónica a los se puede producir en cualquier momento de la vida, y las posteriores reagudizaciones debidas a la exposición repetida a alérgenos aumentan la probabilidad de que dolencias poco importantes tales como rinitis alérgica escalen a asma, que es más grave. Además, los ácaros del polvo doméstico crean problemas sanitarios a los animales que cohabitan con los seres humanos. Por ejemplo, la condición de atopia canina es una dolencia heredada que da lugar a una miscelánea de afecciones alérgicas de la piel, nariz y ojos (Sture et al., 1995). Los síntomas perennes suelen estar asociados con la sensibilización y posterior reexposición a los alérgenos de los ácaros del polvo. Está bien descrito que los ácaros del polvo doméstico están reconocidos como desencadenantes significativos de síntomas alérgicos perennes en perros, dando como resultado una necesidad de tratamiento veterinario para aliviar síntomas de la enfermedad. Los síntomas observados en perros se parecen mucho a los observados en la dermatitis atópica y la conjuntivitis de los seres humanos.

65 La preeminencia de los alérgenos de los ácaros del polvo doméstico como desencadenante de dolencias alérgicas ha dado como resultado una necesidad de comprender por qué son alérgicos. Los estudios sobre la base molecular de alergenicidad han revelado que el alérgeno HDM de mayor interés clínico es la cisteína peptidasa. Sorprendentemente, esta actividad peptidasa contribuye decisivamente al desarrollo de la alergia a los alérgenos

HDM de forma general y a otros alérgenos espectadores no relacionados con los HDM.

Se conocen varias especies de ácaros del polvo (por ejemplo, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides siboney* y *Euroglyphus maynei*) y cada uno de ellos produce numerosas proteínas alérgicas. Los alérgenos de las diferentes especies se pueden clasificar en grupos diferentes que muestran reactividad inmunológica cruzada porque son proteínas muy idénticas con secuencias de aminoácidos conservadas. En el caso de los HDM, los alérgenos del Grupo 1 (por ejemplo, Der p1, Der f1, Eur m 1) subyacen > 95% de la alergia de HDM y se trata de una familia fuertemente conservada de cisteína peptidasas. El funcionamiento normal de estas cisteína peptidasas en ácaros es como enzimas digestivas que tienen la capacidad de digerir proteínas estructurales resistentes en escamas secas de piel exfoliada que constituye un componente significativo de la dieta de los HDM. El grado de conservación de secuencia de aminoácidos de los alérgenos de cisteína peptidasa del Grupo 1 de HDM (>90%) es tal que se pueden considerar como funcionalmente idénticas, con fines de descubrimiento de fármacos, una única diana terapéutica. También se sabe que un alérgeno clínicamente significativo procedente de otro ácaro con una distribución geográfica más restringida, *Blomia tropicalis*, es una cisteína peptidasa relacionada y muestra reactividad inmunológica con los alérgenos del Grupo 1 procedentes de los ácaros del polvo doméstico. Esto sugiere que un inhibidor de los alérgenos del Grupo 1 de los HDM se podría aplicar de una forma más general como inhibidores de moléculas relacionadas en todas las especies de ácaros que causan alergia.

Los alérgenos del Grupo 1 de los HDM son desencadenantes principales del asma y otras dolencias alérgicas. Cuando se inhalan, su actividad peptidasa escinde proteínas que (i) aumenta la permeabilidad del epitelio de las vías respiratorias permitiendo el acceso, para sí mismos y para otros alérgenos no de peptidasa, a células dendríticas presentadoras de antígenos, y (ii) desencadena eventos de señalización de inicio de respuestas inmunológicas al fenotipo Th2. Ambos eventos inician alergia, y deben recapitularse para mantenerla. El bloqueo de estas etapas alérgicas esenciales de alto nivel en la sensibilización alérgica mediante la inhibición de la actividad de la cisteína peptidasa de los alérgenos del Grupo 1 podría proporcionar por tanto la base de un enfoque único para el tratamiento y la prevención de la alergia.

#### Alérgenos del Grupo 1 de los HDM como diana terapéutica

Las personas están expuestas a los alérgenos de los ácaros del polvo doméstico (HDM) hasta 23 horas al día; en consecuencia, estos alérgenos son de la mayor significación clínica en una gama de dolencias clínicas que comparten un valor elevado de IgE como marcador molecular de la enfermedad. Los estudios basados longitudinales y cruzados basados en población demuestran que una reacción positiva en la prueba cutánea del anticuerpo de IgE contra los alérgenos de los HDM está asociada con el asma, rinitis persistente, conjuntivitis alérgica o dermatitis atópica (Arruda et al., 1991; Gelber et al., 1993; Miyamoto et al., 1968; Peat et al., 1996; Peat et al., 1991; Pollart et al., 1989; Smith et al., 1969; Sporik et al., 1990). En individuos genéticamente predispuestos, los primeros encuentros con estos alérgenos pueden desencadenar el inicio de enfermedad en cualquier momento y, con exposiciones repetidas a lo largo de la vida, dolencias poco importantes pueden evolucionar a una enfermedad grave. Por tanto, la probabilidad de desarrollar asma aumenta en 10-20 veces tras establecerse la rinitis. Además, el mayor estudio realizado en adultos sobre el inicio del asma demostró, al contrario de lo que se creía anteriormente, que la alergia HDM es tan importante en adultos como en niños (Jaakkola et al., 2006).

Tanto el riesgo de alergia como la gravedad muestran relaciones dosis-respuesta con la exposición a alérgenos. Esto aumenta la atracción de la intervención farmacológica destinada a los alérgenos del Grupo 1 de los HDM. La evidencia clínica respalda fuertemente un nivel de exposición umbral por encima del cual se vuelve probable la sensibilización de los individuos en riesgo. Además, existe una relación dosis-respuesta entre las concentraciones de dichos alérgenos en hogares (y por tanto, la exposición humana) y la importancia de esta sensibilización para el asma (Gelber et al., 1993; Peat et al., 1991; Platts-Mills et al., 1997; Platts-Mills et al., 1987; Dowse et al., 1985; Charpin et al., 1991). Estas observaciones implican que la evitación o la inactivación de estos alérgenos clave (es decir, reduciendo la dosis de alérgeno funcional el que está expuesto el individuo) probablemente disminuya la sensibilización, ocasionando la desaparición de los síntomas y la mejora del pronóstico clínico. La reducción de la exposición a estos alérgenos es la base de las estrategias físicas de evitación de alérgenos que se han investigado como medio de controlar la alergia. Los beneficios de la evitación de alérgenos están respaldados por ensayos clínicos controlados en los que las personas han salido de entornos (por ejemplo, sanatorios alpinos) en los que la evitación de alérgenos se controlaba rigurosamente (Dowse et al., 1985; Platts-Mills et al., 2000; Vervloet et al., 1982; Peroni et al., 1994). El efecto de un régimen estricto de evitación de alérgenos es rápido al principio, los pacientes muestran una disminución significativa en los marcadores de inflamación o uso de medicamentos en un plazo de 2 a 4 semanas (van Velzen et al., 1996; Schultze-Werninghaus, 2006; Bodini et al., 2004; Gourgoulianis et al., 2001; Piacentini et al., 1999; Piacentini et al., 1998). Sin embargo, dichas medidas físicas de evitación por lo general no son prácticas, y los beneficios desaparecen cuando se vuelve a la vida diaria.

Dada la contribución de la actividad proteolítica al a sensibilización alérgica, el desarrollo de un medio de inhibir la actividad peptidasa de los alérgenos del Grupo 1 proporcionará una inactivación farmacológica del alérgeno que imitaría los efectos de la evitación física de alérgenos. Se pretende que el medio óptimo para conseguir este objetivo sería tratar los pacientes con este tipo de inhibidores, tanto tópicos como sistémicamente. Una ventaja de esta

aproximación es que la inactivación farmacológica de alérgeno se desplazaría con la persona en tratamiento (es decir, sería "portátil") para conseguir los beneficios de la evitación continua de alérgenos, algo que no se puede conseguir con las medidas físicas de evitación de alérgenos. Además de su uso como medicamentos, es probable que los inhibidores de la peptidasa de los alérgenos del Grupo 1 tengan valor adicional como acaricidas aplicados como tratamientos ambientales. Al inactivar enzimas clave implicadas en la digestión de alimento por los HDM, dichos inhibidores privarían a los ácaros de una fuente de nutrición, impidiendo su desarrollo.

#### Alérgenos y actividad peptidasa

Dos observaciones son relevantes para apreciar la contribución de la actividad peptidasa a la sensibilización alérgica. La primera es la demostración de que la actividad proteolítica de un pequeño conjunto de alérgenos enzimáticos es fundamental para la sensibilización alérgica mediante las vías respiratorias. En segundo lugar se encuentra la capacidad de las peptidasas para impulsar la sensibilización alérgica por alérgenos espectadores que carecen de actividad proteolítica. Cuando se administran solo y sin adyuvantes, dichos espectadores no enzimáticos no consiguen despertar respuestas, inducen tolerancia o muestran solamente reacciones mediadas por IgG débiles, incluso con inmunización sistémica (Seymour et al., 1998; van Halteren et al., 1997; McMillan et al., 2004; McCusker et al., 2002; Hellings et al., 2001). Puesto que la mayoría de los alérgenos no son proteolíticos, la capacidad de las peptidasas individuales para ejercer una influencia importante sobre el desarrollo de la sensibilización por alérgenos espectadores crea una oportunidad terapéutica interesante que pueden aprovechar los inhibidores de los alérgenos del Grupo 1 de los ácaros.

Estudios previos han mostrado que la actividad proteolítica de los alérgenos del Grupo 1 de los HDM realiza una contribución esencial a la alergia mediante dos mecanismos generales que son fundamentales para el inicio y el mantenimiento del estado alérgico. Son los siguientes:

- Facilitación del suministro de alérgenos a través de las superficies mucosas, accediendo por tanto a las células presentadoras de antígenos (por ejemplo, en los pulmones, células dendríticas) (Holt et al., 1990; Holt, 2002; Huh et al., 2003; Lambrecht et al., 2003a; Lambrecht et al., 2002; Lambrecht et al., 2003b; Wan et al., 2000).
- Activación de las rutas de transducción de la señal que favorecen el desarrollo de alergia en las personas genéticamente predisuestas (Hellings et al., 2001; Comoy et al., 1998; Stewart et al., 2003).

Los alérgenos de la peptidasa HDM ejercen, por tanto, efectos significativos que son independientes de la IgE, pero que son un respaldo fundamental en la sensibilización de la IgE y las respuestas alérgicas (King et al., 1998; Asokanathan et al., 2002). Estas acciones sirven para promover la sensibilización al alérgeno de la peptidasa incidente pero, tal como se ha descrito anteriormente, puesto que los efectos de los mecanismos generales son esencialmente no específicos de los alérgenos, también se produce la sensibilización a alérgenos espectadores no enzimáticos (Stewart et al., 2003; Wan et al., 1999).

#### Suministro de alérgenos

Las células dendríticas son las principales células que presentan antígenos del tracto respiratorio (Holt et al., 1990; Holt, 2002; Huh et al., 2003; Lambrecht et al., 2003a; Lambrecht et al., 2002; Lambrecht et al., 2003b). Sin embargo, para que se desarrollen un mantengan respuestas IgE eficaces, la probabilidad de contacto con los antígenos se debe aumentar (Lambrecht et al., 2003b). Esta etapa esencial en la detección de alérgenos viene facilitada por la actividad cisteína peptidasa de los alérgenos de los ácaros del Grupo 1 que escinde la proteínas de adhesión transmembrana de las uniones estancas del epitelio, facilitando el suministro paracelular de cualquier alérgeno a las células dendríticas (Wan et al., 1999; Wan et al., 2000; Winton et al., 1998).

#### Activación celular independiente de IgE

Se cree que los alérgenos de la peptidasa contribuyen a la inmunidad innata y activan varias células mediante numerosos mecanismos independientes de IgE. Las rutas de señalización activadas por la escisión de receptores del ligando unidos a células epiteliales es uno de los mecanismos que contribuyen a la liberación crónica de GM-CSF e IL-6. Estas citoquinas están presentes en cantidades crecientes en las vías respiratorias en el asma y rinitis alérgica (Broide et al., 1992; Fahy et al., 1995; Muraguchi et al., 1988; Vercelli., 1989). Promueven un sesgo alérgico Th2 mediante varias acciones. Por ejemplo, IL-6 es esencial para la maduración de los linfocitos B y la síntesis de IgE dependiente de IL-4 (Muraguchi et al., 1988; Vercelli., 1989). GM-CSF genera señales que obligan a las células dendríticas a migrar desde el epitelio de las vías respiratorias hasta los antígenos capturados en los ganglios linfáticos regionales (Stick et al., 2003). Por tanto, la actividad proteolítica que escinde receptores unidos a ligando está vinculada a una cadena de eventos que es básica tanto para el inicio de una sensibilización alérgica como para el mantenimiento de la misma. Los alérgenos de la peptidasa activan los mastocitos por mecanismos independientes de la IgE y resulta, por tanto, que una contribución a la broncoconstricción aguda resultante del desafío del alérgeno puede deberse a esta activación dependiente de la peptidasa. Esto sugiere que los inhibidores de los alérgenos de la peptidasa del Grupo 1 deberían atenuar la broncoconstricción aguda. Otros mecanismos independientes de la IgE pueden implicar una escisión de los receptores de citoquinas e IgE que están asociados con un aumento de la alergia (Ghaemmaghami et al., 2002), escisión de las defensas antipeptidasa (que pueden ya ser defectuosas en la

alergia) y escisión de otros factores protectores tales como las proteínas tensioactivas (Deb et al., 2007).

Demostraciones de las contribuciones de alérgenos proteolítica a la alergia

5 La importancia potencial de los alérgenos de la peptidasa como dianas en alergia se demuestra por la facilidad e inmediatez con la que evocan sensibilización de IgE y estudios con inhibidores genéricos de las cisteína peptidasas en animales experimentales.

10 Se puede conseguir una sensibilización intensa de IgE específica del alérgeno mediante exposición no invasiva de ratones a Der p 1 con elevada actividad proteolítica en ausencia de adyuvantes (Zhang et al., 2009). En ratas Brown Norway, el desarrollo de sensibilidad de IgE específica de Der p 1 y sensibilidad alérgica también se produce sin necesidad de adyuvantes adicionales. Por el contrario, las dificultades para suscitar elevados títulos de anticuerpos contra el Der p 1 recombinante que carece de una elevada actividad enzimática (y que por tanto se comporta como un alérgeno espectador) son bien conocidos. La naturaleza proteolítica de Der p 1 también aumenta la sensibilización a alérgenos espectadores no de peptidasa derivados de HDM y de otras fuentes (Gough et al., 2001).

15 El estímulo del suministro de alérgenos mediante alérgenos de la peptidasa se puede aumentar mediante la inactivación de las defensas anti-peptidasa que realizan (Kalsheker et al., 1996). De importancia relacionada es la pérdida de polimorfismos funcionales en inhibidores de enzimas endógenas (por ejemplo, cromosoma 5q32 LETK1, cromosoma 7 PAI-1, cromosoma del inhibidor de esterasa 11 C1, cromosoma 14 del grupo serpin, cromosoma 18q21) que predispone el sujeto a enfermedades alérgicas. Esta evidencia reciente respalda asociaciones funcionales entre alergia y deficiencia en inhibidor de proteasa que se han intensificado en los últimos 25 años (Rudolph et al., 1978; Hyde et al., 1979; Eden et al., 2003; Sigsgaard et al., 2000).

25 **Breve descripción de los dibujos**

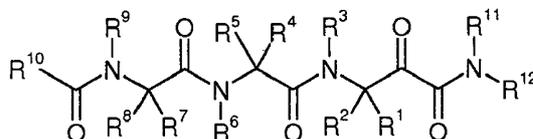
La Figura 1 es un gráfico de barras de la magnitud de la respuesta después del Estímulo 1 (izquierda) y Estímulo 2 (derecha), expresado como porcentaje de la magnitud de la respuesta después del Estímulo 1. (Mediana notificada; barra de error para los percentiles 25<sup>o</sup>/75<sup>o</sup>).

30 La Figura 2 es un gráfico de barras del cambio en la resistencia de las vías respiratorias (cm H<sub>2</sub>O l<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>) tras el control del estímulo de alérgeno (izquierda) y estímulo de alérgeno 120 minutos después del tratamiento con el compuesto de ensayo PVA-026. (Medianas notificadas. Barra de error para los percentiles 25<sup>o</sup>/75<sup>o</sup>. Para (\*): P < 0,05, prueba de la suma de rangos Mann-Whitney, con respecto al estímulo del alérgeno de control).

35 La Figura 3 es un gráfico de barras del cambio en la resistencia de las vías respiratorias (cm H<sub>2</sub>O l<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>) tras el control del estímulo de alérgeno (izquierda) y estímulo de alérgeno 120 minutos después del tratamiento con el compuesto de ensayo PVA-038 (como sal de TFA). (Medianas notificadas. Barra de error para los percentiles 25<sup>o</sup>/75<sup>o</sup>. Para (\*): P < 0,05, prueba de la suma de rangos Mann-Whitney, con respecto al estímulo del alérgeno de control).

**Resumen de la invención**

45 Un primer aspecto de la invención es un compuesto seleccionado entre compuestos de la siguiente fórmula, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:



en la que:

- 50 -R<sup>1</sup> es independientemente -H o -R<sup>1A</sup>;
- R<sup>1A</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> alifático saturado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -R<sup>X1</sup>;
- R<sup>2</sup> es -H;
- R<sup>3</sup> es independientemente -H o -R<sup>3A</sup>;
- 55 -R<sup>3A</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> alifático saturado;
- R<sup>4</sup> es -R<sup>4A</sup>;
- R<sup>4A</sup> es -Me;
- R<sup>5</sup> es -H;
- R<sup>6</sup> es -H o -R<sup>6A</sup>;
- 60 -R<sup>6A</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> alifático saturado;
- R<sup>7</sup> es -H, -R<sup>7A</sup> o -R<sup>7B</sup>;
- R<sup>7A</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> alifático saturado;

- $-R^{7B}$  es independientemente  $-L^{7B1}-R^{7BB}$  o  $-R^{7BB}$ ;  
 $-L^{7B1}$  es alquileo  $C_{1-3}$  alifático saturado;  
 $-R^{7BB}$  es independientemente  $-R^{7BB1}$ ,  $-R^{7BB2}$ ,  $-R^{7BB3}$  o  $-R^{7BB4}$ ;  
 $-R^{7BB1}$  es independientemente fenilo o naftilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ ;  
 $-R^{7BB2}$  es heteroarilo  $C_{5-10}$ , y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ ;  
 $-R^{7BB3}$  es cicloalquilo  $C_{3-7}$ , y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $-R^{X2}$ , o está  
 opcionalmente condensado a un anillo benceno que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ ;  
 $-R^{7BB4}$  es cicloalquilo  $C_{5-10}$  saturado puenteado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $-R^{X2}$ ;  
 $-R^8$  es  $-H$ ;  
 $-R^9$  es independientemente  $-H$  o  $-R^{9A}$ ;  
 $-R^{9A}$  es alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado;  
 $-R^{10}$  es independientemente  $-R^{10A}$ ,  $-R^{10B}$ ,  $-R^{10C}$  o  $-R^{10D}$ ;  
 $-R^{10A}$  es independientemente fenilo o naftilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ ;  
 $-R^{10B}$  es heteroarilo  $C_{5-10}$ , y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ ;  
 $-R^{10C}$  es cicloalquilo  $C_{3-7}$  saturado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $-R^{X2}$ ;  
 $-R^{10D}$  es heterociclilo  $C_{3-10}$  no aromático, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $-R^{X2}$ ;  
 o  $-R^9$  y  $-R^{10}$ , tomados junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están unidos  
 respectivamente, forman un anillo lactama heterocíclico  $C_{5-7}$  no aromático, que está opcionalmente sustituido con  
 uno o más sustituyentes  $-R^{X2}$ , o que está opcionalmente condensado a un anillo benceno que está  
 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ ;  
 $-R^{11}$  es independientemente  $-H$ ,  $-R^{11A}$  o  $-R^{11B}$ ;  
 $-R^{11A}$  es independientemente  $-R^{Z1}$ ,  $-R^{Z2}$ ,  $-R^{Z3}$ ,  $-R^{Z4}$ ,  $-R^{Z5}$ ,  $-L^Z-R^{Z2}$ ,  $-L^Z-R^{Z3}$ ,  $-L^Z-R^{Z4}$  o  $-L^Z-R^{Z5}$ ;  
 $-R^{Z1}$  es alquilo  $C_{1-6}$  alifático saturado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $-R^{X1}$ ;  
 cada  $-R^{Z2}$  es cicloalquilo  $C_{3-7}$  saturado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $-R^{X2}$ ;  
 cada  $-R^{Z3}$  es independientemente  $-R^{Z3A}$  o  $-R^{Z3B}$ ;  
 cada  $-R^{Z3A}$  es heterociclilo  $C_{3-7}$  no aromático, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $-R^{X2}$ ;  
 cada  $-R^{Z3B}$  es heterociclilo  $C_{5-10}$  saturado puenteado, y está opcionalmente sustituido con uno o más  
 sustituyentes  $-R^{X2}$ ;  
 cada  $-R^{Z4}$  es independientemente fenilo o naftilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ ;  
 cada  $-R^{Z5}$  es heteroarilo  $C_{5-10}$ , y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ ;  
 cada  $-L^Z$  es alquileo  $C_{1-4}$  alifático saturado;  
 $-R^{11B}$  es  $-CR^{J1}R^{J2}-C(=O)-NR^{J3}R^{J4}$ ;  
 $-R^{J1}$  es independientemente  $-H$  o alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado;  
 $-R^{J2}$  es independientemente  $-H$  o alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado;  
 $-R^{J3}$  es independientemente  $-H$ , alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado, fenilo o bencilo;  
 $-R^{J4}$  es independientemente  $-H$ , alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado, fenilo o bencilo;  
 o  $-NR^{J3}R^{J4}$  es un grupo heterociclilo  $C_{3-10}$ , y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $-R^{X2}$ ;  
 $-R^{12}$  es independientemente  $-H$  o  $-R^{12A}$ ;  
 $-R^{12A}$  es alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado;  
 en la que cada  $-R^{X1}$  se selecciona independientemente entre:  
 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ , fenilo,  $-CF_3$ ,  $-OH$ ,  $-OR^S$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^S$ ,  $-NR^S_2$ , pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino,  $N$ -  
 (alquil  $C_{1-4}$ )-piperizino,  $-NHC(=O)R^S$ ,  $-NR^SC(=O)R^S$ ,  $-C(=O)R^S$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)OR^S$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NHR^S$ ,  
 $-C(=O)NR^S_2$ ,  $-C(=O)$ -pirrolidino,  $-C(=O)$ -piperidino,  $-C(=O)$ -morfolino,  $-C(=O)$ -piperizino,  $-C(=O)$ - $\{N$ -alquil  $C_{1-4}$ -  
 piperizino $\}$ ,  $-SR^S$ ,  $-S(=O)R^S$  y  $-S(=O)_2R^S$ ;  
 en la que cada  $-R^S$  es independientemente alquilo  $C_{1-6}$  alifático saturado, fenilo o  $-CH_2$ -fenilo;  
 en la que cada fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-R^{SS}$ ,  
 $-CF_3$ ,  $-OH$ ,  $-OR^{SS}$  o  $-OCF_3$ , en la que cada  $-R^{SS}$  es alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado;  
 y en la que cada  $-R^{X2}$  se selecciona independientemente entre:  
 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-R^T$ , fenilo,  $-OH$ ,  $-OR^T$ ,  $-C(=O)R^T$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^T$ ,  $-NR^T_2$ , pirrolidino, piperidino, morfolino,  
 piperizino,  $N$ -alquil  $C_{1-4}$ -piperizino,  $-NHC(=O)R^T$  y  $-NR^TC(=O)R^T$ ;  
 en la que cada  $-R^T$  es independientemente alquilo  $C_{1-6}$  alifático saturado, fenilo o  $-CH_2$ -fenilo;  
 en la que cada fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  
 $-R^{TT}$ ,  $-CF_3$ ,  $-OH$ ,  $-OR^{TT}$  o  $-OCF_3$ , en la que cada  $-R^{TT}$  es alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado;  
 y en la que cada  $-R^{X3}$  se selecciona independientemente entre:  
 $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  
 $-R^V$ ,  
 $-CH=CH_2$ ,  $-C=CH$ , ciclopropilo,  
 $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  
 $-CN$ ,  
 $-NO_2$ ,  
 $-OH$ ,  $-OR^V$ ,

$-L^V-OH$ ,  $-L^V-OR^V$ ,  
 $-O-L^V-OH$ ,  $-O-L^V-OR^V$ ,  
 $-NH_2$ ,  $-NHR^V$ ,  $-NR^V_2$ ,  
 5 pirrolidino, piperidino, morfolino,  
 piperizino, N-(alquil  $C_{1-4}$ )-piperizino,  
 $-L^V-NH_2$ ,  $-L^V-NHR^V$ ,  $-L^V-NR^V_2$ ,  
 $-L^V$ -pirrolidino,  $-L^V$ -piperidino,  $-L^V$ -morfolino,  
 $-L^V$ -piperizino,  $-L^V$ -{N-(alquil  $C_{1-4}$ )-piperizino},  
 10  $-L^V$ -imidazol-2-ilo,  $-L^V$ -{N-(alquil  $C_{1-4}$ )-imidazol-2-ilo},  
 $-O-L^V-NH_2$ ,  $-O-L^V-NHR^V$ ,  $-O-L^V-NR^V_2$ ,  
 $-O-L^V$ -pirrolidino,  $-O-L^V$ -piperidino,  $-O-L^V$ -morfolino,  
 $-O-L^V$ -piperizino,  $-O-L^V$ -{N-(alquil  $C_{1-4}$ )-piperizino},  
 $-O-L^V$ -imidazol-2-ilo,  $-O-L^V$ -{N-(alquil  $C_{1-4}$ )-imidazol-2-ilo},  
 15  $-NHC(=O)R^V$ ,  $-NR^VC(=O)R^V$ ,  
 $-C(=O)R^V$ ,  
 $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)OR^V$ ,  
 $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NHR^V$ ,  $-C(=O)NR^V_2$ ,  
 $-C(=O)$ -pirrolidino,  $-C(=O)$ -piperidino,  $-C(=O)$ -morfolino,  
 $-C(=O)$ -piperizino,  $-C(=O)$ -{N-(alquil  $C_{1-4}$ )-piperizino}-,  
 20  $-NHC(=O)NH_2$ ,  $-NHC(=O)NHR^V$ ,  $-NHC(=O)NR^V_2$ ,  
 $-NHC(=O)$ -pirrolidino,  $-NHC(=O)$ -piperidino,  $-NHC(=O)$ -morfolino,  
 $-NHC(=O)$ -piperizino;  $-NHC(=O)$ -{N-(alquil  $C_{1-4}$ )-piperizino}-,  
 $-S(=O)_2R^V$ ,  
 $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NHR^V$ ,  $-S(=O)_2NR^V_2$ , y  
 25 =O;

en la que cada  $-L^V$  es alquileo  $C_{1-4}$  alifático saturado;  
 en la que cada  $-R^V$  es independientemente alquilo  $C_{1-6}$  alifático saturado, fenilo,  $-CH_2$ -fenilo, heteroarilo  $C_{5-6}$ , o  
 30  $-CH_2$ -heteroarilo  $C_{5-6}$ ;

en la que cada fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I,  
 $-R^{VV}$ ,  $-CF_3$ , -OH,  $-OR^{VV}$  o  $-OCF_3$ ;

en la que cada heteroarilo  $C_{5-6}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -  
 Cl, -Br, -I,  $-R^{VV}$ ,  $-CF_3$ , -OH,  $-OR^{VV}$  o  $-OCF_3$ ;

35 en la que cada  $-R^{VV}$  es alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado;  
 y adicionalmente, dos grupos adyacentes  $-R^{X3}$  pueden formar juntos  $-OCH_2O-$ ,  $-OCH_2CH_2O-$ ,  $-CH_2OCH_2-$  o  
 $-OCH_2CH_2-$ ;

y adicionalmente, dos grupos adyacentes  $-R^{X3}$ , junto con los átomos en el anillo a los que están unidos,  
 pueden formar un anillo carbocíclico  $C_{5-7}$  o un anillo heterocíclico  $C_{5-7}$ .

40 Un segundo aspecto de la invención es una composición que comprende un compuesto del primer aspecto, y un  
 vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un tercer aspecto de la invención es un método para preparar una composición que comprende mezclar un  
 compuesto del primer aspecto y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 Un cuarto aspecto de la invención es un compuesto del primer aspecto para su uso en un método de tratamiento del  
 cuerpo humano o animal mediante.

Un quinto aspecto de la invención es un compuesto del primer aspecto para su uso en un método de tratamiento de:

50 asma, por ejemplo, asma atópica; asma alérgica; asma atópica bronquial mediada por IgE; asma bronquial;  
 asma extrínseca; asma inducida por alérgenos; asma alérgica agravada por una infección de in virus respiratorio;  
 asma infectiva; asma infectiva causada por una infección bacteriana; asma infectiva causada por una infección  
 fúngica; asma infectiva causada por una infección protozoaria; o asma infectiva causada por una infección vírica;  
 55 hiperreactividad bronquial asociada con asma; o hipersensibilidad bronquial asociada con asma;  
 remodelación de las vías respiratorias asociada con una enfermedad pulmonar alérgica, por ejemplo,  
 remodelación de las vías respiratorias asociada con asma;  
 asma presentada simultáneamente con una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, por ejemplo, asma  
 presentada simultáneamente con enfisema;  
 60 o asma presentada simultáneamente con bronquitis crónica;  
 rinitis, por ejemplo, rinitis alérgica; rinitis perenne; rinitis persistente; o rinitis mediada por IgE;  
 conjuntivitis alérgica, por ejemplo, conjuntivitis mediada por IgE;  
 dermatitis atópica;  
 una afección alérgica que está desencadenada por los ácaros del polvo;  
 65 una afección alérgica que está desencadenada por un alérgeno de la peptidasa 1 del Grupo de los ácaros del  
 polvo; o atopia canina.

En una realización del quinto aspecto, el tratamiento comprende además el tratamiento con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre los agentes usados, o que posiblemente se van a usar, en el tratamiento de una enfermedad respiratoria.

5 Un sexto aspecto de la presente invención es el uso de un compuesto del primer aspecto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de:

10 asma, por ejemplo, asma atópica; asma alérgica; asma atópica bronquial mediada por IgE; asma bronquial; asma extrínseca; asma inducida por alérgenos; asma alérgica agravada por una infección de in virus respiratorio; asma infectiva; asma infectiva causada por una infección bacteriana; asma infectiva causada por una infección fúngica; asma infectiva causada por una infección protozoaria; o asma infectiva causada por una infección vírica; hiperreactividad bronquial asociada con asma; o hipersensibilidad bronquial asociada con asma;

15 remodelación de las vías respiratorias asociada con una enfermedad pulmonar alérgica, por ejemplo, remodelación de las vías respiratorias asociada con asma; asma presentada simultáneamente con una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, por ejemplo, asma presentada simultáneamente con enfisema; o asma presentada simultáneamente con bronquitis crónica;

20 rinitis, por ejemplo, rinitis alérgica; rinitis perenne; rinitis persistente; o rinitis mediada por IgE; conjuntivitis alérgica, por ejemplo, conjuntivitis mediada por IgE;

dermatitis atópica;

una afección alérgica que está desencadenada por los ácaros del polvo;

una afección alérgica que está desencadenada por un alérgeno de la peptidasa 1 del Grupo de los ácaros del polvo; o atopia canina.

25 En una realización del sexto aspecto, el tratamiento comprende además el tratamiento con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre los agentes usados, o que posiblemente se van a usar, en el tratamiento de una enfermedad respiratoria.

30 Un séptimo aspecto de la invención es un método para inhibir un alérgeno de la peptidasa 1 del Grupo de los ácaros del polvo, *in vitro*, que comprende poner en contacto dicho alérgeno de la peptidasa 1 del Grupo de los ácaros del polvo con una cantidad eficaz de un compuesto del primer aspecto.

35 Un octavo aspecto de la invención es un método para inhibir un alérgeno de la peptidasa 1 del Grupo de los ácaros del polvo en una célula, *in vitro*, que comprende entrar en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto del primer aspecto.

Un sexto aspecto de la invención es un compuesto del primer aspecto, para su uso como acaricida.

40 Un décimo aspecto de la invención es una composición que comprende un compuesto del primer aspecto, para su uso como acaricida.

Un undécimo aspecto de la invención es una composición acaricida que comprende un compuesto del primer aspecto.

45 Un duodécimo aspecto de la invención es el uso de un compuesto del primer aspecto como acaricida.

Un decimotercer aspecto de la invención es un método para destruir ácaros, que comprende exponer dichos ácaros a una cantidad eficaz de un compuesto del primer aspecto.

50 Un decimocuarto aspecto de la invención es un método para controlar una población de ácaros que comprende exponer los ácaros a una cantidad eficaz de un compuesto del acuerdo con el primer aspecto.

### **Descripción detallada**

55 Se describen en el presente documento determinados compuestos de piruvamida (por comodidad, denominados colectivamente en el presente documento como "compuestos de PVA").

60 También se describen en el presente documento composiciones (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de PVA, tal como se describe en el presente documento, y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

También se describe en el presente documento un método para preparar una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende la etapa de mezclar un compuesto de PVA, tal como se describe en el presente documento, y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

65 También se describe en el presente documento un método para inhibir un alérgeno de la peptidasa 1 del Grupo de

los ácaros del polvo (por ejemplo, Der p 1, Der f1, Eur m 1), *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto un alérgeno de la peptidasa 1 del Grupo de los ácaros del polvo con una cantidad eficaz de un compuesto de PVA, tal como se describe en el presente documento.

5 También se describe en el presente documento un método para inhibir un alérgeno de la peptidasa 1 del Grupo de los ácaros del polvo en una célula, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de un compuesto de PVA, tal como se describe en el presente documento.

10 También se describe en el presente documento un tratamiento que comprende administrar a un sujeto que necesite tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de PVA, tal como se describe en el presente documento, preferentemente en forma de una composición farmacéutica.

15 También se describe en el presente documento un compuesto de PVA, como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o de animal mediante terapia.

También se describe en el presente documento el uso de un compuesto de PVA, tal como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en tratamiento.

20 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una enfermedad o dolencia que está mediada por un alérgeno de la peptidasa 1 del Grupo de los ácaros del polvo.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una enfermedad o dolencia que se mejora mediante la inhibición de un alérgeno de la peptidasa 1 del Grupo de los ácaros del polvo.

25 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de: asma, por ejemplo, asma atópica; asma alérgica; asma atópica bronquial mediada por IgE; asma bronquial; asma extrínseca; asma inducida por alérgenos; asma alérgica agravada por una infección de in virus respiratorio, asma infectiva; asma infectiva causada por una infección bacteriana; asma infectiva causada por una infección fúngica; asma infectiva causada por una infección protozoaria; o asma infectiva causada por una infección vírica.

30 En una realización, el tratamiento es un tratamiento de la hiperreactividad bronquial asociada con el asma; o hipersensibilidad bronquial asociada con asma.

35 En una realización, el tratamiento es un tratamiento de la remodelación de las vías respiratorias asociada con una enfermedad pulmonar alérgica, por ejemplo, remodelación de las vías respiratorias asociada con asma.

40 En una realización, el tratamiento es un tratamiento del: asma presentada simultáneamente con una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, por ejemplo, asma presentada simultáneamente con enfisema; o asma presentada simultáneamente con bronquitis crónica.

45 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de: rinitis, por ejemplo, rinitis alérgica; rinitis perenne; rinitis persistente; o rinitis mediada por IgE.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de: conjuntivitis alérgica, incluyendo, por ejemplo, conjuntivitis mediada por IgE.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de: dermatitis atópica.

50 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de: una afección alérgica que está desencadenada por los ácaros del polvo.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de: una afección alérgica que está desencadenada por un alérgeno de la peptidasa 1 del Grupo de los ácaros del polvo (por ejemplo, Der p 1, Der f1, Eur m 1).

55 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de: atopia canina.

En una realización, el tratamiento comprende además el tratamiento con uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre los agentes utilizados, o que posiblemente se van a usar, en el tratamiento de una enfermedad respiratoria.

60 También se describe en el presente documento un compuesto de PVA, tal como se describe en el presente documento, para su uso como acaricida.

65 También se describe en el presente documento una composición que comprende un compuesto de PVA, tal como se describe en el presente documento, para su uso como acaricida.

También se describe en el presente documento una composición acaricida que comprende un compuesto de PVA,

tal como se describe en el presente documento.

También se describe en el presente documento el uso de un compuesto de PVA, tal como se describe en el presente documento, como acaricida.

5 También se describe en el presente documento un método para destruir ácaros (por ejemplo, ácaros del polvo), que comprende exponer dichos ácaros a una cantidad eficaz de un compuesto de PVA, tal como se describe en el presente documento.

10 También se describe en el presente documento un método para controlar (por ejemplo, limitar) una población de ácaros (por ejemplo, ácaros del polvo) que comprende exponer los ácaros a una cantidad eficaz de un compuesto de PVA, tal como se describe en el presente documento.

15 También se describe en el presente documento un kit que comprende (a) un compuesto de PVA, tal como se describe en el presente documento, preferentemente proporcionado como una composición farmacéutica en un recipiente adecuado y/o con un envasado adecuado; y (b) instrucciones para su uso, por ejemplo, instrucciones escritas de cómo administrar el compuesto.

20 También se describe en el presente documento un compuesto de PVA *obtenible* mediante un método de síntesis como se describe en el presente documento, o un método que comprende un método de síntesis como se describe en el presente documento.

25 También se describe en el presente documento un compuesto de PVA *obtenido* mediante un método de síntesis como se describe en el presente documento, o un método que comprende un método de síntesis como se describe en el presente documento.

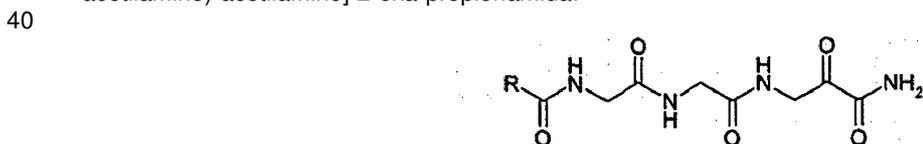
También se describen en el presente documento intermedios novedosos, tal como se describe en el presente documento, que son adecuados para su uso en los métodos de síntesis descritos en el presente documento.

30 También se describe en el presente documento el uso de dichos intermedios novedosos, tal como se describe en el presente documento, en los métodos de síntesis descritos en el presente documento.

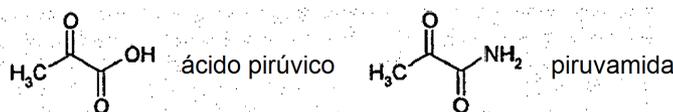
Como apreciarán los expertos en la materia, los rasgos y realizaciones preferidas de un aspecto de la invención también pertenecen a otro aspecto de la invención.

35 Compuestos

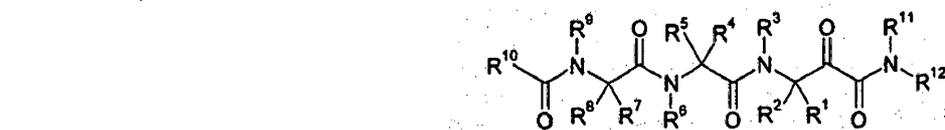
En el presente documento se describen ciertos compuestos de piruvamida que se refieren a 3-[2-(2-acilamino-acetilamino)-acetilamino]-2-oxa-propionamida:



45 Todos los compuestos tienen un enlace piruvamida (es decir, -C-C(=O)-C(=O)-N<), que está relacionado con ácido pirúvico (también denominado como ácido 2-oxo-propiónico) y piruvamida (también denominada como 2-oxo-propionamida).



50 Por lo tanto, en el presente documento se describen compuestos seleccionados entre compuestos de la siguiente fórmula, y sales, hidratos y solvatos de los mismos (por ejemplo, sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son como se definen en el presente documento (por comodidad, se denominan en su conjunto en el presente documento como "compuestos PVA"):



Dependiendo de los valores de -R<sup>1</sup> y -R<sup>2</sup>, el átomo de carbono al que están unidos puede ser quiral, y en caso

afirmativo, puede estar independientemente en la configuración (R) o (S). A menos que se indique otra cosa, se pretende que se incluyan ambas configuraciones. En una realización preferida, la configuración es (S).

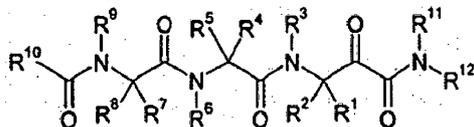
5 Dependiendo de los valores de  $-R^4$  y  $-R^5$ , el átomo de carbono al que están unidos puede ser quiral, y en caso afirmativo, puede estar independientemente en la configuración (R) o (S). A menos que se indique otra cosa, se pretende que se incluyan ambas configuraciones. En una realización preferida, la configuración es (S).

10 Dependiendo de los valores de  $-R^7$  y  $-R^8$ , el átomo de carbono al que están unidos puede ser quiral, y en caso afirmativo, puede estar independientemente en la configuración (R) o (S). A menos que se indique otra cosa, se pretende que se incluyan ambas configuraciones.

15 Dependiendo de los valores de  $-R^1$ ,  $-R^2$ ,  $-R^4$ ,  $-R^5$ ,  $-R^7$  y  $-R^8$ , el compuesto puede tener uno, dos o tres centros quirales, dando lugar a enantiómeros o diaestereoisómeros. A menos que se indique otra cosa, se pretende que se incluyan todos estos enantiómeros y diaestereoisómeros.

Algunas realizaciones incluyen las siguientes:

(1) Un compuesto seleccionado entre compuestos de la siguiente fórmula, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:



20 en la que:

- $R^1$  es independientemente -H o  $-R^{1A}$ ;
- $R^{1A}$  es independientemente alquilo  $C_{1-6}$  alifático saturado, y está opcionalmente sustituido;
- $R^2$  es independientemente -H o  $R^{2A}$ ;
- $R^{2A}$  es independientemente alquilo  $C_{1-3}$  alifático saturado, y está opcionalmente sustituido;

o  $-R^1$  y  $-R^2$ , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo  $C_{3-7}$  saturado o un anillo heterocíclico  $C_{3-7}$  saturado, que está opcionalmente sustituido;

- $R^3$  es independientemente -H o  $-R^{3A}$ ;
- $R^{3A}$  es independientemente alquilo  $C_{1-3}$  alifático saturado, y está opcionalmente sustituido;
- $R^4$  es independientemente -H o  $-R^{4A}$ ;
- $R^{4A}$  es independientemente alquilo  $C_{1-6}$  alifático saturado, y está opcionalmente sustituido;
- $R^5$  es independientemente -H o  $-R^{5A}$ ;
- $R^{5A}$  es independientemente alquilo  $C_{1-3}$  alifático saturado, y está opcionalmente sustituido;
- $R^6$  es independientemente -H o  $-R^{6A}$ ;
- $R^{6A}$  es independientemente alquilo  $C_{1-3}$  alifático saturado, y está opcionalmente sustituido;
- $R^7$  es independientemente -H,  $-R^{7A}$  o  $-R^{1B}$ ;
- $R^{7A}$  es independientemente alquilo  $C_{1-6}$  alifático saturado, y está opcionalmente sustituido;
- $R^{7B}$  es independientemente  $-L^{7B1}-R^{7BB}$ ,  $-R^{7BB}$ ,  $-L^{7B2}-O-R^{7BB}$  o  $-L^{7B2}-O-L^{7B1}-R^{7BB}$ ;
- $L^{7B1}$  es independientemente alquileno  $C_{1-3}$  alifático saturado;
- $L^{7B2}$  es independientemente alquileno  $C_{1-3}$  alifático saturado;
- $R^{7BB}$  es independientemente  $-R^{7BB1}$ ,  $-R^{7BB2}$ ,  $-R^{7BB3}$  o  $-R^{7BB4}$ ;
- $R^{7BB1}$  es independientemente fenilo o naftilo, y está opcionalmente sustituido;
- $R^{7BB2}$  es independientemente heteroarilo  $C_{5-10}$ , y está opcionalmente sustituido;
- $R^{7BB3}$  es independientemente cicloalquilo  $C_{3-7}$ , y está opcionalmente sustituido, o está opcionalmente condensado a un anillo benceno que está opcionalmente sustituido;
- $R^{7BB4}$  es independientemente cicloalquilo  $C_{5-10}$  saturado puenteado, y está opcionalmente sustituido;
- $R^8$  es independientemente -H o  $-R^{8A}$ ;
- $R^{8A}$  es independientemente alquilo  $C_{1-6}$  alifático saturado, y está opcionalmente sustituido;

o  $-R^7$  y  $-R^8$ , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo  $C_{3-7}$  saturado, un anillo cicloalquilo  $C_{5-10}$  saturado puenteado, o un anillo heterocíclico  $C_{3-7}$  no aromático, que está opcionalmente sustituido;

- $R^9$  es independientemente -H o  $-R^{9A}$ ;
- $R^{9A}$  es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado, y está opcionalmente sustituido;

o  $-R^8$  es -H, y  $-R^7$  y  $-R^9$ , tomados junto con el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno al que están unido respectivamente, forman un anillo heterocíclico  $C_{3-7}$  saturado, que está opcionalmente sustituido, o que está opcionalmente condensado a un anillo benceno que está opcionalmente sustituido;

- $R^{10}$  es independientemente  $-R^{10A}$ ,  $-R^{10B}$ ,  $-R^{10C}$  o  $-R^{10D}$ ;
- $R^{10A}$  es independientemente fenilo o naftilo, y está opcionalmente sustituido;
- $R^{10B}$  es independientemente heteroarilo  $C_{5-10}$ , y está opcionalmente sustituido;
- $R^{10C}$  es independientemente cicloalquilo  $C_{3-7}$  saturado, y está opcionalmente sustituido;
- $R^{10D}$  es independientemente heterociclilo  $C_{3-10}$  no aromático, y está opcionalmente sustituido;

o  $-R^9$  y  $-R^{10}$ , tomados junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están unidos respectivamente, forman un anillo lactama heterocíclico  $C_{5-7}$  no aromático, que está opcionalmente sustituido, o que está opcionalmente condensado a un anillo benceno que está opcionalmente sustituido;

- $R^{11}$  es independientemente  $-H$ ,  $-R^{11A}$  o  $-R^{11B}$ ;
- $R^{11A}$  es independientemente  $-R^{Z1}$ ,  $-R^{Z2}$ ,  $-R^{Z3}$ ,  $-R^{Z4}$ ,  $-R^{Z5}$ ,  $-L^Z$ ,  $-R^{Z2}$ ,  $-L^Z$ ,  $-R^{Z3}$ ,  $-L^Z$ ,  $-R^{Z4}$  o  $-L^Z$ ,  $-R^Z$ ;
- $R^{Z1}$  es independientemente alquilo  $C_{1-6}$  alifático saturado, y está opcionalmente sustituido;
- cada  $-R^{Z2}$  es independientemente cicloalquilo  $C_{3-7}$  saturado, y está opcionalmente sustituido, o está opcionalmente condensado a un anillo benceno que está opcionalmente sustituido;
- cada  $-R^3$  es independientemente  $-R^{Z3A}$  o  $-R^{Z3B}$ ;
- cada  $-R^{Z3A}$  es independientemente heterociclilo  $C_{3-7}$  no aromático, y está opcionalmente sustituido; cada  $-R^{Z3B}$  es independientemente heterociclilo  $C_{5-10}$  saturado puenteado, y está opcionalmente sustituido;
- cada  $-R^{Z4}$  es independientemente fenilo o naftilo, y está opcionalmente sustituido;
- cada  $-R^{Z5}$  es independientemente heteroarilo  $C_{5-10}$ , y está opcionalmente sustituido;
- cada  $-L^Z$  es independientemente alqueno  $C_{1-4}$  alifático saturado;
- $R^{11B}$  es independientemente  $-CR^{J1}R^{J2}-C(=O)-NR^{J3}R^{J4}$ ;
- $R^{J1}$  es independientemente  $-H$  o alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado;
- $R^{J2}$  es independientemente  $-H$  o alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado;
- $R^{J3}$  es independientemente  $-H$ , alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado, fenilo o bencilo;
- $R^{J4}$  es independientemente  $-H$ , alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado, fenilo o bencilo;
- o  $-NR^{J3}R^{J4}$  es independientemente un grupo heterociclilo  $C_{3-10}$ , y está opcionalmente sustituido;
- $R^{12}$  es independientemente  $-H$  o  $-R^{12A}$ ;
- $R^{12A}$  es independientemente alquilo  $C_{1-6}$  alifático saturado, y está opcionalmente sustituido;

o  $-NR^{11}R^{12}$  es independientemente un grupo heterociclilo  $C_{3-10}$ , y está opcionalmente sustituido.

Para que no haya lugar a dudas, el índice " $C_{x-y}$ " en términos tales como "heteroarilo  $C_{5-10}$ ", "anillo heterocíclico  $C_{3-7}$ ", "heterociclilo  $C_3$ ", y similares, se refiere al número de átomos en el anillo, que pueden ser átomos de carbono o heteroátomos (por ejemplo, N, O, S). Por ejemplo, piridilo es un ejemplo de un grupo heteroarilo  $C_6$ , y piperidino es un ejemplo de un grupo heterociclilo  $C_6$ .

Para que no haya lugar a dudas, "heteroarilo" se refiere a un grupo que está unido al resto de la molécula por un átomo que es parte de un anillo aromático, y que tiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, N, O, S) que forman parte del sistema anular aromático. Por ejemplo, piridilo es un ejemplo de un grupo heteroarilo  $C_6$ , y quinolilo es un ejemplo de un grupo heteroarilo  $C_{10}$ . Por el contrario, "heterociclilo" se refiere a un grupo que está unido al resto de la molécula por un átomo en el anillo que no es parte de un anillo aromático (es decir, el anillo está completa o parcialmente saturado), y el sistema anular contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, N, O, S). Por ejemplo, piperidino es un ejemplo de un grupo heterociclilo  $C_6$ .

#### Los Grupos $-R^1$ y $-R^2$

- (2) Un compuesto de acuerdo con (1), en el que  $-R^1$  es independientemente  $-H$  o  $-R^{1A}$ .
- (3) Un compuesto de acuerdo con (1), en el que  $-R^1$  es independientemente  $-R^{1A}$ .
- (4) Un compuesto de acuerdo con (1), en el que  $-R^1$  es independientemente  $-H$ .
- (5) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (4), en el que  $-R^2$  es independientemente  $-H$  o  $-R^{2A}$ .
- (6) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (4), en el que  $-R^2$  es independientemente  $-R^{2A}$ .
- (7) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (4), en el que  $-R^2$  es independientemente  $-H$ .
- (8) Un compuesto de acuerdo con (1), en el que:
  - $R^1$  es independientemente  $-H$  o  $-R^{1A}$ ; y

- $R^2$  es independientemente -H o  $-R^{2A}$ .

(9) Un compuesto de acuerdo con (1), en el que:

- 5
- $R^1$  es independientemente -H o  $-R^{1A}$ ; y
  - $R^2$  es independientemente -H.

(10) Un compuesto de acuerdo con (1), en el que:

- 10
- $R^1$  es independientemente  $-R^{1A}$ ; y
  - $R^2$  es independientemente -H.

(11) Un compuesto de acuerdo con (1), en el que:

- 15
- $R^1$  es independientemente -H; y
  - $R^2$  es independientemente -H.

#### El Grupo $-R^{1A}$

20 (12) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (11), en el que  $-R^{1A}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-6}$  alifático saturado, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X1}$ .

25 (13) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (11), en el que  $-R^{1A}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-6}$  alifático saturado.

(14) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (11), en el que  $-R^{1A}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X1}$ .

30 (15) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (11), en el que  $-R^{1A}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado.

35 (16) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (11), en el que  $-R^{1A}$ , si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu o -tBu.

(17) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (11), en el que  $-R^{1A}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{3-4}$  alifático saturado.

40 (18) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (11), en el que  $-R^{1A}$ , si está presente, es independientemente -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu o -tBu.

(19) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (11), en el que  $-R^{1A}$ , si está presente, es independientemente -iPr, -nBu, -iBu o -sBu.

45 (20) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (11), en el que  $-R^{1A}$ , si está presente, es independientemente -iPr, -nBu, -iBu o -tBu.

50 (21) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (11), en el que  $-R^{1A}$ , si está presente, es independientemente -iPr o -nBu.

(22) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (11), en el que  $-R^{1A}$ , si está presente, es independientemente -iPr.

55 (23) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (11), en el que  $-R^{1A}$ , si está presente, es independientemente -nBu.

#### El Grupo $-R^{2A}$

60 (24) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (23), en el que  $-R^{2A}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-3}$  alifático saturado, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X1}$ .

65 (25) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (23), en el que  $-R^{2A}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-3}$  alifático saturado.

(26) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (23), en el que  $-R^{2A}$ , si está presente, es

independientemente -Me, -Et, -nPr o -iPr.

(27) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (23), en el que  $-R^{2A}$ , si está presente, es independientemente -Me o -Et.

(28) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (23), en el que  $-R^{2A}$ , si está presente, es independientemente -Me.

#### El Grupo $-C(R^1)(R^2)-$

(29) Un compuesto de acuerdo con (1), en el que  $-R^1$  y  $-R^2$ , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo  $C_{3-7}$  saturado o un anillo heterocíclico  $C_{3-7}$  no aromático, que está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X2}$ .

(30) Un compuesto de acuerdo con (1), en el que  $-R^1$  y  $-R^2$ , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo  $C_{3-7}$  saturado o un anillo heterocíclico  $C_{3-7}$  no aromático.

(31) Un compuesto de acuerdo con (1), en el que  $-R^1$  y  $-R^2$ , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo  $C_{3-7}$  saturado, que está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X2}$ .

(32) Un compuesto de acuerdo con (1), en el que  $-R^1$  y  $-R^2$ , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo  $C_{3-7}$  saturado.

(33) Un compuesto de acuerdo con (1), en el que  $-R^1$  y  $-R^2$ , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X2}$ .

(34) Un compuesto de acuerdo con (1), en el que  $-R^1$  y  $-R^2$ , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

(35) Un compuesto de acuerdo con (1), en el que  $-R^1$  y  $-R^2$ , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterocíclico  $C_{3-7}$  no aromático, que está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X2}$ .

(36) Un compuesto de acuerdo con (1), en el que  $-R^1$  y  $-R^2$ , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterocíclico  $C_{3-7}$  no aromático.

#### El Grupo $-R^3$

(37) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (36), en el que  $-R^3$  es independientemente -H.

(38) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (36), en el que  $-R^3$  es independientemente  $-R^{3A}$ .

#### El Grupo $-R^{3A}$

(39) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (38), en el que  $-R^{3A}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-3}$  alifático saturado, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X1}$ .

(40) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (38), en el que  $-R^{3A}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-3}$  alifático saturado.

(41) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (38), en el que  $-R^{3A}$ , si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr o -iPr.

(42) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (38), en el que  $-R^{3A}$ , si está presente, es independientemente -Me o -Et.

(43) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (38), en el que  $-R^{3A}$ , si está presente, es independientemente -Me.

Los Grupos -R<sup>4</sup> y -R<sup>5</sup>

- 5 (44) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (43), en el que -R<sup>4</sup> es independientemente -H o -R<sup>4A</sup>.
- (45) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (43), en el que -R<sup>4</sup> es independientemente -R<sup>4A</sup>.
- 10 (46) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (43), en el que -R<sup>4</sup> es independientemente -H.
- (47) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (46), en el que -R<sup>5</sup> es independientemente -H o -R<sup>5A</sup>.
- 15 (48) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (46), en el que -R<sup>5</sup> es independientemente -R<sup>5A</sup>.
- (49) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (46), en el que -R<sup>5</sup> es independientemente -H.
- 20 (50) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (43), en el que:
- R<sup>4</sup> es independientemente -H o -R<sup>4A</sup>; y
  - R<sup>5</sup> es independientemente -H o -R<sup>5A</sup>.
- 25 (51) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (43), en el que:
- R<sup>4</sup> es independientemente -H o -R<sup>4A</sup>; y
  - R<sup>5</sup> es independientemente -H.
- 30 (52) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (43), en el que:
- R<sup>4</sup> es independientemente -R<sup>4A</sup>; y
  - R<sup>5</sup> es independientemente -H.
- 35 (53) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (43), en el que:
- R<sup>4</sup> es independientemente -H; y
  - R<sup>5</sup> es independientemente -H.
- 40

El Grupo -R<sup>4A</sup>

- 45 (54) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (53), en el que -R<sup>4A</sup>, si está presente, es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> alifático saturado, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X1</sup>.
- (55) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (53), en el que -R<sup>4A</sup>, si está presente, es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> alifático saturado.
- 50 (56) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (53), en el que -R<sup>4A</sup>, si está presente, es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X1</sup>.
- (57) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (53), en el que -R<sup>4A</sup>, si está presente, es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado.
- 55 (58) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (53), en el que -R<sup>4A</sup>, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu o -tBu.
- 60 (59) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (53), en el que -R<sup>4A</sup>, si está presente, es independientemente alquilo C<sub>1-3</sub> alifático saturado, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X1</sup>.
- 65 (60) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (53), en el que -R<sup>4A</sup>, si está presente, es independientemente alquilo C<sub>1-3</sub> alifático saturado.

## ES 2 544 732 T3

(61) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (53), en el que  $-R^{4A}$ , si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr o -iPr.

5 (62) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (53), en el que  $-R^{4A}$ , si está presente, es independientemente -Me, -nPr, o  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ .

(63) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (53), en el que  $-R^{4A}$ , si está presente, es independientemente -Me o -nPr.

10 (64) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (53), en el que  $-R^{4A}$ , si está presente, es independientemente -Me.

### El Grupo $-R^{5A}$

15 (65) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (64), en el que  $-R^{5A}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $\text{C}_{1-3}$  alifático saturado, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X1}$ .

20 (66) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (64), en el que  $-R^{5A}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $\text{C}_{1-3}$  alifático saturado.

(67) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (64), en el que  $-R^{5A}$ , si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr o -iPr.

25 (68) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (64), en el que  $-R^{5A}$ , si está presente, es independientemente -Me o -Et.

30 (69) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (64), en el que  $-R^{5A}$ , si está presente, es independientemente -Me.

### El Grupo $-R^6$

35 (70) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (69), en el que  $-R^6$  es independientemente -H,

(71) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (69), en el que  $-R^6$  es independientemente  $-R^{6A}$ .

### El Grupo $-R^{6A}$

40 (72) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (71), en el que  $-R^{6A}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $\text{C}_{1-3}$  alifático saturado, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X1}$ .

45 (73) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (71), en el que  $-R^{6A}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $\text{C}_{1-3}$  alifático saturado.

(74) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (71), en el que  $-R^{6A}$ , si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr o -iPr.

50 (75) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (71), en el que  $-R^{6A}$ , si está presente, es independientemente -Me o -Et.

55 (76) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (71), en el que  $-R^{6A}$ , si está presente, es independientemente -Me.

### El Grupo $-R^7$

60 (77) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (76), en el que  $-R^7$  es independientemente  $-R^{7A}$  o  $-R^{7B}$ .

(78) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (76), en el que  $-R^7$  es independientemente  $-R^{7A}$ .

65 (79) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (76), en el que  $-R^7$  es independientemente  $-R^{7B}$ .

(80) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (76), en el que  $-R^7$  es independientemente -H.

#### El Grupo $-R^{7A}$

5 (81) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (80), en el que  $-R^{7A}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-6}$  alifático saturado, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X1}$ .

10 (82) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (80), en el que  $-R^{7A}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-6}$  alifático saturado.

15 (83) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (80), en el que  $-R^{7A}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X1}$ .

(84) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (80), en el que  $-R^{7A}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado.

20 (85) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (80), en el que  $-R^{7A}$ , si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu o -tBu.

(86) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (80), en el que  $-R^{7A}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{3-4}$  alifático saturado.

25 (87) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (80), en el que  $-R^{7A}$ , si está presente, es independientemente -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu o -tBu.

30 (88) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (80), en el que  $-R^{7A}$ , si está presente, es independientemente -tBu.

#### El Grupo $-R^{7B}$

35 (89) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (88), en el que  $-R^{7B}$ , si está presente, es independientemente  $-L^{7B1}-R^{7BB}$ ,  $-L^{7B2}-O-R^{7BB}$  o  $-L^{7B2}-O-L^{7B1}-R^{7BB}$ .

(90) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (88), en el que  $-R^{7B}$ , si está presente, es independientemente  $-L^{7B1}-R^{7BB}$  o  $-L^{7B2}-O-L^{7B1}-R^{7BB}$ .

40 (91) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (88), en el que  $-R^{7B}$ , si está presente, es independientemente  $-L^{7B1}-R^{7BB}$  o  $-R^{7BB}$ .

(92) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (88), en el que  $-R^{7B}$ , si está presente, es independientemente  $-L^{7B1}-R^{7BB}$ .

45 (93) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (88), en el que  $-R^{7B}$ , si está presente, es independientemente  $-L^{7B2}-O-L^{7B1}-R^{7BB}$ .

50 (94) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (88), en el que  $-R^{7B}$ , si está presente, es independientemente  $-L^{7B2}-O-R^{7BB}$ .

(95) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (88), en el que  $-R^{7B}$ , si está presente, es independientemente  $-R^{7BB}$ .

#### El Grupo $-L^{7B1}$

(96) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (95), en el que  $-L^{7B1}$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$ ,  $-CH(Me)-$ ,  $-C(Me)_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ , o  $-CH_2CH_2CH_2-$ .

60 (97) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (95), en el que  $-L^{7B1}$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$  o  $-CH_2CH_2-$ .

(98) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (95), en el que  $-L^{7B1}$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$ .

65 (99) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (95), en el que  $-L^{7B1}$ , si está presente, es

independientemente -C(Me)<sub>2</sub>-.

El Grupo -L<sup>7B2</sup>-

5 (100) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (99), en el que -L<sup>7B2</sup>-, si está presente, es independientemente -CH<sub>2</sub>-, -CH(Me)-, -C(Me)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

(101) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (99), en el que -L<sup>7B2</sup>-, si está presente, es independientemente -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,

10 (102) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (99), en el que -L<sup>7B2</sup>-, si está presente, es independientemente -CH<sub>2</sub>-.

El Grupo -R<sup>7BB</sup>

15 (103) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (102), en el que -R<sup>7BB</sup>, si está presente, es independientemente -R<sup>7BB1</sup>, -R<sup>7BB2</sup> o -R<sup>7BB3</sup>.

(104) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (102), en el que -R<sup>7BB</sup>, si está presente, es independientemente -R<sup>7BB1</sup>.

(105) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (102), en el que -R<sup>7BB</sup>, si está presente, es independientemente -R<sup>7BB2</sup>.

25 (106) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (102), en el que -R<sup>7BB</sup>, si está presente, es independientemente -R<sup>7BB3</sup>.

(107) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (102), en el que -R<sup>7BB</sup>, si está presente, es independientemente -R<sup>7BB4</sup>.

30 El Grupo -R<sup>7BB1</sup>

(108) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (107), en el que -R<sup>7BB1</sup>, si está presente, es independientemente fenilo o naftilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X3</sup>.

(109) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (107), en el que -R<sup>7BB1</sup>, si está presente, es independientemente fenilo o naftilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, -Me, -CF<sub>3</sub>, -Ph, -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -NMe<sub>2</sub>, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino y N-(metil)-piperizino.

(110) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (107), en el que -R<sup>7BB1</sup>, si está presente, es independientemente fenilo o naftilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, -Me y -Ph.

45 (111) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (107), en el que -R<sup>7BB1</sup>, si está presente, es independientemente fenilo o naftilo.

(112) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (107), en el que -R<sup>7BB1</sup>, si está presente, es independientemente fenilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X3</sup>.

(113) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (107), en el que -R<sup>7BB1</sup>, si está presente, es independientemente fenilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, -Me, -CF<sub>3</sub>, -Ph, -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -NMe<sub>2</sub>, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino y N-(metil)-piperizino.

(114) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (107), en el que -R<sup>7BB1</sup>, si está presente, es independientemente fenilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, -Me y -Ph.

60 (115) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (107), en el que -R<sup>7BB1</sup>, si está presente, es independientemente fenilo.

65 (116) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (107), en el que -R<sup>7BB1</sup>, si está presente, es independientemente naftilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X3</sup>.

(117) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (107), en el que  $-R^{7BB1}$ , si está presente, es independientemente naftilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-Me$ ,  $-CF_3$ ,  $-Ph$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHMe$ ,  $-NMe_2$ , pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino y N-(metil)-piperizino.

(118) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (107), en el que  $-R^{7BB1}$ , si está presente, es independientemente naftilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-Me$  y  $-Ph$ .

(119) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (107), en el que  $-R^{7BB1}$ , si está presente, es independientemente naftilo.

#### El Grupo $-R^{7BB2}$

(120) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (119), en el que  $-R^{7BB2}$ , si está presente, es independientemente heteroarilo  $C_{5-10}$ , y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ .

(121) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (119), en el que  $-R^{7BB2}$ , si está presente, es independientemente heteroarilo  $C_{5-10}$ .

(122) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (119), en el que  $-R^{7BB2}$ , si está presente, es independientemente heteroarilo  $C_{5-6}$ , y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ .

(123) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (119), en el que  $-R^{7BB2}$ , si está presente, es independientemente heteroarilo  $C_{5-6}$ .

(124) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (119), en el que  $-R^{7BB2}$ , si está presente, es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1H-[1,2,3]triazolilo, 2H-[1,2,3]triazolilo, 4H-[1,2,4]triazolilo, 1H-[1,2,4]triazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, [1,2,3]oxadiazolilo, furazanilo, [1,3,4]oxadiazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo, [1,2,3]tiadiazolilo, [1,2,5]tiadiazolilo, [1,3,4]tiadiazolilo, [1,2,4]tiadiazolilo), piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, o triazinilo (por ejemplo, [1,3,5]-triazinilo), y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ .

(125) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (119), en el que  $-R^{7BB2}$ , si está presente, es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ .

(126) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (119), en el que  $-R^{7BB2}$ , si está presente, es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo.

(127) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (119), en el que  $-R^{7BB2}$ , si está presente, es independientemente piridilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ .

(128) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (119), en el que  $-R^{7BB2}$ , si está presente, es independientemente piridilo.

(129) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (119), en el que  $-R^{7BB2}$ , si está presente, es independientemente heteroarilo  $C_{9-10}$ , y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ .

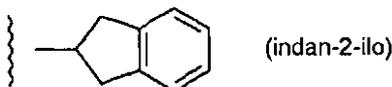
(130) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (119), en el que  $-R^{7BB2}$ , si está presente, es independientemente heteroarilo  $C_{9-10}$ .

(131) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (119), en el que  $-R^{7BB2}$ , si está presente, es independientemente quinolinilo, isoquinolinilo, o indolilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ .

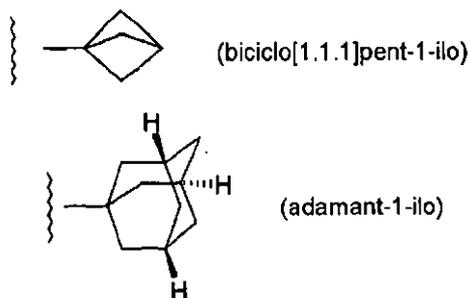
(132) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (119), en el que  $-R^{7BB2}$ , si está presente, es independientemente quinolinilo, isoquinolinilo o indolilo.

El Grupo -R<sup>7BB3</sup>

- 5 (133) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (132), en el que -R<sup>7BB3</sup>, si está presente, es independientemente cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>, o está opcionalmente condensado a un anillo benceno que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -R<sup>X3</sup>.
- 10 (134) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (132), en el que -R<sup>7BB3</sup>, si está presente, es independientemente cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>, o está opcionalmente condensado a un anillo benceno.
- 15 (135) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (132), en el que -R<sup>7BB3</sup>, si está presente, es independientemente cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>.
- 20 (136) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (132), en el que -R<sup>7BB3</sup>, si está presente, es independientemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>.
- (137) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (132), en el que -R<sup>7BB3</sup>, si está presente, es independientemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.
- 25 (138) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (132), en el que -R<sup>7BB3</sup>, si está presente, es independientemente cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y está opcionalmente condensado a un anillo benceno.
- (139) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (132), en el que -R<sup>7BB3</sup>, si está presente, es independientemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, y está opcionalmente condensado a un anillo benceno.
- 30 (140) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (132), en el que -R<sup>7BB3</sup>, si está presente, es independientemente ciclopentilo condensado a un anillo benceno; como en, por ejemplo, indan-2-ilo.

El Grupo -R<sup>7BB4</sup>

- 35 (141) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (140), en el que -R<sup>7BB4</sup>, si está presente, es independientemente cicloalquilo C<sub>5-10</sub> saturado puenteado, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>.
- 40 (142) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (140), en el que -R<sup>7BB4</sup>, si está presente, es independientemente cicloalquilo C<sub>6-10</sub> puenteado saturado.
- 45 (143) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (140), en el que -R<sup>7BB4</sup>, si está presente, es independientemente biciclo[1,1,1]pentilo o adamantilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>.
- 50 (144) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (140), en el que -R<sup>7BB4</sup>, si está presente, es independientemente biciclo[1,1,1]pentilo (un ejemplo de un grupo cicloalquilo C<sub>5</sub> puenteado saturado) o adamantilo (un ejemplo de un grupo cicloalquilo C<sub>10</sub> puenteado saturado).
- (145) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (140), en el que -R<sup>7BB4</sup>, si está presente, es independientemente adamantilo.



### El Grupo -R<sup>8</sup>

5 (146) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (145), en el que -R<sup>8</sup> es independientemente -H.

10 (147) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (145), en el que -R<sup>8</sup> es independientemente -R<sup>8A</sup>.

### El Grupo -R<sup>8A</sup>

15 (148) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (147), en el que -R<sup>8A</sup>, si está presente, es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> alifático saturado, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X1</sup>.

(149) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (147), en el que -R<sup>8A</sup>, si está presente, es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> alifático saturado.

20 (150) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (147), en el que -R<sup>8A</sup>, si está presente, es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X1</sup>.

25 (151) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (147), en el que -R<sup>8A</sup>, si está presente, es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado.

(152) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (147), en el que -R<sup>8A</sup>, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu o -tBu.

30 (153) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (147), en el que -R<sup>8A</sup>, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr o -iPr.

35 (154) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (147), en el que -R<sup>8A</sup>, si está presente, es independientemente -Me.

### El Grupo -C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-

40 (155) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (76), en el que -R<sup>7</sup> y -R<sup>8</sup>, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo C<sub>3-7</sub> saturado, un anillo cicloalquilo C<sub>5-10</sub> saturado puentado, o un anillo heterocíclico C<sub>3-7</sub> no aromático, que está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>.

45 (156) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (76), en el que -R<sup>7</sup> y -R<sup>8</sup>, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo C<sub>3-7</sub> saturado, que está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>.

(157) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (76), en el que -R<sup>7</sup> y -R<sup>8</sup>, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo C<sub>3-7</sub> saturado.

50 (158) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (76), en el que -R<sup>7</sup> y -R<sup>8</sup>, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>.

55 (159) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (76), en el que -R<sup>7</sup> y -R<sup>8</sup>, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

(160) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (76), en el que  $-R^7$  y  $-R^8$ , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclohexilo.

5 (161) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (76), en el que  $-R^7$  y  $-R^8$ , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo  $C_{5-10}$  saturado puenteado, que está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X2}$ .

10 (162) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (76), en el que  $-R^7$  y  $-R^8$ , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo  $C_{5-10}$  saturado puenteado.

(163) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (76), en el que  $-R^7$  y  $-R^8$ , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterocíclico  $C_{3-7}$  no aromático, que está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X2}$ .

15 (164) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (76), en el que  $-R^7$  y  $-R^8$ , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterocíclico  $C_{3-7}$  no aromático.

20 (165) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (76), en el que  $-R^7$  y  $-R^8$ , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterocíclico  $C_{5-7}$  no aromático, que está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X2}$ .

(166) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (76), en el que  $-R^7$  y  $-R^8$ , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterocíclico  $C_{5-7}$  no aromático.

25 (167) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (76), en el que  $-R^7$  y  $-R^8$ , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterocíclico  $C_6$  no aromático, que está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X2}$ .

30 (168) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (76), en el que  $-R^7$  y  $-R^8$ , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterocíclico  $C_6$  no aromático.

#### El Grupo $-R^9$

35 (169) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (168), en el que  $-R^9$  es independientemente -H.

(170) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (168), en el que  $-R^9$  es independientemente  $-R^{9A}$ .

#### 40 El Grupo $-R^{9A}$

(171) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (170), en el que  $-R^{9A}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X1}$ .

45 (172) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (170), en el que  $-R^{9A}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado.

50 (173) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (170), en el que  $-R^{9A}$ , si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu o -tBu.

(174) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (170), en el que  $-R^{9A}$ , si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr o -iPr.

55 (175) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (170), en el que  $-R^{9A}$ , si está presente, es independientemente -Me.

#### El Grupo $-NR^9-C(R^7)(R^8)-$

60 (176) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (76), en el que  $-R^8$  es -H; y  $-R^7$  y  $-R^9$ , tomados junto con el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno al que están unido respectivamente, forman un anillo heterocíclico  $C_{3-7}$  no aromático, que está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X2}$ , o que está opcionalmente condensado a un anillo benceno que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ .

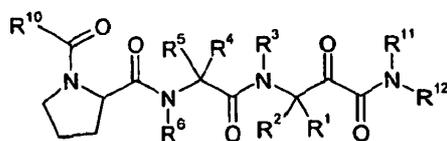
65 (177) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (76), en el que  $-R^8$  es -H; y  $-R^7$  y  $-R^9$ ,

tomados junto con el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno al que están unido respectivamente, forman un anillo heterocíclico C<sub>3-7</sub> no aromático, que está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>, o que está opcionalmente condensado a un anillo benceno.

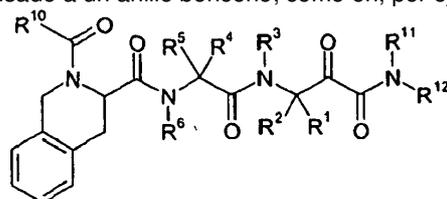
5 (178) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (76), en el que -R<sup>8</sup> es -H; y -R<sup>7</sup> y -R<sup>9</sup>, tomados junto con el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno al que están unido respectivamente, forman un anillo pirrolidina o un anillo piperidina, que está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>, o que está opcionalmente condensado a un anillo benceno.

10 (179) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (76), en el que -R<sup>8</sup> es -H; y -R<sup>7</sup> y -R<sup>9</sup>, tomados junto con el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno al que están unido respectivamente, forman un anillo pirrolidina o un anillo piperidina, que está opcionalmente condensado a un anillo benceno.

15 (180) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (76), en el que -R<sup>8</sup> es -H; y -R<sup>7</sup> y -R<sup>9</sup>, tomados junto con el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno al que están unido respectivamente, forman un anillo pirrolidina; como en, por ejemplo:



20 (181) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (76), en el que -R<sup>8</sup> es -H; y -R<sup>7</sup> y -R<sup>9</sup>, tomados junto con el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno al que están unido respectivamente, forman un anillo piperidina, que está condensado a un anillo benceno; como en, por ejemplo:



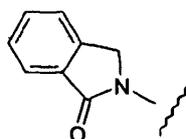
25 El Grupo R<sup>10</sup>-C(=O)-N(R<sup>9</sup>)-

(182) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (168), en el que -R<sup>9</sup> y -R<sup>10</sup>, tomados junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están unidos respectivamente, forman un anillo lactama heterocíclico C<sub>5-7</sub> no aromático, que está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>, o que está opcionalmente condensado a un anillo benceno que está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X3</sup>.

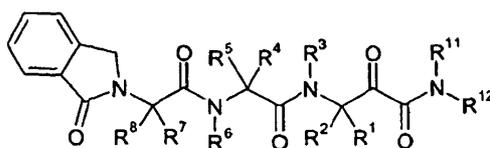
35 (183) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (168), en el que -R<sup>9</sup> y -R<sup>10</sup>, tomados junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están unidos respectivamente, forman un anillo pirrolidin-2-ona o un anillo piperidin-2-ona, que está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>, o que está opcionalmente condensado a un anillo benceno que está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X3</sup>.

40 (184) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (168), en el que -R<sup>9</sup> y -R<sup>10</sup>, tomados junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están unidos respectivamente, forman un anillo pirrolidin-2-ona o un anillo piperidin-2-ona, que está condensado a un anillo benceno.

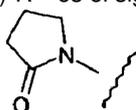
45 (185) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (168), en el que -R<sup>9</sup> y -R<sup>10</sup>, tomados junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están unidos respectivamente, forman un anillo pirrolidin-2-ona, que está condensado a un anillo benceno; por ejemplo, donde el grupo -N(R<sup>9</sup>)-C(=O)-R<sup>10</sup> es el siguiente grupo:



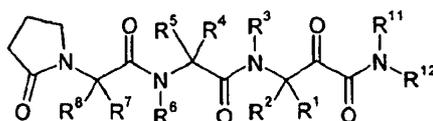
como en, por ejemplo:



- 5 (186) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (168), en el que  $-R^9$  y  $-R^{10}$ , tomados junto con el átomo de carbono y el átomo de nitrógeno al que están unido respectivamente, forman un anillo pirrolidin-2-ona; por ejemplo, donde el grupo  $-N(R^9)-C(=O)-R^{10}$  es el siguiente grupo:

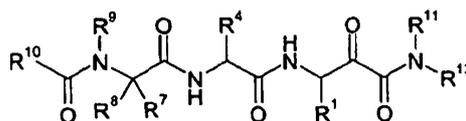


como en, por ejemplo:

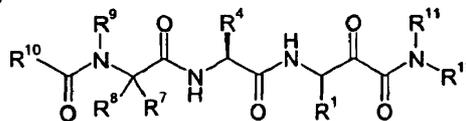


10 Algunas combinaciones preferidas

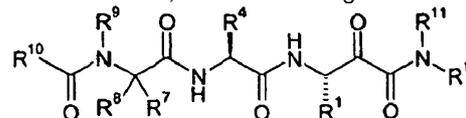
- (187) Un compuesto de acuerdo con (1), en el que:  $-R^2$  es  $-H$ ;  $-R^3$  es  $-H$ ;  $-R^5$  es  $-H$ ;  $-R^6$  es  $-H$ ; por ejemplo, como se muestra a continuación: -



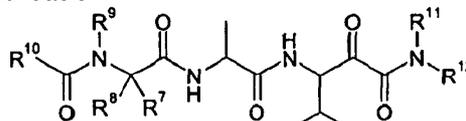
- 15 (188) Un compuesto de acuerdo con (187), en el que el átomo de carbono al que  $-R^4$  y  $-R^5$  están unidos tiene la configuración mostrada en la siguiente fórmula:



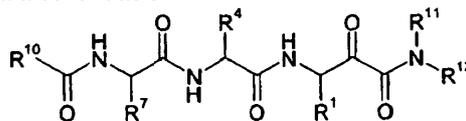
- 20 (189) Un compuesto de acuerdo con (187), en el que el átomo de carbono al que  $-R^4$  y  $-R^5$  están unidos, y el átomo de carbono al que  $-R^1$  y  $-R^2$  están unidos, tienen las configuraciones mostradas en la siguiente fórmula:



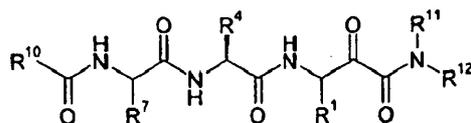
- 25 (190) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (187) a (189), en el que:  $-R^1$  es  $-iPr$  y  $-R^4$  es  $-Me$ ; por ejemplo, como se muestra a continuación:



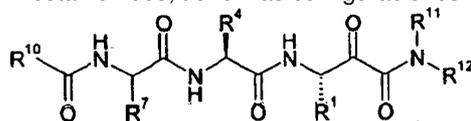
- (191) Un compuesto de acuerdo con (1), en el que:  $-R^2$  es  $-H$ ;  $-R^3$  es  $-H$ ;  $-R^5$  es  $-H$ ;  $-R^6$  es  $-H$ ;  $-R^8$  es  $-H$ ; y  $-R^9$  es  $-H$ ; por ejemplo, como se muestra a continuación:



- 30 (192) Un compuesto de acuerdo con (191), en el que el átomo de carbono al que  $-R^4$  y  $-R^5$  están unidos tiene la configuración mostrada en la siguiente fórmula:

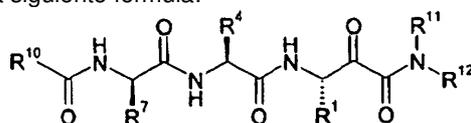


(193) Un compuesto de acuerdo con (191), en el que el átomo de carbono al que -R<sup>4</sup> y -R<sup>5</sup> están unidos, y el átomo de carbono al que -R<sup>1</sup> y -R<sup>2</sup> están unidos, tienen las configuraciones mostradas en la siguiente fórmula:



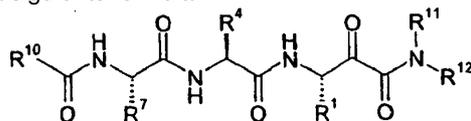
5

(194) Un compuesto de acuerdo con (191), en el que el átomo de carbono al que -R<sup>4</sup> y -R<sup>5</sup> están unidos, el átomo de carbono al que -R<sup>1</sup> y -R<sup>2</sup> están unidos, y el átomo de carbono al que -R<sup>7</sup> y -R<sup>8</sup> están unidos, tienen las configuraciones mostradas en la siguiente fórmula:



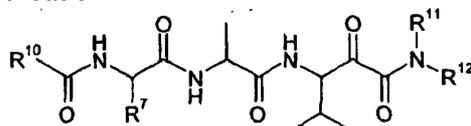
10

(195) Un compuesto de acuerdo con (191), en el que el átomo de carbono al que -R<sup>4</sup> y -R<sup>5</sup> están unidos, el átomo de carbono al que -R<sup>1</sup> y -R<sup>2</sup> están unidos, y el átomo de carbono al que -R<sup>7</sup> y -R<sup>8</sup> están unidos, tienen las configuraciones mostradas en la siguiente fórmula:



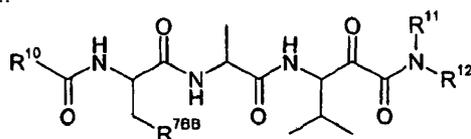
15

(196) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (191) a (195), en el que: -R<sup>1</sup> es -iPr y -R<sup>4</sup> es -Me; por ejemplo, como se muestra a continuación:



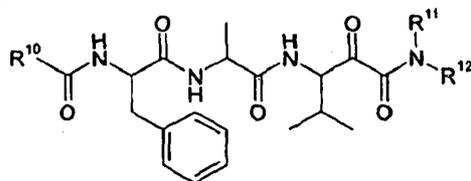
20

(197) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (191) a (195), en el que -R<sup>7</sup> es -CH<sub>2</sub>-R<sup>7BB</sup>; por ejemplo, como se muestra a continuación:



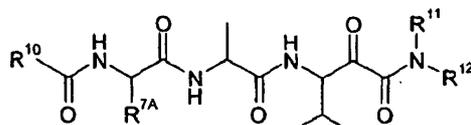
25

(198) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (191) a (195), en el que -R<sup>7</sup> es -CH<sub>2</sub>-Ph; por ejemplo, como se muestra a continuación:

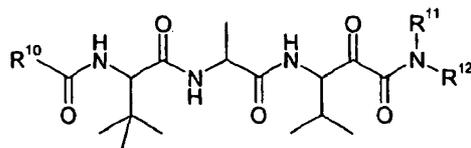


30

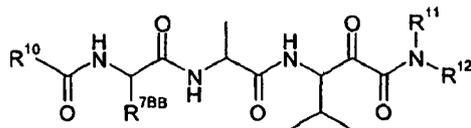
(199) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (191) a (195), en el que -R<sup>7</sup> es -R<sup>7A</sup>; por ejemplo, como se muestra a continuación:



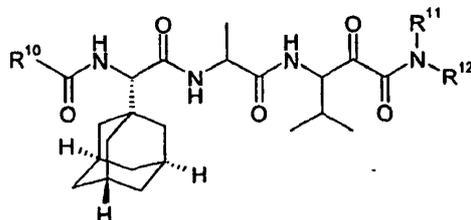
(200) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (191) a (195), en el que  $-R^7$  es  $-tBu$ ; por ejemplo, como se muestra a continuación:



5 (201) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (191) a (195), en el que  $-R^7$  es  $-R^{7BB}$ ; por ejemplo, como se muestra a continuación:



10 (202) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (191) a (195), en el que  $-R^7$  es  $-tBu$ ; por ejemplo, como se muestra a continuación:



El Grupo  $-R^{10}$

15 (203) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (202), en el que  $-R^{10}$  es independientemente  $-R^{10A}$ ,  $-R^{10B}$  o  $-R^{10C}$ .

20 (204) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (202), en el que  $-R^{10}$  es independientemente  $-R^{10A}$ ,  $-R^{10B}$  o  $-R^{10D}$ .

(205) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (202), en el que  $-R^{10}$  es independientemente  $-R^{10A}$  o  $-R^{10B}$ .

25 (206) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (202), en el que  $-R^{10}$  es independientemente  $-R^{10A}$ .

(207) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (202), en el que  $-R^{10}$  es independientemente  $-R^{10B}$ .

30 (208) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (202), en el que  $-R^{10}$  es independientemente  $-R^{10C}$ .

35 (209) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (202), en el que  $-R^{10}$  es independientemente  $-R^{10D}$ .

El Grupo  $-R^{10A}$

40 (210) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (209), en el que  $-R^{10A}$ , si está presente, es independientemente fenilo o naftilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ .

45 (211) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (209), en el que  $-R^{10A}$ , si está presente, es independientemente fenilo o naftilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre:

- F, -Cl, -Br, -I,  $-CF_3$ ,
- $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),
- $-S(=O)_2$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),
- fenilo, -O-fenilo,
- 50  $-NH_2$ ,  $-NH$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $-N$ (alquilo  $C_{1-4}$ )<sub>2</sub>,

pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-piperizino,  
 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(alquil C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>,  
 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-pirrolidino, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-piperidino, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-morfolino,  
 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-piperizino, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>{N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-piperizino},  
 -O-CH<sub>2</sub>-imidazol-2-ilo, y -O-CH<sub>2</sub>{N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-imidazol-2-ilo}.

(212) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (209), en el que -R<sup>10A</sup>, si está presente, es independientemente fenilo o naftilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre:

fenilo, -O-fenilo,  
 -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -N(alquil C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>,  
 pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-piperizino,  
 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(alquil C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>,  
 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-pirrolidino, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-piperidino, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-morfolino,  
 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-piperizino, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>{N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-piperizino},  
 -O-CH<sub>2</sub>-imidazol-2-ilo, y -O-CH<sub>2</sub>{N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-imidazol-2-ilo}.

(213) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (209), en el que -R<sup>10A</sup>, si está presente, es independientemente fenilo o naftilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre:

-F, -Cl, -Br, -I, -CF<sub>3</sub>,  
 -C(=O)OH, -C(=O)O(alquilo C<sub>1-4</sub>),  
 -S(=O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>),  
 pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-piperizino,  
 -O-CH<sub>2</sub>-imidazol-2-ilo, y -O-CH<sub>2</sub>{N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-imidazol-2-ilo}.

(214) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (209), en el que -R<sup>10A</sup>, si está presente, es independientemente fenilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X3</sup>.

(215) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (209), en el que -R<sup>10A</sup>, si está presente, es independientemente fenilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre:

-F, -Cl, -Br, -I, -CF<sub>3</sub>,  
 -C(=O)OH, -C(=O)O(alquilo C<sub>1-4</sub>),  
 -S(=O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>),  
 fenilo, -O-fenilo,  
 -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -N(alquil C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>,  
 pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-piperizino,  
 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(alquil C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>,  
 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-pirrolidino, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-piperidino, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-morfolino,  
 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-piperizino, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>{N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-piperizino},  
 -O-CH<sub>2</sub>-imidazol-2-ilo, y -O-CH<sub>2</sub>{N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-imidazol-2-ilo}.

(216) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (209), en el que -R<sup>10A</sup>, si está presente, es independientemente fenilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre:

fenilo, -O-fenilo,  
 -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -N(alquil C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>,  
 pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-piperizino,  
 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(alquil C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>,  
 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-pirrolidino, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-piperidino, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-morfolino,  
 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-piperizino, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>{N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-piperizino},  
 -O-CH<sub>2</sub>-imidazol-2-ilo, y -O-CH<sub>2</sub>{N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-imidazol-2-ilo}.

(217) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (209), en el que -R<sup>10A</sup>, si está presente, es independientemente fenilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre:

-F, -Cl, -Br, -I, -CF<sub>3</sub>,  
 -C(=O)OH, -C(=O)O(alquilo C<sub>1-4</sub>),  
 -S(=O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>),

pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-piperizino, -O-CH<sub>2</sub>-imidazol-2-ilo, y -O-CH<sub>2</sub>{N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-imidazol-2-ilo}.

5 (218) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (209), en el que -R<sup>10A</sup>, si está presente, es independientemente fenilo.

(219) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (209), en el que -R<sup>10A</sup>, si está presente, es independientemente naftilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X3</sup>.

10 (220) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (209), en el que -R<sup>10A</sup>, si está presente, es independientemente naftilo.

#### El Grupo -R<sup>10B</sup>

15 (221) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (220), en el que -R<sup>10B</sup>, si está presente, es independientemente heteroarilo C<sub>5-10</sub>, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X3</sup>.

20 (222) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (220), en el que -R<sup>10B</sup>, si está presente, es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1H-[1,2,3]triazolilo, 2H-[1,2,3]triazolilo, 4H-[1,2,4]triazolilo, 1H-[1,2,4]triazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, [1,2,3]oxadiazolilo, furazanilo, [1,3,4]oxadiazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo, [1,2,3]tiadiazolilo, [1,2,5]tiadiazolilo, [1,3,4]tiadiazolilo, [1,2,4]tiadiazolilo), piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo (por ejemplo, [1,3,5]-triazinilo), indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, o quinoxalinilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X3</sup>.

30 (223) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (220), en el que -R<sup>10B</sup>, si está presente, es independientemente heteroarilo C<sub>5-6</sub>, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X3</sup>.

35 (224) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (220), en el que -R<sup>10B</sup>, si está presente, es independientemente heteroarilo C<sub>5-6</sub>, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre:

40 alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado,  
-NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -N(alquil C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>,  
pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-piperizino,  
-NHC(=O)(alquilo C<sub>1-4</sub>), y  
-OH.

45 (225) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (220), en el que -R<sup>10B</sup>, si está presente, es independientemente heteroarilo C<sub>5-6</sub>, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre:

50 -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -N(alquil C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>,  
pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-piperizino,  
-NHC(=O)(alquilo C<sub>1-4</sub>), y  
-OH.

55 (226) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (220), en el que -R<sup>10B</sup>, si está presente, es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, o piridazinilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X3</sup>.

60 (227) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (220), en el que -R<sup>10B</sup>, si está presente, es independientemente pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, o piridazinilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X3</sup>.

(228) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (220), en el que -R<sup>10B</sup>, si está presente, es independientemente piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, o piridazinilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X3</sup>.

65

(229) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (220), en el que  $-R^{10B}$ , si está presente, es independientemente piridilo, pirimidinilo, o pirazinilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ .

5 (230) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (220), en el que  $-R^{10B}$ , si está presente, es independientemente piridilo, pirimidinilo, o pirazinilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre:

- 10 -  $NH_2$ ,  $-NH$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $-N$ (alquil  $C_{1-4}$ )<sub>2</sub>, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino,  $N$ -(alquil  $C_{1-4}$ )-piperizino,  
 -  $NHC(=O)$ (alquilo  $C_{1-4}$ ), y  
 -  $OH$ .

15 (231) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (220), en el que  $-R^{10B}$ , si está presente, es independientemente piridilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ .

20 (232) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (220), en el que  $-R^{10B}$ , si está presente, es independientemente piridilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre:

- 25 -  $NH_2$ ,  $-NH$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $-N$ (alquil  $C_{1-4}$ )<sub>2</sub>,  
 pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino,  $N$ -(alquil  $C_{1-4}$ )-piperizino,  
 -  $NHC(=O)$ (alquilo  $C_{1-4}$ ), y  
 -  $OH$ .

25 (233) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (220), en el que  $-R^{10B}$ , si está presente, es independientemente pirazolilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ .

30 (234) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (220), en el que  $-R^{10B}$ , si está presente, es independientemente pirazolilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre: alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado.

35 (235) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (220), en el que  $-R^{10B}$ , si está presente, es independientemente heteroarilo  $C_{9-10}$ , y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ .

40 (236) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (220), en el que  $-R^{10B}$ , si está presente, es independientemente indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, o quinoxalinilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ .

45 (237) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (220), en el que  $-R^{10B}$ , si está presente, es independientemente indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ .

50 (238) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (220), en el que  $-R^{10B}$ , si está presente, es independientemente indazolilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ .

55 (239) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (220), en el que  $-R^{10B}$ , si está presente, es independientemente bencimidazolilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ .

(240) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (220), en el que  $-R^{10B}$ , si está presente, es independientemente benzotiazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ .

60 (241) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (220), en el que  $-R^{10B}$ , si está presente, es independientemente benzotiazolilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ .

65 (242) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (220), en el que  $-R^{10B}$ , si está presente, es independientemente quinolinilo o isoquinolinilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ .

El Grupo -R<sup>10C</sup>

(243) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (242), en el que -R<sup>10C</sup>, si está presente, es independientemente cicloalquilo C<sub>3-7</sub> saturado, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>.

(244) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (242), en el que -R<sup>10C</sup>, si está presente, es independientemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>.

(245) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (242), en el que -R<sup>10C</sup>, si está presente, es independientemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

(246) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (242), en el que -R<sup>10C</sup>, si está presente, es independientemente ciclopentilo o ciclohexilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>.

(247) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (242), en el que -R<sup>10C</sup>, si está presente, es independientemente ciclopentilo o ciclohexilo.

El Grupo -R<sup>10D</sup>

(248) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (247), en el que -R<sup>10D</sup>, si está presente, es independientemente heterociclilo C<sub>3-10</sub> no aromático, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>.

(249) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (247), en el que -R<sup>10D</sup>, si está presente, es independientemente heterociclilo C<sub>3-10</sub> no aromático, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-4</sub>.

(250) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (247), en el que -R<sup>10D</sup>, si está presente, es independientemente heterociclilo C<sub>3-10</sub> no aromático.

(251) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (247), en el que -R<sup>10D</sup> si está presente, es independientemente heterociclilo C<sub>5-7</sub> no aromático, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>.

(252) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (247), en el que -R<sup>10D</sup>, si está presente, es independientemente heterociclilo C<sub>5-7</sub> no aromático, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-4</sub>.

(253) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (247), en el que -R<sup>10D</sup>, si está presente, es independientemente heterociclilo C<sub>5-7</sub> no aromático.

(254) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (247), en el que -R<sup>10D</sup> es independientemente pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperizinilo, tetrahidrofuranóilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, azepanilo, o diazepanilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>.

(255) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (247), en el que -R<sup>10D</sup> es independientemente pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperizinilo, tetrahidrofuranóilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, azepanilo, o diazepanilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-4</sub>.

(256) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (247), en el que -R<sup>10D</sup> es independientemente pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperizinilo, tetrahidrofuranóilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, azepanilo, o diazepanilo.

(257) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (247), en el que -R<sup>10D</sup> es independientemente pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperizinilo, tetrahidrofuranóilo, tetrahidropiranilo, o dioxanilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>.

(258) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (247), en el que -R<sup>10D</sup> es independientemente pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperizinilo, tetrahidrofuranóilo, tetrahidropiranilo, o dioxanilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-4</sub>.

(259) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (247), en el que  $-R^{10D}$  es independientemente pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperizinilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidropiranilo, o dioxanilo.

5 (260) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (247), en el que  $-R^{10D}$  es independientemente piperidinilo, morfolinilo, o piperizinilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X2}$ .

10 (261) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (247), en el que  $-R^{10D}$  es independientemente piperidinilo, morfolinilo, o piperizinilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo  $C_{1-4}$ .

15 (262) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (247), en el que  $-R^{10D}$  es independientemente piperidinilo, morfolinilo, o piperizinilo.

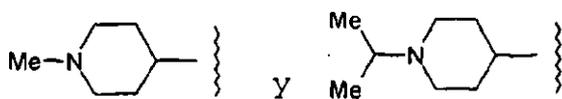
(263) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (247), en el que  $-R^{10D}$  es independientemente piperidinilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X2}$ .

20 (264) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (247), en el que  $-R^{10D}$  es independientemente piperidinilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo  $C_{1-4}$ .

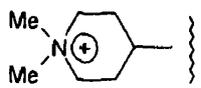
25 (265) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (247), en el que  $-R^{10D}$  es independientemente piperidin-4-ilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X2}$ .

30 (266) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (247), en el que  $-R^{10D}$  es independientemente piperidin-4-ilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo  $C_{1-4}$ .

(267) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (247), en el que  $-R^{10D}$  es independientemente N-(alquil  $C_{1-4}$ )-piperidin-4-ilo, por ejemplo, N-(metil)-piperidin-4-ilo o N-(isopropil)-piperidin-4-ilo, como se muestra a continuación:



35 (268) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (247), en el que  $-R^{10D}$  es independientemente N,N-(di-alquil  $C_{1-4}$ )-piperidin-4-ilo, por ejemplo, N,N-(di-metil)-piperidin-4-ilo, como se muestra a continuación:



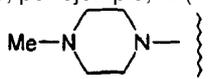
40 (269) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (247), en el que  $-R^{100}$  es independientemente piperizinilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X2}$ .

45 (270) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (247), en el que  $-R^{10D}$  es independientemente piperizinilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo  $C_{1-4}$ .

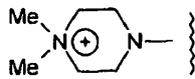
(271) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (247), en el que  $-R^{10D}$  es independientemente piperizino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X2}$ .

50 (272) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (247), en el que  $-R^{10D}$  es independientemente piperizino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo  $C_{1-4}$ .

55 (273) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (247), en el que  $-R^{10D}$  es independientemente N-(alquil  $C_{1-4}$ )-piperizino, por ejemplo, N-(metil)-piperizino, como se muestra a continuación:



(274) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (181) y (187) a (247), en el que  $-R^{10D}$  es independientemente N,N-(di-alkil  $C_{1-4}$ )-piperizino, por ejemplo, N,N-(di-metil)-piperizino, como se muestra a continuación:



5 Para que no haya lugar a dudas, se pretende que un grupo catiónico, por ejemplo, un grupo que contiene un nitrógeno cuaternario, por ejemplo, N,N-(di-metil)-piperidin-4-ilo y N,N-(di-metil)-piperizino ilustrados anteriormente, se acompañe por un contra-anión apropiado, por ejemplo, anión de haluro, por ejemplo,  $Cl^-$ .

#### El Grupo $-R^{11}$

10 (275) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (274), en el que  $-R^{11}$  es independientemente  $-H$  o  $-R^{11A}$ .

15 (276) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (274), en el que  $-R^{11}$  es independientemente  $-R^{11A}$ .

(277) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (274), en el que  $-R^{11}$  es independientemente  $-R^{11B}$ .

20 (278) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (274), en el que  $-R^{11}$  es independientemente  $-H$ .

#### El Grupo $-R^{11A}$

25 (279) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (278), en el que  $-R^{11A}$ , si está presente, es independientemente  $-R^{Z1}$ ,  $-R^{Z2}$ ,  $-R^{Z3}$ ,  $-R^{Z4}$ ,  $-R^{Z5}$ ,  $-L^Z-R^{Z2}$ ,  $-L^Z-R^{Z3}$ ,  $-L^Z-R^{Z4}$  o  $-L^Z-R^{Z5}$ .

(280) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (278), en el que  $-R^{11A}$ , si está presente, es independientemente  $-R^{Z1}$ ,  $-R^{Z2}$ ,  $-R^{Z3}$ ,  $-R^{Z4}$ ,  $-R^{Z5}$ ,  $-L^Z-R^{Z4}$  o  $-L^Z-R^{Z5}$ .

30 (281) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (278), en el que  $-R^{11A}$ , si está presente, es independientemente  $-R^{Z1}$ ,  $-R^{Z2}$ ,  $-R^{Z3}$ ,  $-R^{Z4}$ ,  $-L^Z-R^{Z4}$  o  $-L^Z-R^{Z5}$ .

35 (282) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (278), en el que  $-R^{11A}$ , si está presente, es independientemente  $-R^{Z1}$ ,  $-R^{Z2}$ ,  $-L^Z-R^{Z4}$  o  $-L^Z-R^{Z5}$ .

(283) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (278), en el que  $-R^{11A}$ , si está presente, es independientemente  $-R^{Z2}$  o  $-L^Z-R^{Z4}$ .

40 (284) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (278), en el que  $-R^{11A}$ , si está presente, es independientemente  $-R^{Z1}$ .

(285) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (278), en el que  $-R^{11A}$ , si está presente, es independientemente  $-R^{Z2}$ .

45 (286) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (278), en el que  $-R^{11A}$ , si está presente, es independientemente  $-R^{Z3}$ .

50 (287) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (278), en el que  $-R^{11A}$ , si está presente, es independientemente  $-R^{Z4}$ .

(288) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (278), en el que  $-R^{11A}$ , si está presente, es independientemente  $-L^Z-R^{Z2}$ .

55 (289) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (278), en el que  $-R^{11A}$ , si está presente, es independientemente  $-L^Z-R^{Z3}$ .

(290) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (278), en el que  $-R^{11A}$ , si está presente, es independientemente  $-L^Z-R^{Z4}$ .

60 (291) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (278), en el que  $-R^{11A}$ , si está presente, es independientemente  $-L^Z-R^{Z5}$ .

El Grupo -R<sup>Z1</sup>

- 5 (292) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (291), en el que -R<sup>Z1</sup>, si está presente, es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> alifático saturado, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X1</sup>.
- (293) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (291), en el que -R<sup>Z1</sup>, si está presente, es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> alifático saturado.
- 10 (294) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (291), en el que -R<sup>Z1</sup>, si está presente, es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X1</sup>.
- 15 (295) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (291), en el que -R<sup>Z1</sup>, si está presente, es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OMe, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-pirrolidino, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-piperizino, o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(N-metil)piperizino.
- (296) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (291), en el que -R<sup>Z1</sup>, si está presente, es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OMe, o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-pirrolidino.
- 20 (297) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (291), en el que -R<sup>Z1</sup>, si está presente, es independientemente -Me, -iPr, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OMe, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-pirrolidino, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-piperizino, o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(N-metil)piperizino.
- 25 (298) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (291), en el que -R<sup>Z1</sup>, si está presente, es independientemente -iPr, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OMe, o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-pirrolidino.
- (299) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (291), en el que -R<sup>Z1</sup>, si está presente, es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado.
- 30 (300) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (291), en el que -R<sup>Z1</sup>, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu o -tBu.
- (301) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (291), en el que -R<sup>Z1</sup>, si está presente, es independientemente -Me.
- 35 (302) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (291), en el que -R<sup>Z1</sup>, si está presente, es independientemente alquilo C<sub>3-4</sub> alifático saturado, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X1</sup>.
- 40 (303) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (291), en el que -R<sup>Z1</sup>, si está presente, es independientemente alquilo C<sub>3-4</sub> alifático saturado.
- (304) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (291), en el que -R<sup>Z1</sup>, si está presente, es independientemente -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu o -tBu.
- 45 (305) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (291), en el que -R<sup>Z1</sup>, si está presente, es independientemente -iPr, -nBu, -sBu o -tBu.
- 50 (306) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (291), en el que -R<sup>Z1</sup>, si está presente, es independientemente -iPr.

El Grupo -R<sup>Z2</sup>

- 55 (307) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (306), en el que cada -R<sup>Z2</sup>, si está presente, es independientemente cicloalquilo C<sub>3-7</sub> saturado, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>, o está opcionalmente condensado a un anillo benceno que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -R<sup>X3</sup>.
- 60 (308) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (306), en el que cada -R<sup>Z2</sup>, si está presente, es independientemente cicloalquilo C<sub>3-7</sub> saturado, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>.
- 65 (309) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (306), en el que cada -R<sup>Z2</sup>, si está presente, es independientemente cicloalquilo C<sub>3-7</sub> saturado.

(310) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (306), en el que cada  $-R^{Z2}$ , si está presente, es independientemente cicloalquilo  $C_{3-7}$  saturado, y está condensado a un anillo benceno.

(311) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (306), en el que cada  $-R^{Z2}$ , si está presente, es independientemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X2}$ .

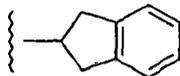
(312) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (306), en el que cada  $-R^{Z2}$ , si está presente, es independientemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

(313) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (306), en el que cada  $-R^{Z2}$ , si está presente, es independientemente ciclopentilo o ciclohexilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X2}$ .

(314) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (306), en el que cada  $-R^{Z2}$ , si está presente, es independientemente ciclopentilo o ciclohexilo.

(315) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (306), en el que cada  $-R^{Z2}$ , si está presente, es independientemente ciclopentilo o ciclohexilo, y está condensado a un anillo benceno.

(316) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (306), en el que cada  $-R^{Z2}$ , si está presente, es independientemente ciclopentilo, y está condensado a un anillo benceno, por ejemplo, el siguiente grupo:



(317) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (306), en el que cada  $-R^{Z2}$ , si está presente, es independientemente ciclohexilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X2}$ .

(318) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (306), en el que cada  $-R^{Z2}$ , si está presente, es independientemente ciclohexilo.

(319) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (306), en el que cada  $-R^{Z2}$ , si está presente, es independientemente ciclopropilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X2}$ .

(320) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (306), en el que cada  $-R^{Z2}$ , si está presente, es independientemente ciclopropilo.

#### El Grupo $-R^{Z3}$

(321) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (320), en el que cada  $-R^{Z3}$ , si está presente, es independientemente  $-R^{Z3A}$ .

(322) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (320), en el que cada  $-R^{Z3}$ , si está presente, es independientemente  $-R^{Z3B}$ .

#### El Grupo $-R^{Z3A}$

(323) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (322), en el que cada  $-R^{Z3A}$ , si está presente, es independientemente heterociclilo  $C_{3-7}$  no aromático, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X2}$ .

(324) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (322), en el que cada  $-R^{Z3A}$ , si está presente, es independientemente heterociclilo  $C_{3-7}$  no aromático, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo  $C_{1-4}$ .

(325) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (322), en el que cada  $-R^{Z3A}$ , si está presente, es independientemente pirrolidinilo, piperidinilo, piperizinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, azepanilo, o diazepanilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X2}$ .

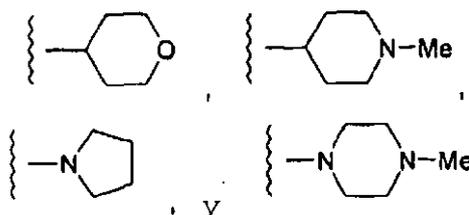
(326) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (322), en el que cada  $-R^{Z3A}$ , si está presente, es independientemente pirrolidinilo, piperidinilo, piperizinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, azepanilo, o diazepanilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o

más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-4</sub>.

5 (327) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (322), en el que cada -R<sup>Z3A</sup>, si está presente, es independientemente pirrolidinilo, piperidinilo, piperizinilo, o tetrahidropiranilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>.

10 (328) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (322), en el que cada -R<sup>Z3A</sup>, si está presente, es independientemente pirrolidinilo, piperidinilo, piperizinilo, o tetrahidropiranilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-4</sub>.

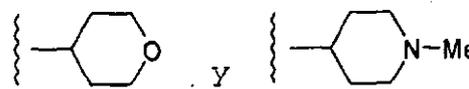
(329) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (322), en el que cada -R<sup>Z3A</sup>, si está presente, se selecciona independientemente entre:



15 (330) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (322), en el que cada -R<sup>Z3A</sup>, si está presente, es independientemente piperidinilo o tetrahidropiranilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>.

20 (331) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (322), en el que cada -R<sup>Z3A</sup>, si está presente, es independientemente piperidinilo o tetrahidropiranilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-4</sub>.

(332) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (322), en el que cada -R<sup>Z3A</sup>, si está presente, se selecciona independientemente entre:



El Grupo -R<sup>Z3B</sup>

30 (333) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (332), en el que cada -R<sup>Z3B</sup>, si está presente, es independientemente heterociclilo C<sub>5-10</sub> saturado puenteado, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>.

35 (334) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (332), en el que cada -R<sup>Z3B</sup>, si está presente, es independientemente heterociclilo C<sub>5-10</sub> saturado puenteado, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-4</sub>.

(335) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (332), en el que cada -R<sup>Z3B</sup>, si está presente, es independientemente:



El Grupo -R<sup>Z4</sup>

45 (336) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (335), en el que cada -R<sup>Z4</sup>, si está presente, es independientemente fenilo o naftilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X3</sup>.

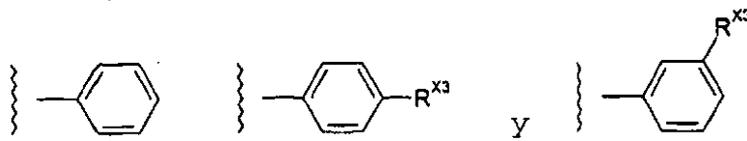
(337) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (335), en el que cada -R<sup>Z4</sup>, si está presente, es independientemente fenilo o naftilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -tBu, -C(=O)OH, -

C(=O)OMe, -C(=O)OEt, -C(=O)O(nPr), -C(=O)O(iPr), -C(=O)O(tBu), -OH, -OMe, -OEt, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHMe, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHMe, piperizino, N-(metil)-piperizino, -CH<sub>2</sub>-NMe<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-piperidino, -NHC(=O)NH<sub>2</sub>, y -OCH<sub>2</sub>O-.

5 (338) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (335), en el que cada -R<sup>Z4</sup>, si está presente, es independientemente fenilo o naftilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, -Me, -Et, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, -C(=O)OEt, -OH, -OMe, -OEt, y -OCH<sub>2</sub>O-.

10 (339) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (335), en el que cada -R<sup>Z4</sup>, si está presente, es independientemente fenilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X3</sup>.

15 (340) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (335), en el que cada -R<sup>Z4</sup>, si está presente, se selecciona independientemente entre:



20 (341) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (335), en el que cada -R<sup>Z4</sup>, si está presente, es independientemente fenilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -tBu, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, -C(=O)OEt, -C(=O)O(nPr), -C(=O)O(iPr), -C(=O)O(tBu), -OH, -OMe, -OEt, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHMe, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHMe, piperizino, N-(metil)-piperizino, -CH<sub>2</sub>-NMe<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-piperidino, -NHC(=O)NH<sub>2</sub>, y -OCH<sub>2</sub>O-.

25 (342) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (335), en el que cada -R<sup>Z4</sup>, si está presente, es independientemente fenilo, y está opcionalmente sustituido en la posición meta o para con un sustituyente seleccionado independientemente entre -C(=O)OH, -C(=O)OMe, -C(=O)OEt, -C(=O)O(nPr), -C(=O)O(iPr), -C(=O)O(tBu), -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHMe, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHMe, piperizino, N-(metil)-piperizino, -CH<sub>2</sub>-NMe<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-piperidino, o -NHC(=O)NH<sub>2</sub>.

30 (343) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (335), en el que cada -R<sup>Z4</sup>, si está presente, es independientemente fenilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, -Me, -Et, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, -C(=O)OEt, -OH, -OMe, -OEt, y -OCH<sub>2</sub>O-.

35 (344) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (335), en el que cada -R<sup>Z4</sup>, si está presente, es independientemente fenilo.

40 (345) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (335), en el que cada -R<sup>Z4</sup>, si está presente, es independientemente naftilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X3</sup>.

(346) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (335), en el que cada -R<sup>Z4</sup>, si está presente, es independientemente naftilo.

#### 45 El Grupo -R<sup>Z5</sup>

(347) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (346), en el que cada -R<sup>Z5</sup>, si está presente, es independientemente heteroarilo C<sub>5-10</sub>, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X3</sup>.

50 (348) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (346), en el que cada -R<sup>Z5</sup>, si está presente, es independientemente heteroarilo C<sub>5-10</sub>.

55 (349) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (346), en el que cada -R<sup>Z5</sup>, si está presente, es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1H-[1,2,3]triazolilo, 2H-[1,2,3]triazolilo, 4H-[1,2,4]triazolilo, 1H-[1,2,4]triazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, [1,2,3]oxadiazolilo, furazanilo, [1,3,4]oxadiazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo, [1,2,3]tiadiazolilo, [1,2,5]tiadiazolilo, [1,3,4]tiadiazolilo, [1,2,4]tiadiazolilo), piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo (por ejemplo, [1,3,5]-triazinilo), indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo,

60

quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, o quinoxalinilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ .

(350) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (346), en el que cada  $-R^{Z5}$ , si está presente, es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, o quinoxalinilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ .

(351) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (346), en el que cada  $-R^{Z5}$ , si está presente, es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, o quinoxalinilo.

(352) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (346), en el que cada  $-R^{Z5}$ , si está presente, es independientemente heteroarilo  $C_{5-6}$ , y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ .

(353) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (346), en el que cada  $-R^{Z5}$ , si está presente, es independientemente heteroarilo  $C_{5-6}$ .

(354) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (346), en el que cada  $-R^{Z5}$ , si está presente, es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, o piridazinilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ .

(355) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (346), en el que cada  $-R^{Z5}$ , si está presente, es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, o piridazinilo.

(356) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (346), en el que cada  $-R^{Z5}$ , si está presente, es independientemente piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, o piridazinilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ .

(357) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (346), en el que cada  $-R^{Z5}$ , si está presente, es independientemente piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, o piridazinilo.

(358) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (346), en el que cada  $-R^{Z5}$ , si está presente, es independientemente piridilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ .

(359) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (346), en el que cada  $-R^{Z5}$ , si está presente, es independientemente piridilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre:

$-NH_2$ ,  $-NH$ (alquilo  $C_{1-4}$ ),  $-N$ (alquil  $C_{1-4}$ )<sub>2</sub>,  
 pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino,  $N$ -(alquil  $C_{1-4}$ )-piperizino,  
 $-NHC(=O)$ (alquilo  $C_{1-4}$ ), y  
 $-OH$ .

(360) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (346), en el que cada  $-R^{Z5}$ , si está presente, es independientemente piridilo o piridonilo.

(361) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (346), en el que cada  $-R^{Z5}$ , si está presente, es independientemente piridilo.

(362) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (346), en el que cada  $-R^{Z5}$ , si está presente, es independientemente imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ .

(363) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (346), en el que cada  $-R^{Z5}$ , si está presente, es independientemente imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados entre -alquilo  $C_{1-4}$ .

(364) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (346), en el que cada  $-R^{Z5}$ , si está presente, es independientemente pirazolilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ .

5 (365) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (346), en el que cada  $-R^{Z5}$ , si está presente, es independientemente pirazolilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo  $C_{1-4}$ .

#### El Grupo $-L^Z$

10 (366) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (365), en el que cada  $-L^Z$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$ ,  $-CH(Me)-$ ,  $-C(Me)_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$  o  $-CH_2CH_2CH_2-$ .

15 (367) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (365), en el que cada  $-L^Z$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$ ,  $-CH(Me)-$ , o  $-CH_2CH_2-$ .

(368) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (365), en el que cada  $-L^Z$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$  o  $-CH(Me)-$ .

20 (369) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (365), en el que cada  $-L^Z$ , si está presente, es independientemente  $-CH_2-$ .

#### El Grupo $-R^{11B}$

25 (370) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (369), en el que  $-R^{J1}$ , si está presente, es independientemente  $-H$ ,  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-nPr$  o  $-iPr$ .

(371) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (369), en el que  $-R^{J1}$ , si está presente, es independientemente  $-H$ ,  $-Me$ , o  $-Et$ .

30 (372) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (369), en el que  $-R^{J1}$ , si está presente, es independientemente  $-H$ .

35 (373) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (372), en el que  $-R^{J2}$ , si está presente, es independientemente  $-H$ ,  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-nPr$  o  $-iPr$ .

(374) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (372), en el que  $-R^{J2}$ , si está presente, es independientemente  $-H$ ,  $-Me$ , o  $-Et$ .

40 (375) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (372), en el que  $-R^{J2}$ , si está presente, es independientemente  $-H$ .

(376) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (375), en el que  $-R^{J3}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado, fenilo o bencilo.

45 (377) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (375), en el que  $-R^{J3}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado.

50 (378) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (377), en el que  $-R^{J4}$ , si está presente, es independientemente  $-H$ , alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado, fenilo o bencilo.

(379) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (377), en el que  $-R^{J4}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado, fenilo o bencilo.

55 (380) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (377), en el que  $-R^{J4}$ , si está presente, es independientemente  $-H$  o alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado.

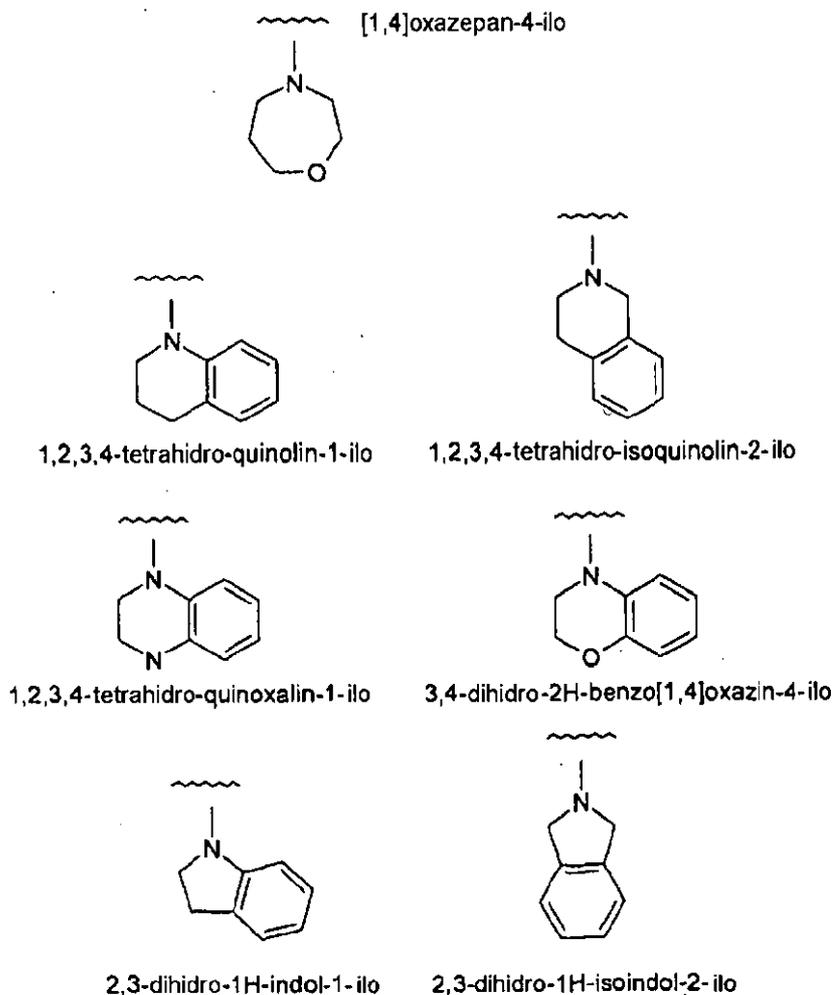
(381) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (377), en el que  $-R^{J4}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado.

60 (382) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (375), en el que  $-NR^{J3}R^{J4}$ , si está presente, es independientemente un grupo heterociclilo  $C_{3-10}$ , y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X2}$ .

65 (383) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (375), en el que  $-NR^{J3}R^{J4}$ , si está presente, es independientemente un grupo heterociclilo  $C_{3-10}$ , y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con

uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-4</sub>.

- 5 (384) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (375), en el que -NR<sup>J3</sup>R<sup>J4</sup>, si está presente, es independientemente pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, azepino, diazepino, [1,4]-oxazepan-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-1-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-4-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo, o 2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>.



- 10 (385) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (375), en el que -NR<sup>J3</sup>R<sup>J4</sup>, si está presente, es independientemente 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-2-ilo o 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>.
- 15 (386) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (375), en el que -NR<sup>J3</sup>R<sup>J4</sup>, si está presente, es independientemente 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-2-ilo y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>.
- 20 (387) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (306), en el que -NR<sup>J3</sup>R<sup>J4</sup>, si está presente, es independientemente pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, azepino, diazepino, [1,4]-oxazepan-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-1-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-4-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo, o 2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-4</sub>.
- 25 (388) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (375), en el que -NR<sup>J3</sup>R<sup>J4</sup>, si está presente, es independientemente 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-2-ilo o 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo, y está opcionalmente sustituido, con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-4</sub>.
- 30 (389) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (375), en el que -NR<sup>J3</sup>R<sup>J4</sup>, si está presente, es independientemente 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-2-ilo y está opcionalmente sustituido, con uno o

más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-4</sub>.

(390) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (375), en el que -NR<sup>J3</sup>R<sup>J4</sup>, si está presente, es independientemente 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-2-ilo o 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo.

(391) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (375), en el que -NR<sup>J3</sup>R<sup>J4</sup>, si está presente, es independientemente 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-2-ilo.

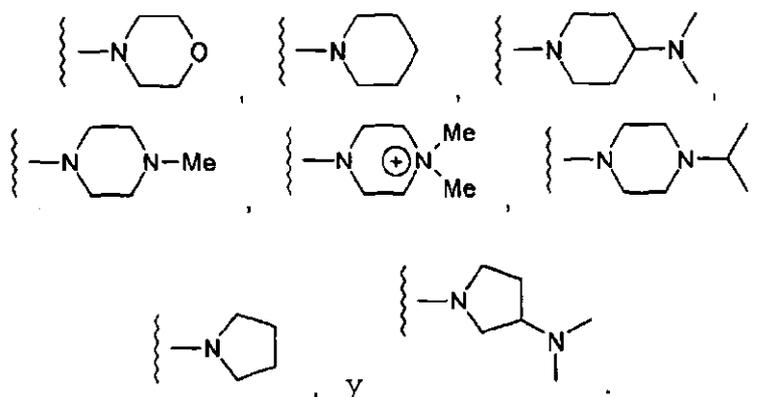
(392) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (375), en el que -NR<sup>J3</sup>R<sup>J4</sup>, si está presente, es independientemente un grupo heterociclilo C<sub>3-7</sub> no aromático, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>.

(393) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (375), en el que -NR<sup>J3</sup>R<sup>J4</sup>, si está presente, es independientemente un grupo heterociclilo C<sub>3-7</sub> no aromático, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-4</sub>.

(394) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (375), en el que -NR<sup>J3</sup>R<sup>J4</sup>, si está presente, es independientemente pirrolidino, piperidino, morfolino, o piperizino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>.

(395) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (375), en el que -NR<sup>J3</sup>R<sup>J4</sup>, si está presente, es independientemente pirrolidino, piperidino, morfolino, o piperizino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-4</sub>.

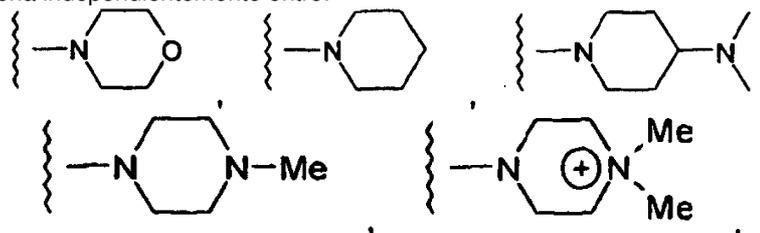
(396) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (375), en el que -NR<sup>J3</sup>R<sup>J4</sup>, si está presente, se selecciona independientemente entre:



(397) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (375), en el que -NR<sup>J3</sup>R<sup>J4</sup>, si está presente, es independientemente piperidino, morfolino, o piperizino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>.

(398) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (375), en el que -NR<sup>J3</sup>R<sup>J4</sup>, si está presente, es independientemente piperidino, morfolino, o piperizino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-4</sub>.

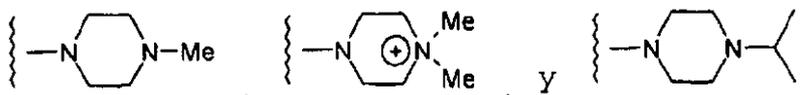
(399) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (375), en el que -NR<sup>J3</sup>R<sup>J4</sup>, si está presente, se selecciona independientemente entre:



y



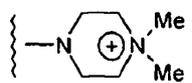
(400) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (375), en el que  $-NR^{J3}R^{J4}$ , si está presente, se selecciona independientemente entre:



5 (401) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (375), en el que  $-NR^{J3}R^{J4}$ , si está presente, es independientemente:

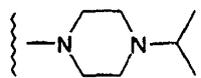


10 (402) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (375), en el que  $-NR^{J3}R^{J4}$ , si está presente, es independientemente:



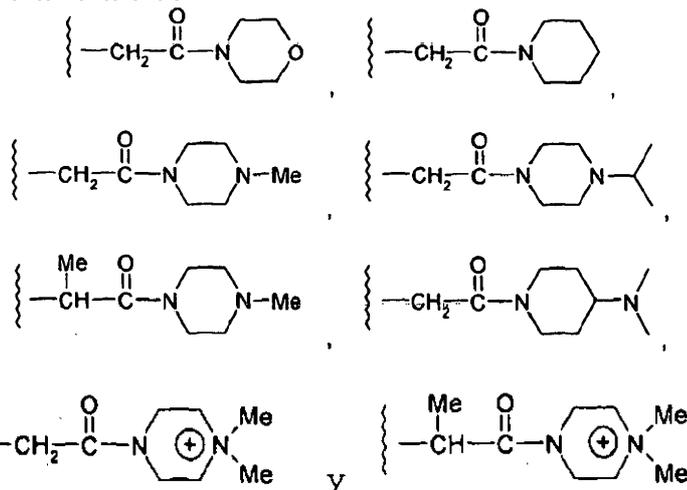
15 De nuevo, para que no haya lugar a dudas, se pretende que un grupo catiónico, por ejemplo, un grupo que contiene un nitrógeno cuaternario, por ejemplo, N,N-(di-metil)-piperizino ilustrado anteriormente, se acompañe por un contra-ión apropiado, por ejemplo, anión de haluro, por ejemplo, Cl<sup>-</sup>.

(403) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (375), en el que  $-NR^{J3}R^{J4}$ , si está presente, es independientemente:

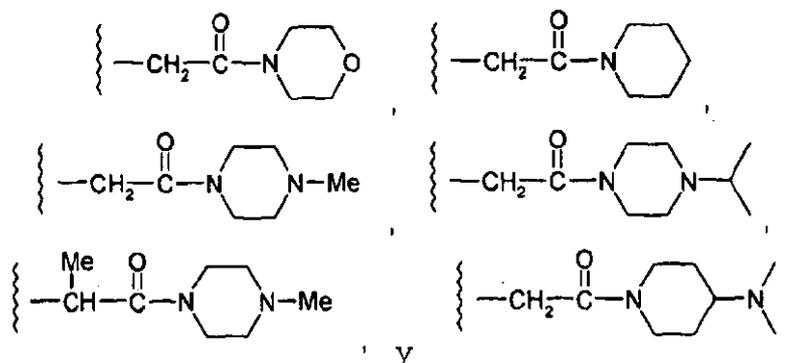


20 (404) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (375), en el que  $-NR^{J3}R^{J4}$ , si está presente, es independientemente piperidino, morfolino, piperizino, o N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-piperizino.

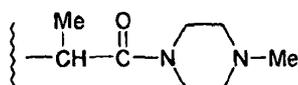
25 (405) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (369), en el que  $-R^{11B}$ , si está presente, se selecciona independientemente entre:



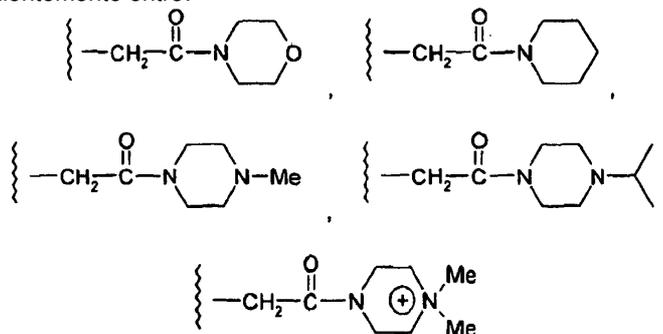
35 (406) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (369), en el que  $-R^{11B}$ , si está presente, se selecciona independientemente entre:



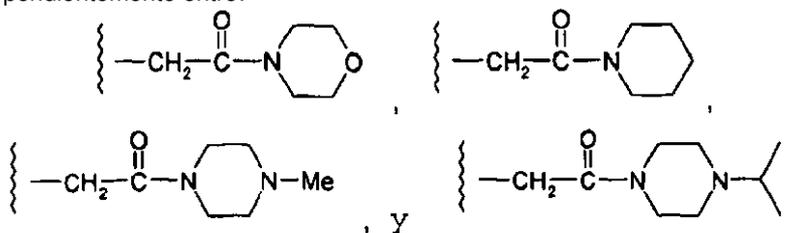
(407) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (369), en el que  $-R^{11B}$ , si está presente, es independientemente:



(408) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (369), en el que  $-R^{11B}$ , si está presente, se selecciona independientemente entre:



(409) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (369), en el que  $-R^{11B}$ , si está presente, se selecciona independientemente entre:



El Grupo  $-R^{12}$

(410) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (409), en el que  $-R^{12}$  es independientemente  $-H$  o  $-R^{12A}$ .

(411) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (409), en el que  $-R^{12}$  es independientemente  $-H$ .

(412) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (409), en el que  $-R^{12}$  es independientemente  $-R^{12A}$ .

El Grupo  $-R^{12A}$

(413) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (412), en el que  $-R^{12A}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-6}$  alifático saturado, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X1}$ .

(414) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (412), en el que  $-R^{12A}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-6}$  alifático saturado.

(415) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (412), en el que  $-R^{12A}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X1}$ .

(416) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (412), en el que  $-R^{12A}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado.

(417) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (412), en el que  $-R^{12A}$ , si está presente, es independientemente  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-nPr$ ,  $-iPr$ ,  $-nBu$ ,  $-sBu$ ,  $-iBu$  o  $-tBu$ .

(418) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (412), en el que  $-R^{12A}$ , si está presente, es independientemente  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-nPr$  o  $-iPr$ .

(419) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (412), en el que  $-R^{12A}$ , si está presente, es independientemente  $-Me$ .

#### El Grupo $-NR^{11}R^{12}$

(420) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (274), en el que  $-NR^{11}R^{12}$  es independientemente un grupo heterociclilo  $C_{3-10}$ , y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X2}$ .

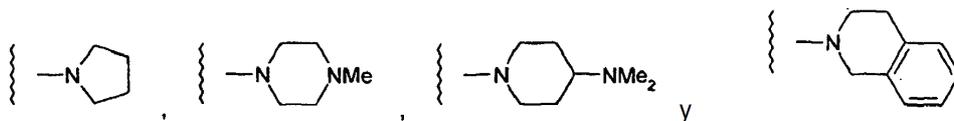
(421) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (274), en el que  $-NR^{11}R^{12}$  es independientemente pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, azepino, tetrahydroquinolino, o tetrahydroisoquinolino y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X2}$ .

(422) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (274), en el que  $-NR^{11}R^{12}$  es independientemente un grupo heterociclilo  $C_{3-7}$  no aromático, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X2}$ .

(423) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (274), en el que  $-NR^{11}R^{12}$  es independientemente pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, o azepino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X2}$ .

(424) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (274), en el que  $-NR^{11}R^{12}$  es independientemente pirrolidino, piperidino, morfolino, o piperizino, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes  $-R^{X2}$ .

(425) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (274), en el que  $-NR^{11}R^{12}$  se selecciona independientemente entre:



#### Los sustituyentes opcionales $-R^{X1}$

(426) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (425), en el que cada  $-R^{X1}$ , si está presente, se selecciona independientemente entre:

$-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ , fenilo,  $-CF_3$ ,  $-OH$ ,  $-OR^S$ ,  $-OCF_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^S$ ,  $-NR^S_2$ , pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, N-(alquil  $C_{1-4}$ )-piperizino,  $-NHC(=O)R^S$ ,  $-NR^SC(=O)R^S$ ,  $-C(=O)R^S$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)OR^S$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NHR^S$ ,  $-C(=O)NR^S_2$ ,  $-C(=O)$ -pirrolidino,  $-C(=O)$ -piperidino,  $-C(=O)$ -morfolino,  $-C(=O)$ -piperizino,  $-C(=O)$ -{N-(alquil  $C_{1-4}$ )-piperizino}-,  $-SR^S$ ,  $-S(=O)R^S$  y  $-S(=O)_2R^S$ ; en el que cada  $-R^S$  es independientemente alquilo  $C_{1-6}$  alifático saturado, fenilo o  $-CH_2$ -fenilo; en el que cada fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-R^{SS}$ ,  $-CF_3$ ,  $-OH$ ,  $-OR^{SS}$  o  $-OCF_3$ , en el que cada  $-R^{SS}$  es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado.

(427) Un compuesto de acuerdo con (426), en el que cada  $-R^{X1}$ , si está presente, se selecciona independientemente entre:

$-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-OR^S$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^S$ ,  $-NR^S_2$ , pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, N-(alquil  $C_{1-4}$ )-piperizino,  $-NHC(=O)R^S$ ,  $-NR^SC(=O)R^S$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NHR^S$ ,  $-C(=O)NR^S_2$ ,  $-C(=O)$ -pirrolidino,  $-C(=O)$ -piperidino,  $-C(=O)$ -morfolino,  $-C(=O)$ -piperizino y  $-C(=O)$ -{N-(alquil  $C_{1-4}$ )-piperizino}-.

(428) Un compuesto de acuerdo con (426), en el que cada  $-R^{X1}$ , si está presente, se selecciona independientemente entre:

5         $-OH$ ,  $-OR^S$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^S$ ,  $-NR^S_2$ , pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, N-(alquil  $C_{1-4}$ )-piperizino,  $-NHC(=O)R^S$ ,  $-NR^S C(=O)R^S$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NHR^S$ ,  $-C(=O)NR^S_2$ ,  $-C(=O)$ -pirrolidino,  $-C(=O)$ -piperidino,  $-C(=O)$ -morfolino,  $-C(=O)$ -piperizino y  $-C(=O)$ -{N-(alquil  $C_{1-4}$ )-piperizino}.

(429) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (426) a (428), en el que cada  $-R^S$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-6}$  alifático saturado.

10        (430) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (426) a (428), en el que cada  $-R^S$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado.

#### Los sustituyentes opcionales $-R^{X2}$

15        (431) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (430), en el que cada  $-R^{X2}$ , si está presente, se selecciona independientemente entre:

20         $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-R^T$ , fenilo,  $-OH$ ,  $-OR^T$ ,  $-C(=O)R^T$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^T$ ,  $-NR^T_2$ , pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, N-(alquil  $C_{1-4}$ )-piperizino,  $-NHC(=O)R^T$  y  $-NR^T C(=O)R^T$ ;  
 en el que cada  $-R^T$  es independientemente alquilo  $C_{1-6}$  alifático saturado, fenilo o  $-CH_2$ -fenilo;  
 en el que cada fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-R^{TT}$ ,  $-CF_3$ ,  $-OH$ ,  $-OR^{TT}$  o  $-OCF_3$ , en el que cada  $-R^{TT}$  es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado.

25        (432) Un compuesto de acuerdo con (431), en el que cada  $-R^{X2}$ , si está presente, se selecciona independientemente entre:

30         $-R^T$ ,  $-OH$ ,  $-OR^T$ ,  $-C(=O)R^T$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^T$ ,  $-NR^T_2$ , pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, N-(alquil  $C_{1-4}$ )-piperizino,  $-NHC(=O)R^T$  y  $-NR^T C(=O)R^T$ .

(433) Un compuesto de acuerdo con (431), en el que cada  $-R^{X2}$ , si está presente, se selecciona independientemente entre:

35         $-R^T$ ,  $-C(=O)R^T$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^T$ ,  $-NR^T_2$ , pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, N-(alquil  $C_{1-4}$ )-piperizino,  $-NHC(=O)R^T$  y  $-NR^T C(=O)R^T$ .

(434) Un compuesto de acuerdo con (431), en el que cada  $-R^{X2}$ , si está presente, se selecciona independientemente entre:

40         $-R^T$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^T$ ,  $-NR^T_2$ , pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, N-(alquil  $C_{1-4}$ )-piperizino,  $-NHC(=O)R^T$  y  $-NR^T C(=O)R^T$ .

(435) Un compuesto de acuerdo con (431), en el que cada  $-R^{X2}$ , si está presente, se selecciona independientemente entre:

45         $-R^T$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^T$ ,  $-NRT^2$ , pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino y N-(alquil  $C_{1-4}$ )-piperizino.

(436) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (431) a (435), en el que cada  $-R^T$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-6}$  alifático saturado.

50        (437) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (431) a (435), en el que cada  $-R^T$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado.

#### Los sustituyentes opcionales $-R^{X3}$

55        (438) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (437), en el que cada  $-R^{X3}$ , si está presente, se selecciona independientemente entre:

60         $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  
 $-R^V$ ,  
 $-CH=CH_2$ ,  $-C\equiv CH$ , ciclopropilo,  
 $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  
 $-CN$ ,  
 $-NO_2$ ,  
 65         $-OH$ ,  $-OR^V$ ,  
 $-L^V-OH$ ,  $-L^V-OR^V$ ,

- $-O-L^V-OH$ ,  $-O-L^V-OR^V$ ,  
 $-NH_2$ ,  $-NHR^V$ ,  $-NR^V_2$ ,  
 pirrolidino, piperidino, morfolino,  
 piperizino, N-(alquil  $C_{1-4}$ )-piperizino,  
 5  $-L^V-NH_2$ ,  $-L^V-NHR^V$ ,  $-L^V-NR^V_2$ ,  
 $-L^V$ -pirrolidino,  $-L^V$ -piperidino,  $-L^V$ -morfolino,  
 $-L^V$ -piperizino,  $-L^V$ -{N-(alquil  $C_{1-4}$ )-piperizino},  
 $-L^V$ -imidazol-2-ilo,  $-L^V$ -{N-(alquil  $C_{1-4}$ )-imidazol-2-ilo},  
 10  $-O-L^V-NH_2$ ,  $-O-L^V-NHR^V$ ,  $-O-L^V-NR^V_2$ ,  
 $-O-L^V$ -pirrolidino,  $-O-L^V$ -piperidino,  $-O-L^V$ -morfolino,  
 $-O-L^V$ -piperizino,  $-O-L^V$ -{N-(alquil  $C_{1-4}$ )-piperizino},  
 $-O-L^V$ -imidazol-2-ilo,  $-O-L^V$ -{N-(alquil  $C_{1-4}$ )-imidazol-2-ilo},  
 $-NHC(=O)R^V$ ,  $-NR^VC(=O)R^V$ ,  
 15  $-C(=O)R^V$ ,  
 $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)OR^V$ ,  
 $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NHR^V$ ,  $-C(=O)NR^V_2$ ,  
 $-C(=O)$ -pirrolidino,  $-C(=O)$ -piperidino,  $-C(=O)$ -morfolino,  
 $-C(=O)$ -piperizino,  $-C(=O)$ -{N-(alquil  $C_{1-4}$ )-piperizino}-,  
 20  $-NHC(=O)NH_2$ ,  $-NHC(=O)NHR^V$ ,  $-NHC(=O)NR^V_2$ ,  
 $-NHC(=O)$ -pirrolidino,  $-NHC(=O)$ -piperidino,  $-NHC(=O)$ -morfolino,  
 $-NHC(=O)$ -piperizino,  $-NHC(=O)$ -{N-(alquil  $C_{1-4}$ )-piperizino}-,  
 $-S(=O)_2R^V$ ,  
 $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NHR^V$ ,  $-S(=O)_2NR^V_2$ , y  
 $=O$ ;  
 25 en el que cada  $-L^V$ - es independientemente alquileno  $C_{1-4}$  alifático saturado;  
 en el que cada  $-R^V$  es independientemente alquilo  $C_{1-6}$  alifático saturado, fenilo,  $-CH_2$ -fenilo, heteroarilo  $C_{5-6}$ , o  
 $-CH_2$ -heteroarilo  $C_{5-6}$ ;  
 en el que cada fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  
 $-R^{VV}$ ,  $-CF_3$ ,  $-OH$ ,  $-OR^{VV}$  o  $-OCF_3$ ;  
 30 en el que cada heteroarilo  $C_{5-6}$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre:  $-F$ ,  $-Cl$ ,  
 $-Br$ ,  $-I$ ,  $-R^{VV}$ ,  $-CF_3$ ,  $-OH$ ,  $-OR^{VV}$  o  $-OCF_3$ ;  
 en el que cada  $-R^{VV}$  es independientemente alquilo  $C_{1-4}$  alifático saturado;  
 y adicionalmente, dos grupos adyacentes  $-R^{X3}$  pueden formar juntos  $-OCH_2O-$ ,  $-OCH_2CH_2O-$ ,  $-CH_2OCH_2-$  o  $-OCH_2CH_2-$ ;  
 35 y adicionalmente, dos grupos adyacentes  $-R^{X3}$ , junto con los átomos en el anillo a los que están unidos,  
 pueden formar un anillo carbocíclico  $C_{5-7}$  o un anillo heterocíclico  $C_{5-7}$ .

(439) Un compuesto de acuerdo con (438), en el que cada  $-R^{X3}$ , si está presente, se selecciona independientemente entre:

- $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  
 $-R^V$ ,  
 $-CH=CH_2$ ,  $-C\equiv CH$ , ciclopropilo,  
 $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  
 45  $-CN$ ,  
 $-NO_2$ ,  
 $-OH$ ,  $-OR^V$ ,  
 $-L^V-OH$ ,  $-L^V-OR^V$ ,  
 $-O-L^V-OH$ ,  $-O-L^V-OR^V$ ,  
 50  $-NH_2$ ,  $-NHR^V$ ,  $-NR^V_2$ ,  
 pirrolidino, piperidino, morfolino,  
 piperizino, N-(alquil  $C_{1-4}$ )-piperizino,  
 $-L^V-NH_2$ ,  $-L^V-NHR^V$ ,  $-L^V-NR^V_2$ ,  
 $-L^V$ -pirrolidino,  $-L^V$ -piperidino,  $-L^V$ -morfolino,  
 55  $-L^V$ -piperizino,  $-L^V$ -{N-(alquil  $C_{1-4}$ )-piperizino},  
 $-L^V$ -imidazol-2-ilo,  $-L^V$ -{N-(alquil  $C_{1-4}$ )-imidazol-2-ilo},  
 $-O-L^V-NH_2$ ,  $-O-L^V-NHR^V$ ,  $-O-L^V-NR^V_2$ ,  
 $-O-L^V$ -pirrolidino,  $-O-L^V$ -piperidino,  $-O-L^V$ -morfolino,  
 $-O-L^V$ -piperizino,  $-O-L^V$ -{N-(alquil  $C_{1-4}$ )-piperizino},  
 60  $-O-L^V$ -imidazol-2-ilo,  $-O-L^V$ -{N-(alquil  $C_{1-4}$ )-imidazol-2-ilo},  
 $-NHC(=O)R^V$ ,  $-NR^VC(=O)R^V$ ,  
 $-C(=O)R^V$ ,  
 $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)OR^V$ ,  
 $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NHR^V$ ,  $-C(=O)NR^V_2$ ,  
 65  $-C(=O)$ -pirrolidino,  $-C(=O)$ -piperidino,  $-C(=O)$ -morfolino,  
 $-C(=O)$ -piperizino,  $-C(=O)$ -{N-(alquil  $C_{1-4}$ )-piperizino}-,

5  
 -NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)NHR<sup>V</sup>, -NHC(=O)NR<sup>V</sup><sub>2</sub>,  
 -NHC(=O)-pirrolidino, -NHC(=O)-piperidino, -NHC(=O)-morfolino,  
 -NHC(=O)-piperizino, -NHC(=O)-{N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-piperizino}-,  
 -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>V</sup>,  
 -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>V</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>V</sup><sub>2</sub>, y  
 =O;  
 y adicionalmente, dos grupos adyacentes -R<sup>X3</sup> pueden formar juntos -OCH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>- o -  
 OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

10 (440) Un compuesto de acuerdo con (438), en el que cada -R<sup>X3</sup>, si está presente, se selecciona independientemente entre:

15  
 -F, -Cl, -Br, -I,  
 -R<sup>V</sup>,  
 -OH, -OR<sup>V</sup>,  
 -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>V</sup>, -NR<sup>V</sup><sub>2</sub>,  
 pirrolidino, piperidino, morfolino,  
 piperizino, y N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-piperizino.

20 (441) Un compuesto de acuerdo con (438), en el que cada -R<sup>X3</sup>, si está presente, se selecciona independientemente entre:

25  
 -F, -Cl, -Br, -I,  
 -R<sup>V</sup>,  
 -OH, -OR<sup>V</sup>,  
 -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>V</sup> y -NR<sup>V</sup><sub>2</sub>.

30 (442) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (438) a (441), en el que cada -L<sup>V</sup>, si está presente, es independientemente -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

(443) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (438) a (441), en el que cada -L<sup>V</sup>, si está presente, es independientemente alquileo C<sub>2-4</sub> alifático saturado.

35 (444) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (438) a (441), en el que cada -L<sup>V</sup>, si está presente, es independientemente -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

(445) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (438) a (444), en el que cada -R<sup>V</sup>, si está presente, es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> alifático saturado.

40 (446) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (438) a (444), en el que cada -R<sup>V</sup>, si está presente, es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado.

#### Peso molecular

45 (447) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (446), en el que el compuesto tiene un peso molecular de 258 a 1200.

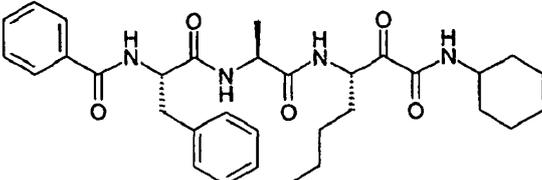
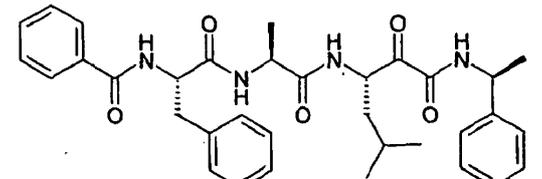
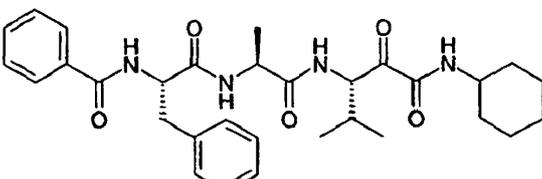
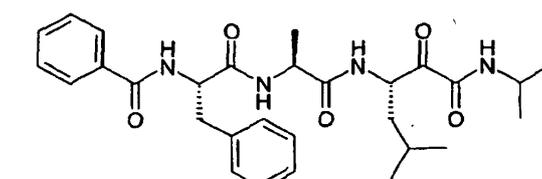
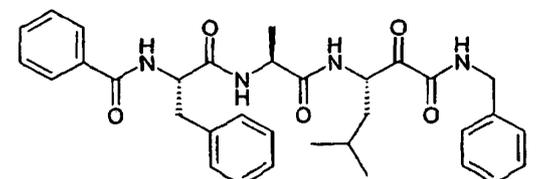
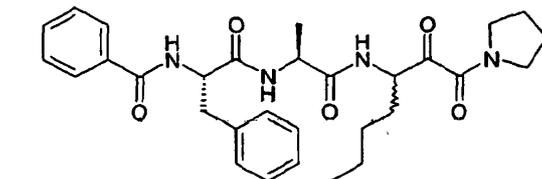
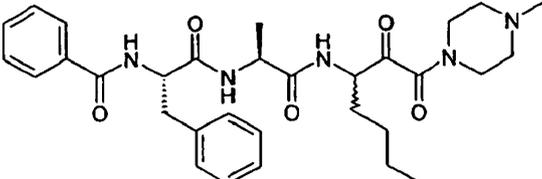
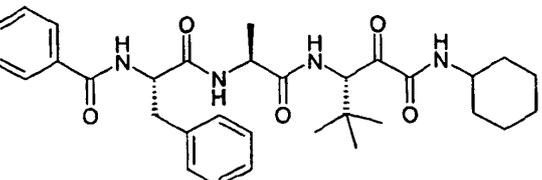
50 (448) Un compuesto de acuerdo con (447), en el que la parte inferior del intervalo es 275, 300, 325, 350, 375, 400 o 500.

(449) Un compuesto de acuerdo con (447) o (448), en el que la parte superior del intervalo es 1100, 1000, 900, 800, 700 o 600.

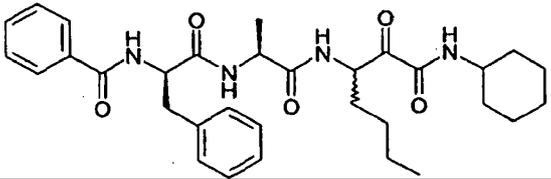
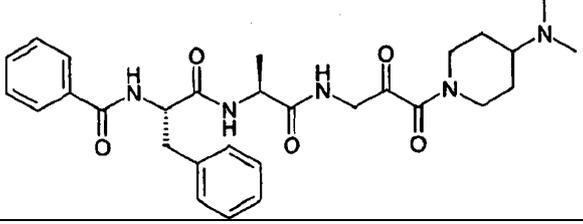
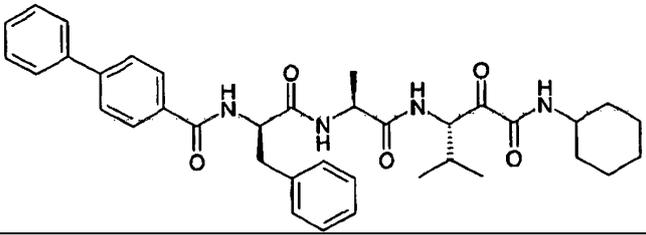
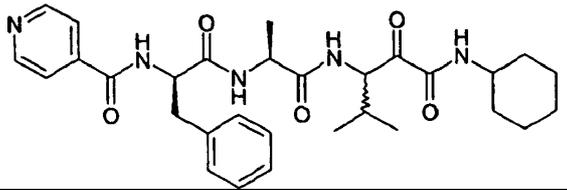
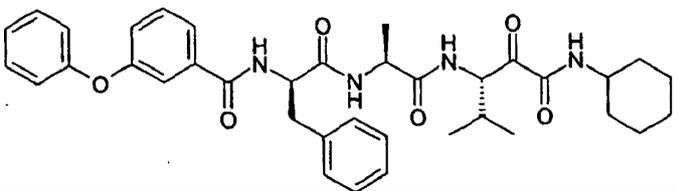
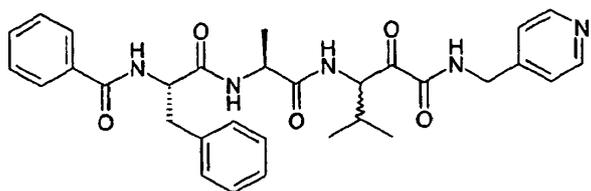
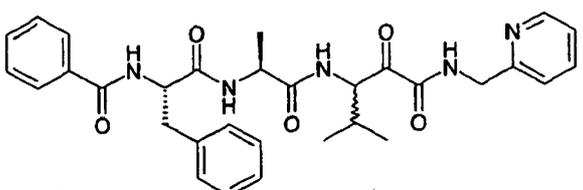
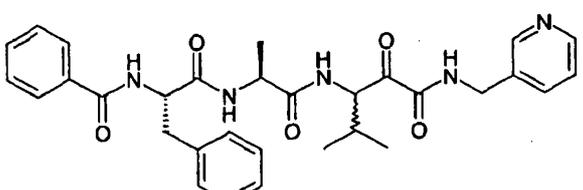
55 (450) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (446), en el que el compuesto tiene un peso molecular del intervalo de 500 a 800.

#### Compuestos específicos

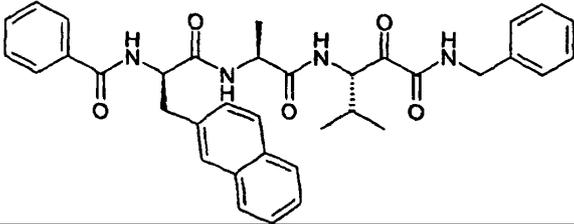
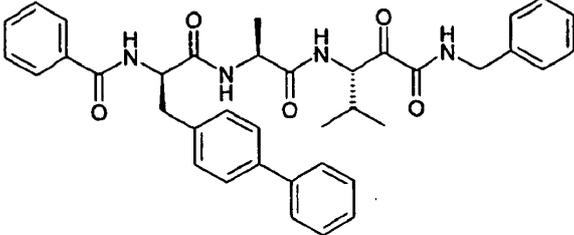
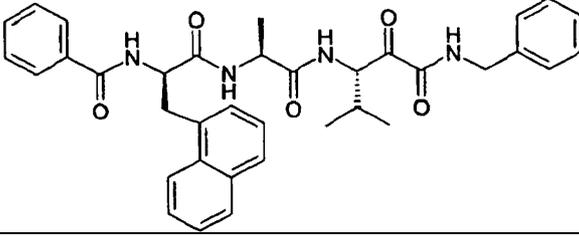
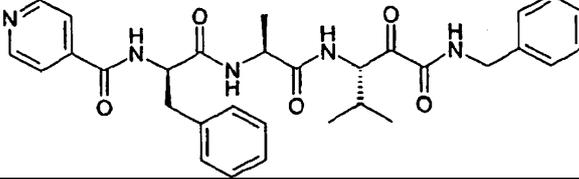
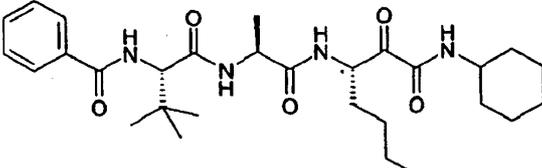
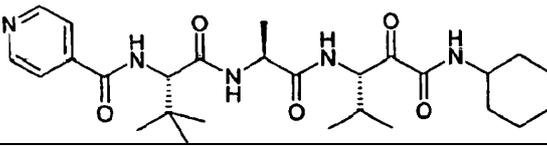
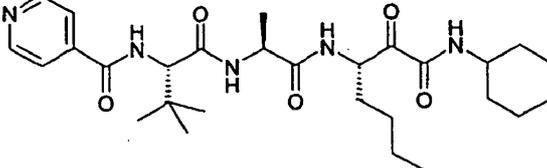
60 (451) Un compuesto de acuerdo con (1), seleccionado entre los compuestos de la siguiente fórmula y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:

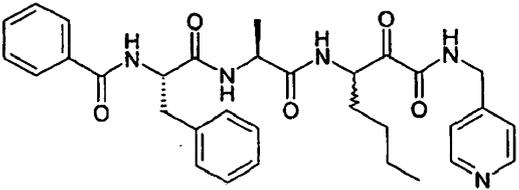
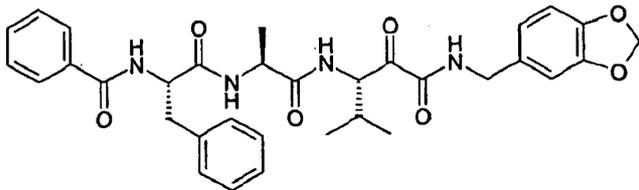
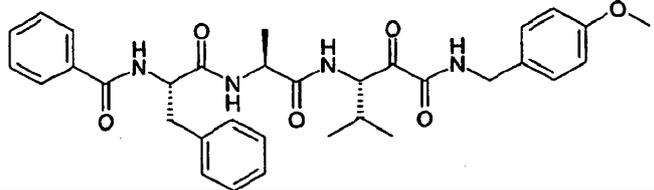
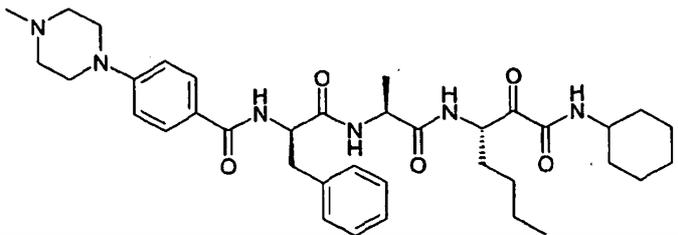
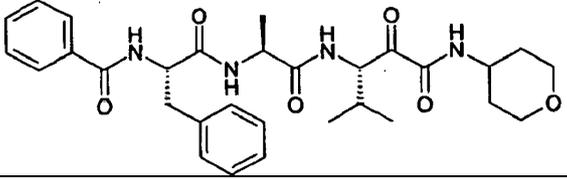
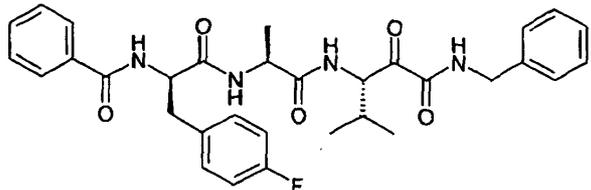
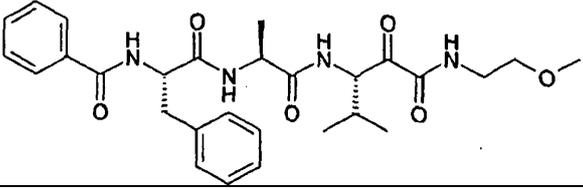
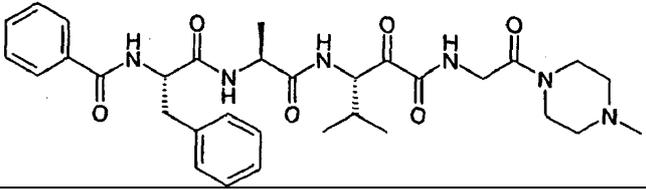
Código	Estructura
PVA-001	
PVA-002	
PVA-003	
PVA-004	
PVA-005	
PVA-006	
PVA-007	
PVA-008	

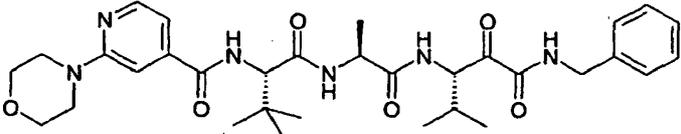
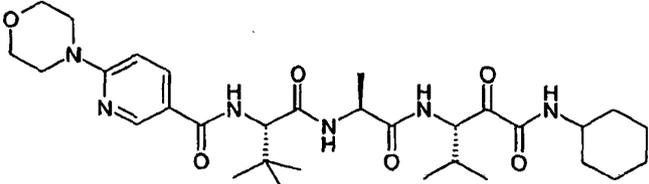
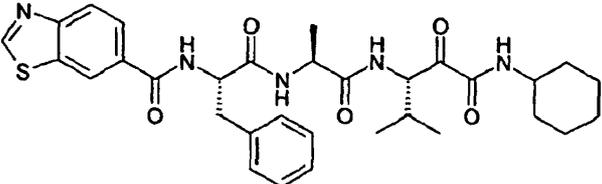
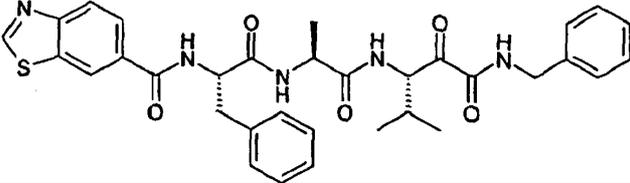
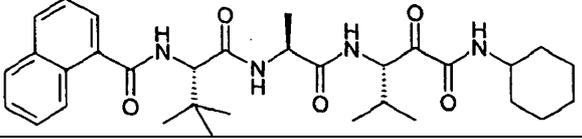
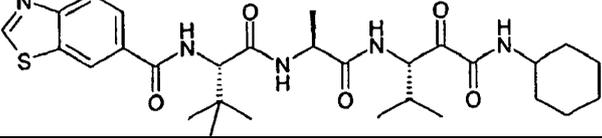
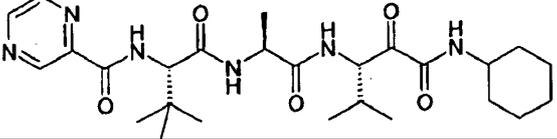
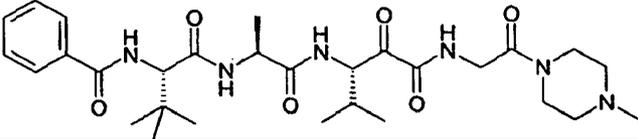
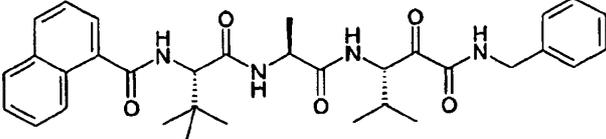
PVA-009	<chem>CC(C)C(=O)N[C@@H](Cc1ccccc1)C(=O)N[C@@H](Cc2ccccc2)C(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)C(=O)N</chem>
PVA-010	<chem>CC(C)C(=O)N[C@@H](Cc1ccccc1)C(=O)N[C@@H](Cc2ccccc2)C(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)C(=O)N</chem>
PVA-011	<chem>CC(C)C(=O)N[C@@H](Cc1ccccc1)C(=O)N[C@@H](Cc2ccccc2)C(=O)N[C@@H](Cc3ccc(F)cc3)C(=O)N</chem>
PVA-012	<chem>CC(C)C(=O)N[C@@H](Cc1ccccc1)C(=O)N[C@@H](Cc2ccccc2)C(=O)N[C@@H](Cc3ccc(OC)cc3)C(=O)N</chem>
PVA-013	<chem>CC(C)C(=O)N[C@@H](Cc1ccccc1)C(=O)N[C@@H](Cc2ccccc2)C(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3Cl)C(=O)N</chem>
PVA-014	<chem>CC(C)C(=O)N[C@@H](Cc1ccccc1)C(=O)N[C@@H](Cc2ccccc2)C(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)C(=O)N</chem>
PVA-015	<chem>CC(C)C(=O)N[C@@H](Cc1ccccc1)C(=O)N[C@@H](Cc2ccccc2)C(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)C(=O)N</chem>
PVA-016	<chem>CC(C)C(=O)N[C@@H](Cc1ccccc1)C(=O)N[C@@H](Cc2ccccc2)C(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)C(=O)N</chem>

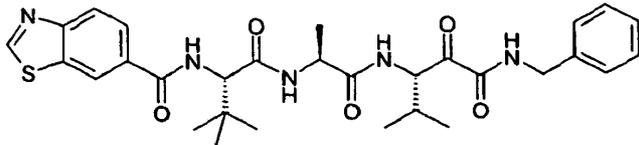
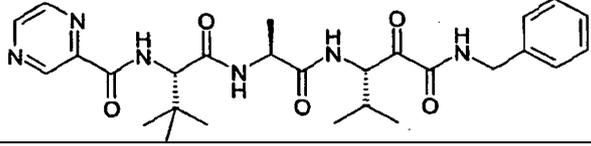
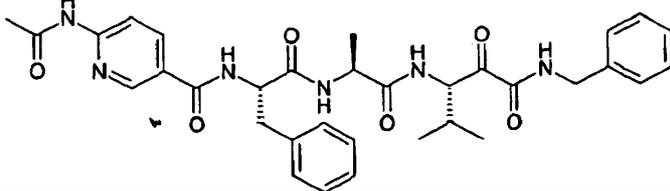
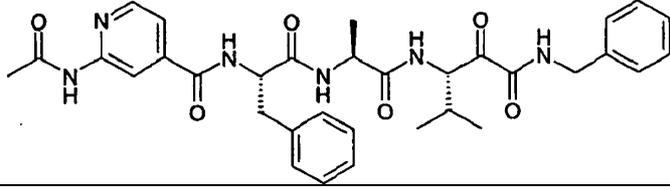
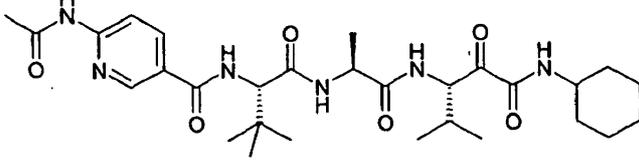
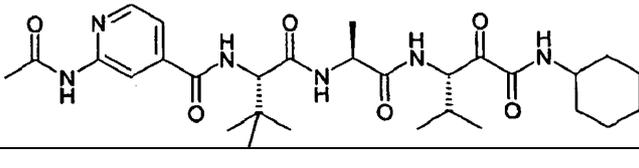
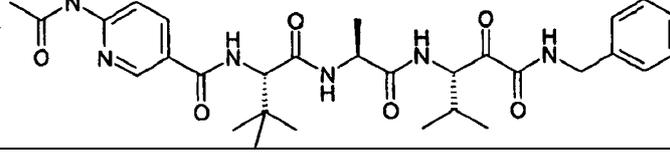
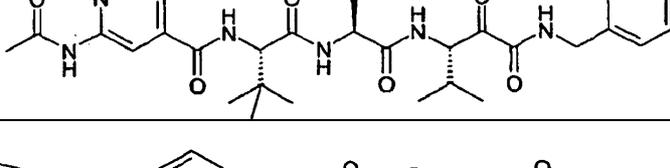
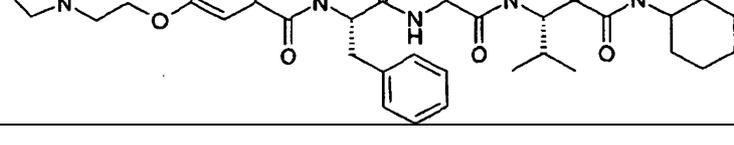
PVA-017	 <chem>CCCCC[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](Cc1ccccc1)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)Nc2ccccc2</chem>
PVA-018	 <chem>CN(C)C1CCN(CC1)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](Cc2ccccc2)C(=O)Nc3ccccc3</chem>
PVA-019	 <chem>CC(C)[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](Cc1ccccc1)C(=O)N[C@@H](Cc2ccc(cc2)C3=CC=CC=C3)C(=O)Nc4ccccc4</chem>
PVA-020	 <chem>CC(C)[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](Cc1ccccc1)C(=O)N[C@@H](Cc2ccc(cc2)C3=CC=NC=C3)C(=O)Nc4ccccc4</chem>
PVA-021	 <chem>CC(C)[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](Cc1ccccc1)C(=O)N[C@@H](Cc2ccc(cc2)Oc3ccccc3)C(=O)Nc4ccccc4</chem>
PVA-022	 <chem>CC(C)[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](Cc1ccccc1)C(=O)N[C@@H](Cc2ccccc2)C(=O)NCC3=CC=NC=C3</chem>
PVA-023	 <chem>CC(C)[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](Cc1ccccc1)C(=O)N[C@@H](Cc2ccccc2)C(=O)NCC3=CC=NC=C3</chem>
PVA-024	 <chem>CC(C)[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](Cc1ccccc1)C(=O)N[C@@H](Cc2ccccc2)C(=O)NCC3=CC=NC=C3</chem>

PVA-025	<p>Chemical structure of PVA-025: A peptide chain consisting of a benzamide group, a piperidine ring, and a piperazine ring. The structure is shown with stereochemistry: the first chiral center has a benzamide group (Ph-C(=O)-NH-) and a piperidine ring (6-membered ring with one nitrogen atom). The second chiral center has a methyl group (Me) and a piperazine ring (6-membered ring with two nitrogen atoms).</p>
PVA-026	<p>Chemical structure of PVA-026: A peptide chain consisting of a benzamide group, a tert-butyl group, and a cyclohexane ring. The structure is shown with stereochemistry: the first chiral center has a benzamide group (Ph-C(=O)-NH-) and a tert-butyl group (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). The second chiral center has a methyl group (Me) and a cyclohexane ring (6-membered ring).</p>
PVA-027	<p>Chemical structure of PVA-027: A peptide chain consisting of a benzamide group, a 4-fluorophenyl group, and a cyclohexane ring. The structure is shown with stereochemistry: the first chiral center has a benzamide group (Ph-C(=O)-NH-) and a 4-fluorophenyl group (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-F). The second chiral center has a methyl group (Me) and a cyclohexane ring (6-membered ring).</p>
PVA-028	<p>Chemical structure of PVA-028: A peptide chain consisting of a benzamide group, a 2,6-difluorophenyl group, and a cyclohexane ring. The structure is shown with stereochemistry: the first chiral center has a benzamide group (Ph-C(=O)-NH-) and a 2,6-difluorophenyl group (C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(F)<sub>2</sub>). The second chiral center has a methyl group (Me) and a cyclohexane ring (6-membered ring).</p>
PVA-029	<p>Chemical structure of PVA-029: A peptide chain consisting of a benzamide group, an indole ring, and a cyclohexane ring. The structure is shown with stereochemistry: the first chiral center has a benzamide group (Ph-C(=O)-NH-) and an indole ring (fused bicyclic system). The second chiral center has a methyl group (Me) and a cyclohexane ring (6-membered ring).</p>
PVA-030	<p>Chemical structure of PVA-030: A peptide chain consisting of a benzamide group, a piperidine ring, and a 2-fluorophenyl group. The structure is shown with stereochemistry: the first chiral center has a benzamide group (Ph-C(=O)-NH-) and a piperidine ring (6-membered ring with one nitrogen atom). The second chiral center has a methyl group (Me) and a 2-fluorophenyl group (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-F).</p>
PVA-031	<p>Chemical structure of PVA-031: A peptide chain consisting of a benzamide group, a piperidine ring, and a 4-fluorophenyl group. The structure is shown with stereochemistry: the first chiral center has a benzamide group (Ph-C(=O)-NH-) and a piperidine ring (6-membered ring with one nitrogen atom). The second chiral center has a methyl group (Me) and a 4-fluorophenyl group (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-F).</p>

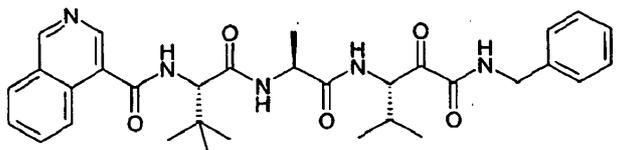
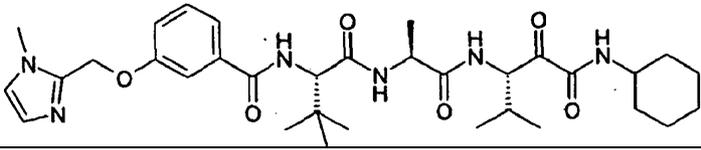
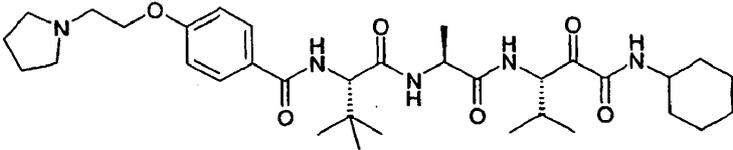
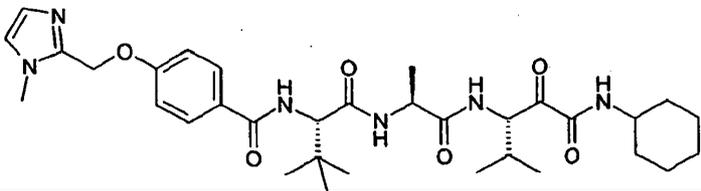
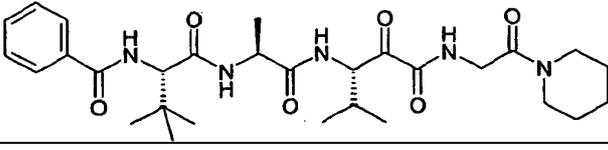
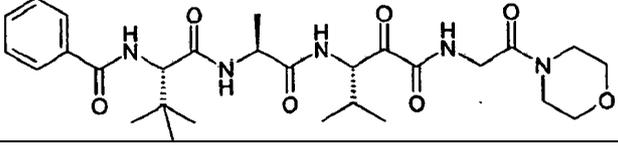
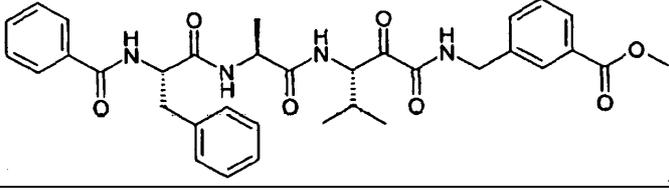
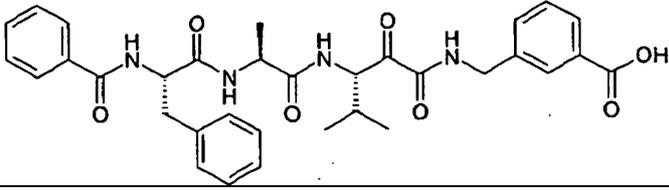
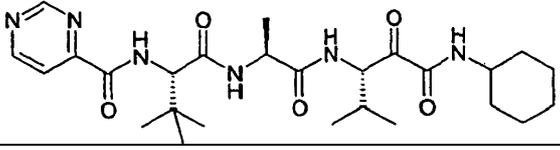
PVA-032	
PVA-033	
PVA-034	
PVA-035	
PVA-036	
PVA-037	
PVA-038	
PVA-039	

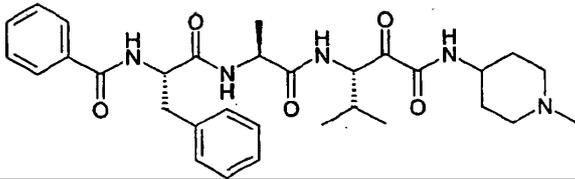
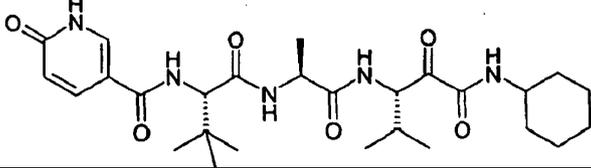
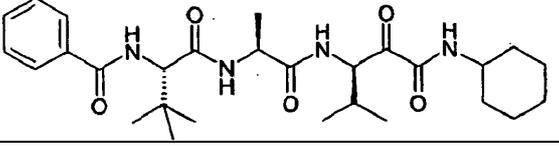
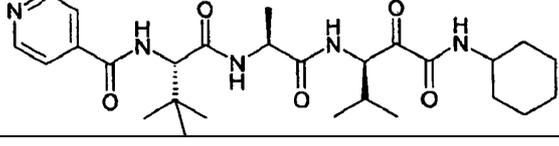
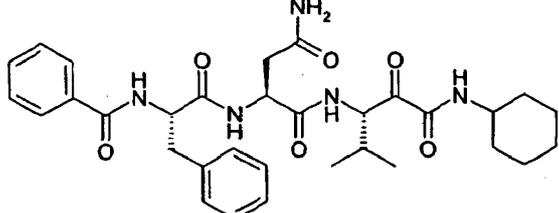
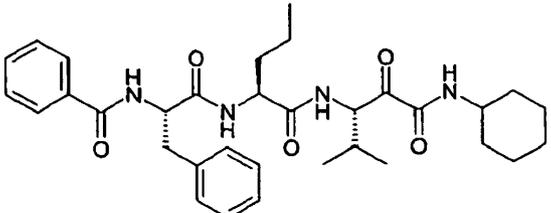
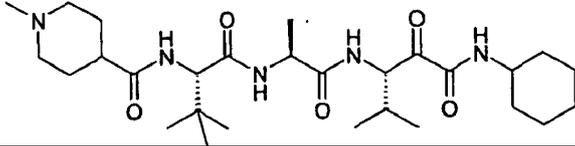
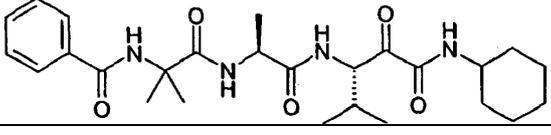
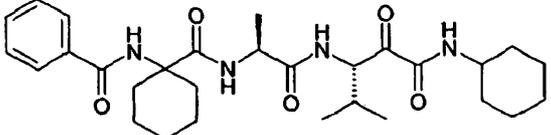
PVA-040	
PVA-041	
PVA-042	
PVA-043	
PVA-044	
PVA-045	
PVA-046	
PVA-047	

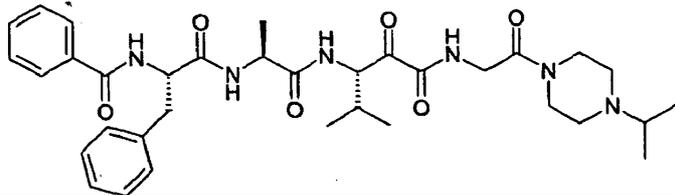
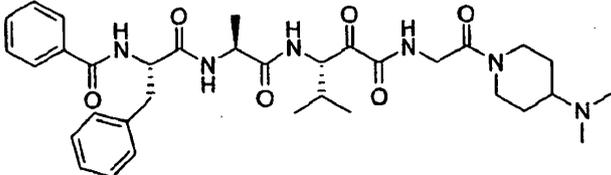
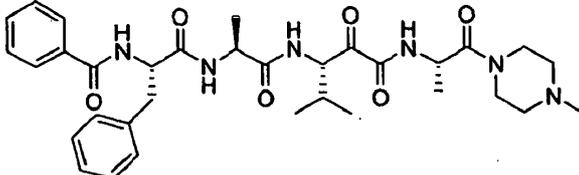
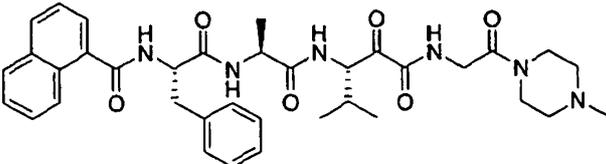
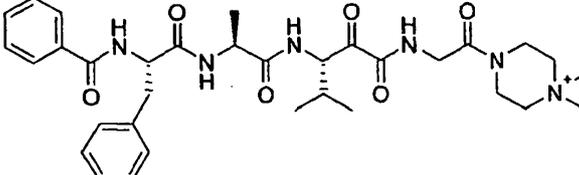
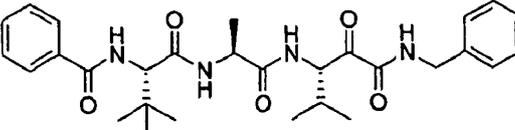
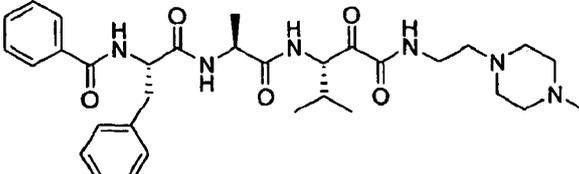
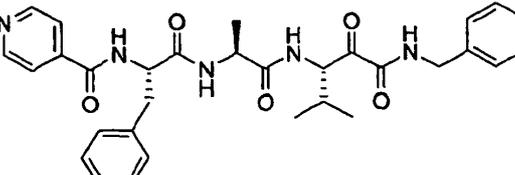
PVA-048	
PVA-049	
PVA-050	
PVA-051	
PVA-052	
PVA-053	
PVA-054	
PVA-055	
PVA-056	

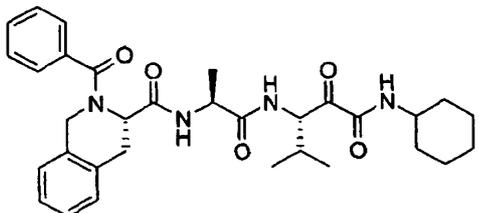
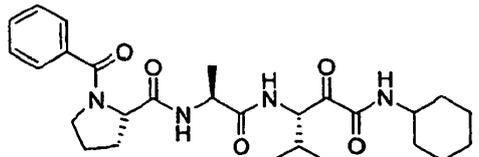
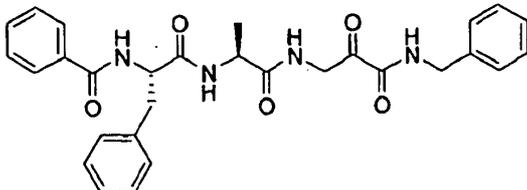
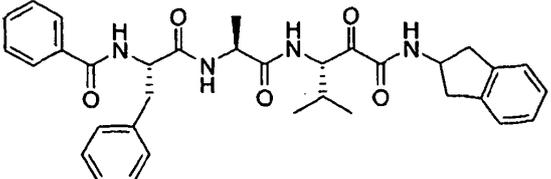
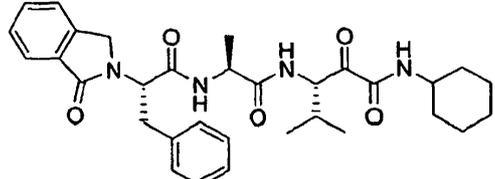
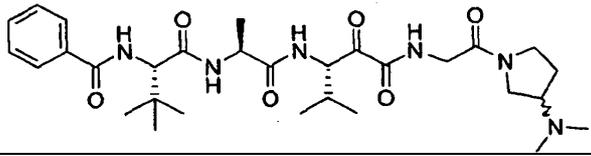
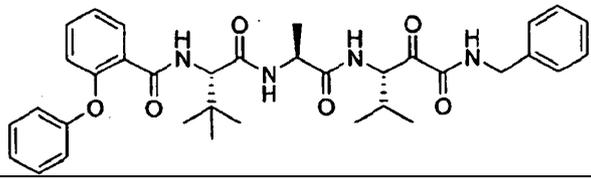
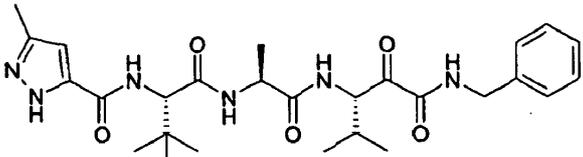
PVA-057	
PVA-058	
PVA-059	
PVA-060	
PVA-061	
PVA-062	
PVA-063	
PVA-064	
PVA-065	

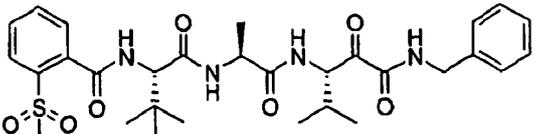
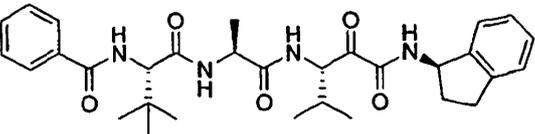
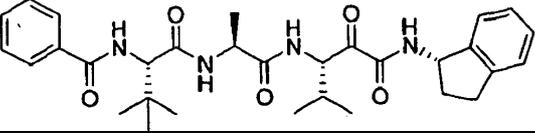
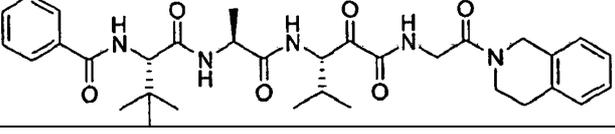
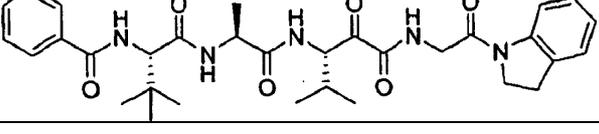
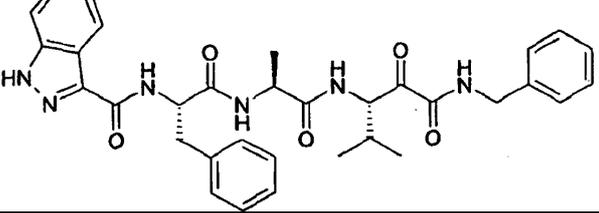
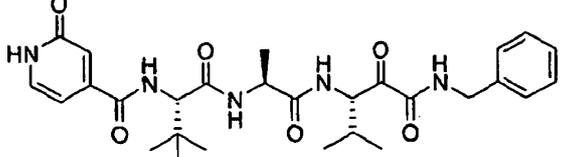
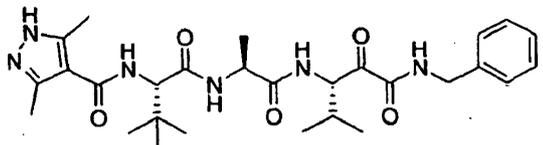
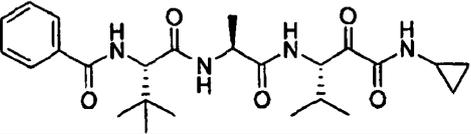
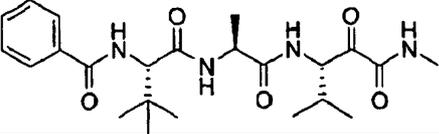
PVA-066	
PVA-067	
PVA-068	
PVA-069	
PVA-070	
PVA-071	
PVA-072	
PVA-073	

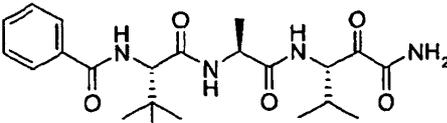
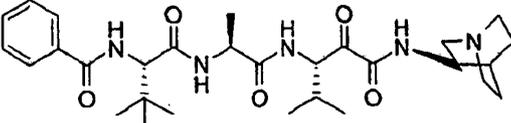
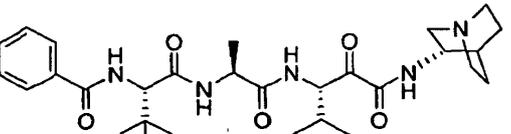
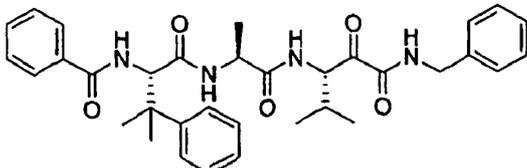
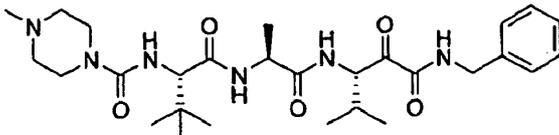
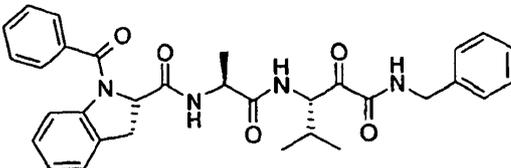
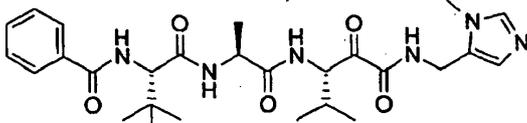
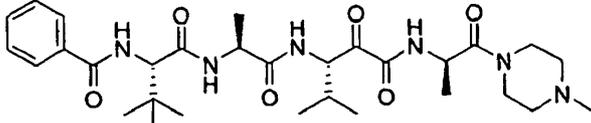
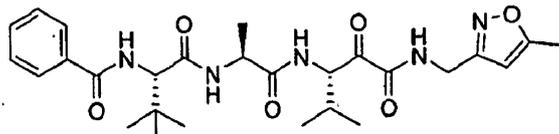
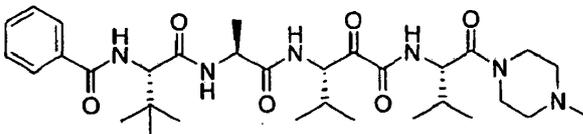
PVA-074	
PVA-075	
PVA-076	
PVA-077	
PVA-078	
PVA-079	
PVA-080	
PVA-081	
PVA-082	

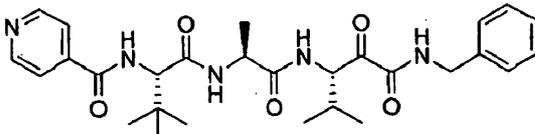
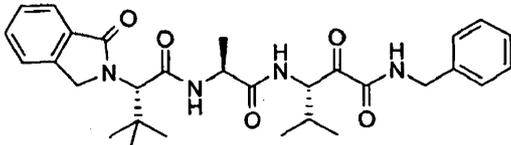
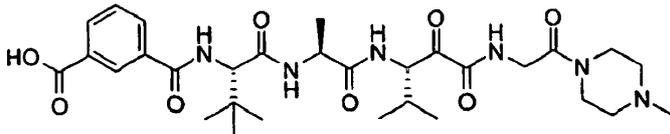
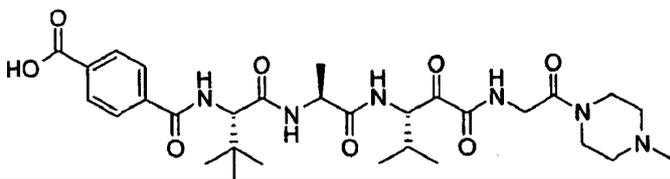
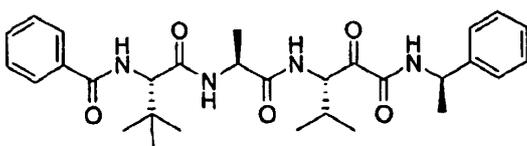
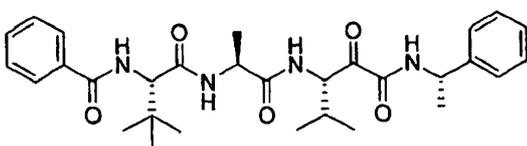
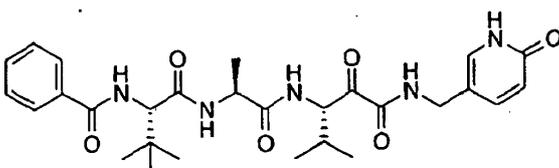
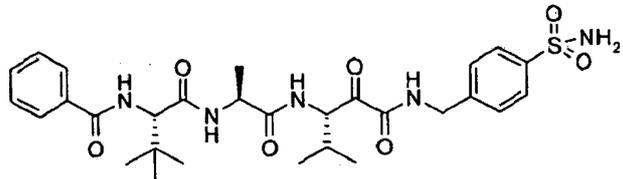
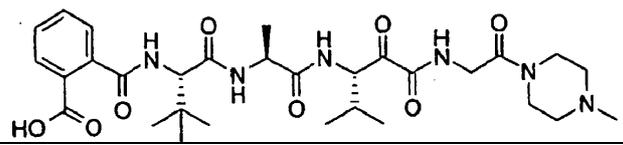
PVA-083	
PVA-084	
PVA-085	
PVA-086	
PVA-087	
PVA-088	
PVA-089	
PVA-090	
PVA-091	

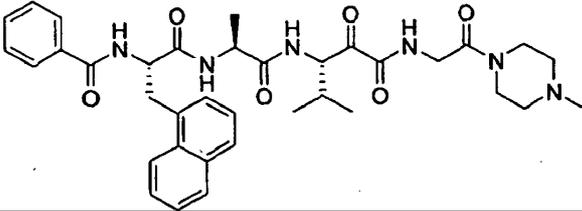
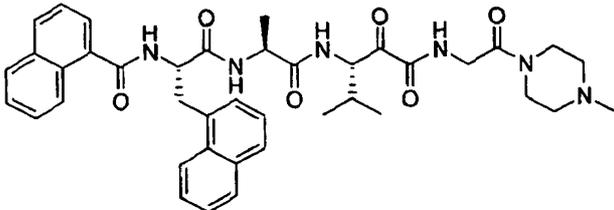
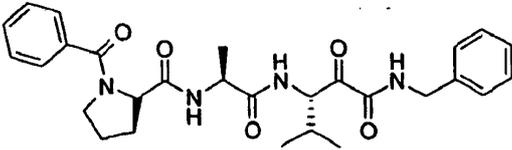
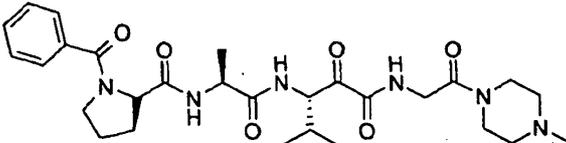
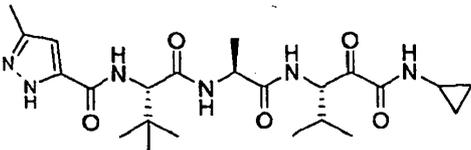
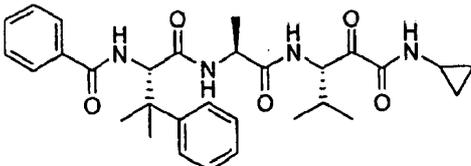
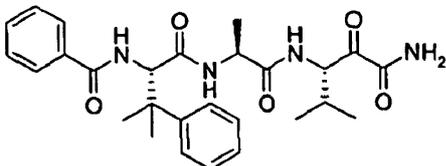
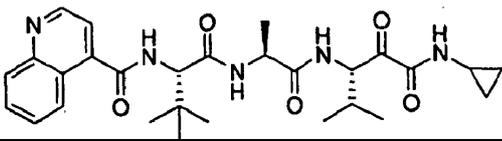
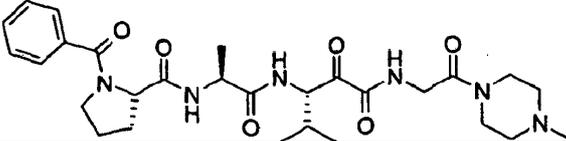
PVA-092	
PVA-093	
PVA-094	
PVA-095	
PVA-096	
PVA-097	
PVA-098	
PVA-099	

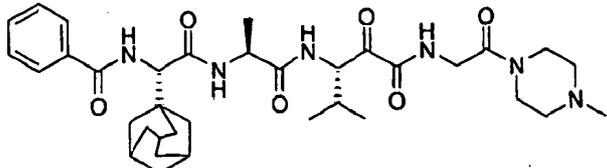
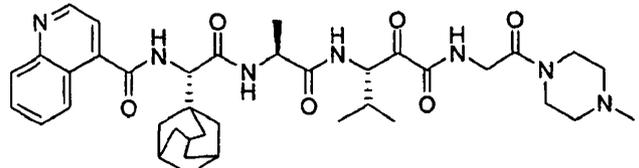
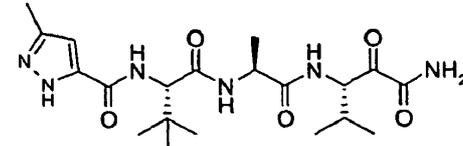
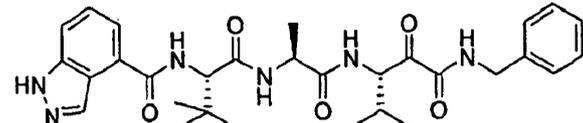
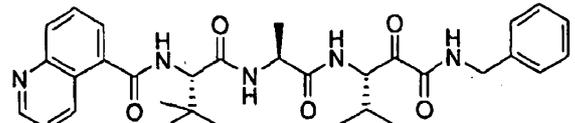
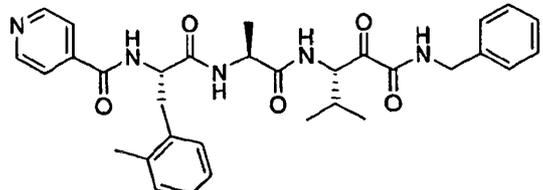
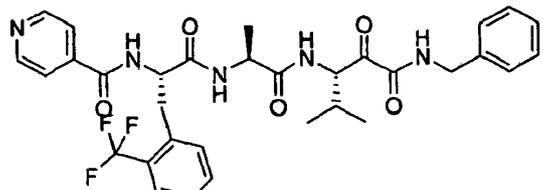
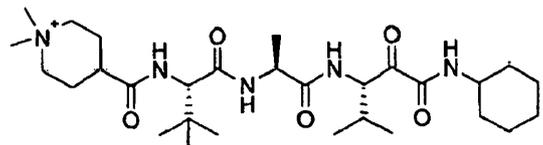
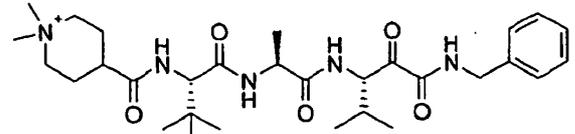
PVA-100	
PVA-101	
PVA-102	
PVA-103	
PVA-104	
PVA-105	
PVA-106	
PVA-107	

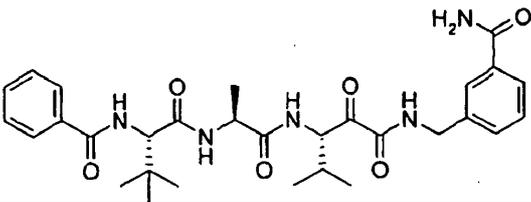
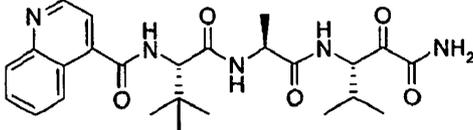
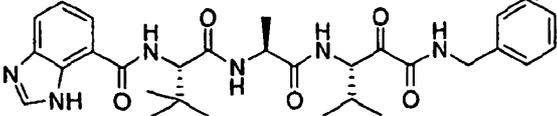
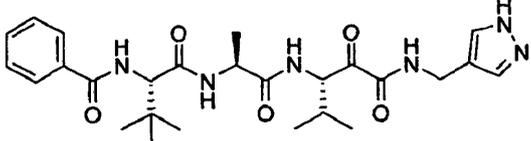
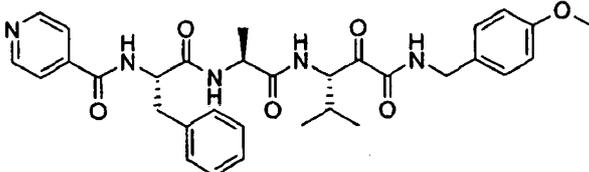
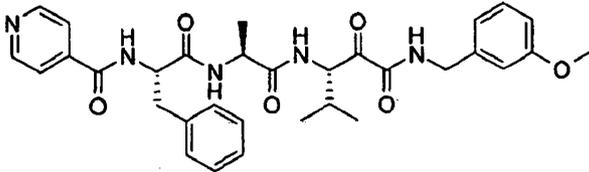
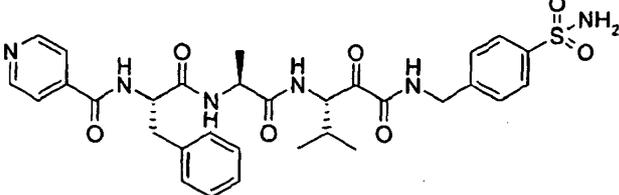
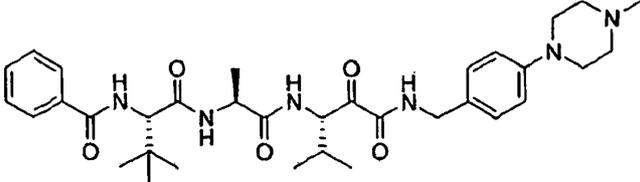
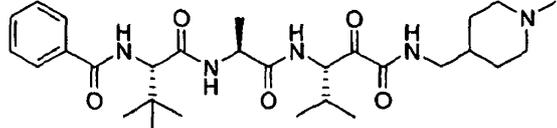
PVA-108	
PVA-109	
PVA-110	
PVA-111	
PVA-112	
PVA-113	
PVA-114	
PVA-115	
PVA-116	
PVA-117	

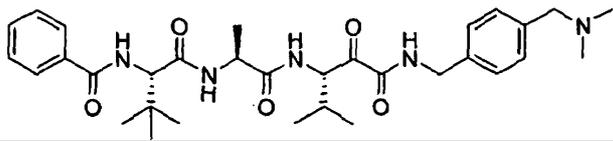
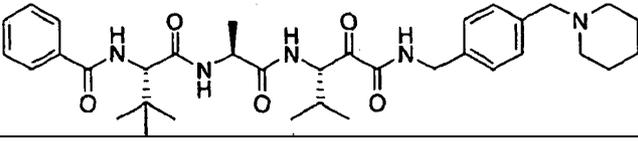
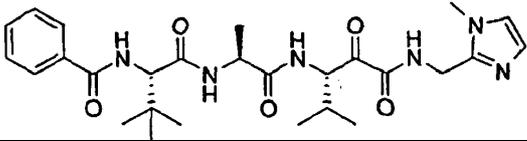
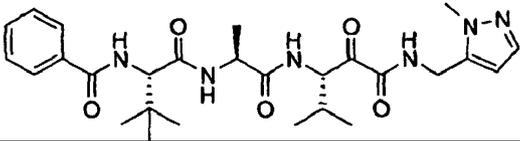
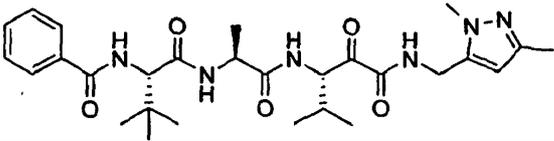
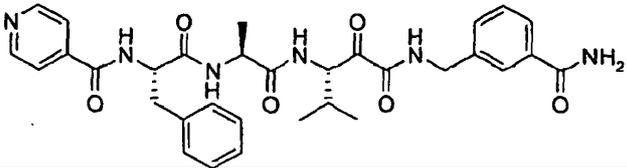
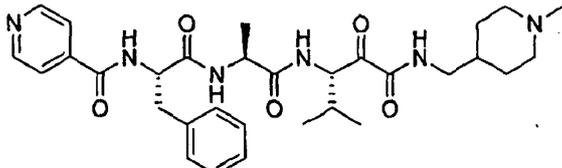
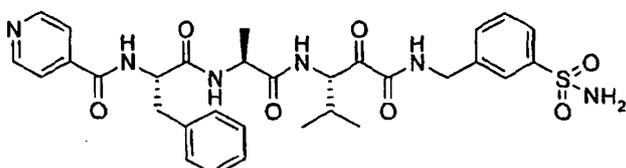
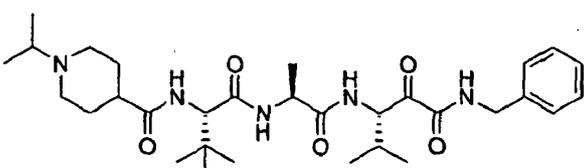
PVA-118	
PVA-119	
PVA-120	
PVA-121	
PVA-122	
PVA-123	
PVA-124	
PVA-125	
PVA-126	
PVA-127	

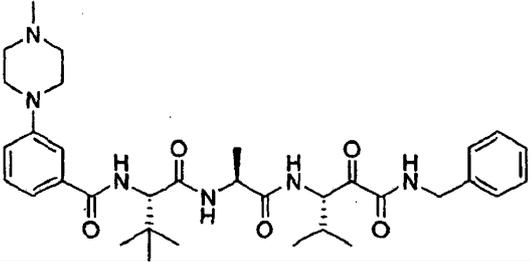
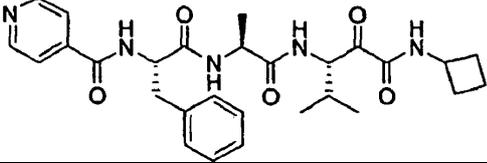
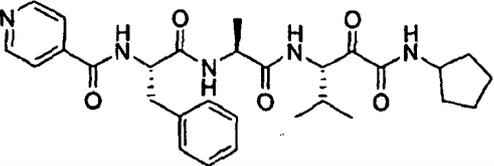
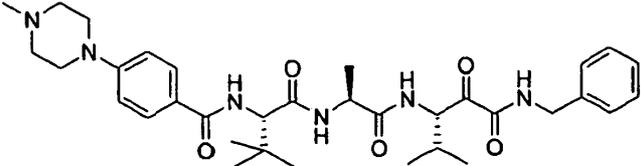
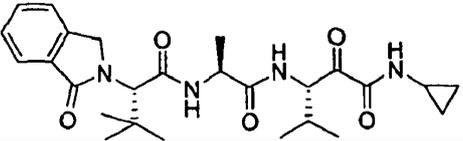
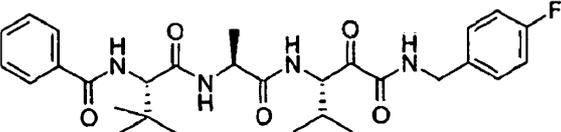
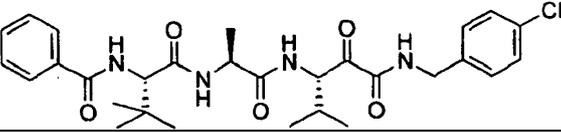
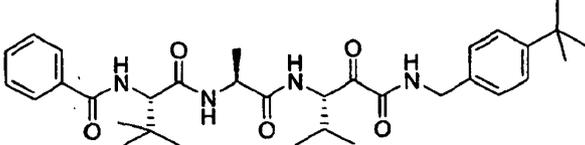
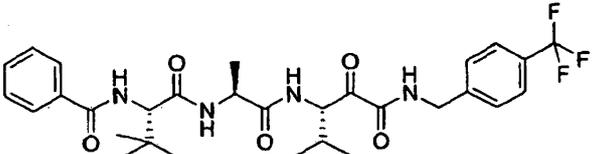
PVA-128	
PVA-129	
PVA-130	
PVA-131	
PVA-132	
PVA-133	
PVA-134	
PVA-135	
PVA-136	

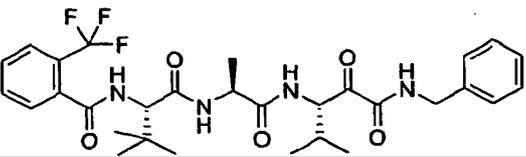
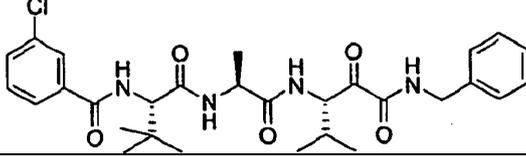
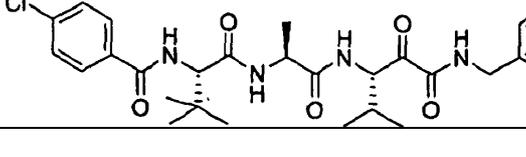
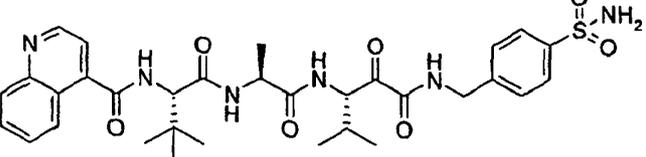
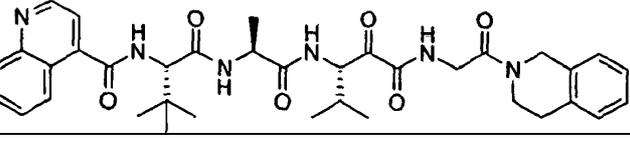
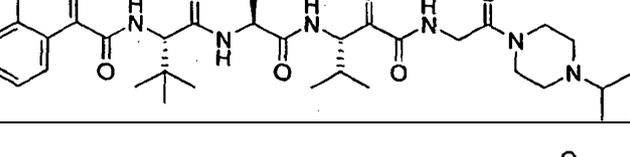
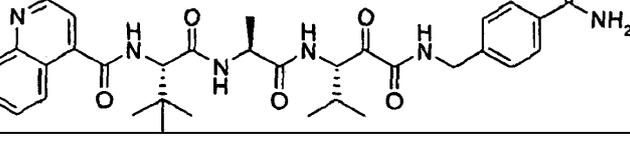
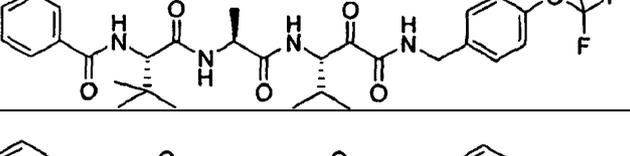
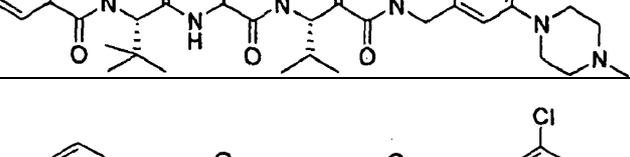
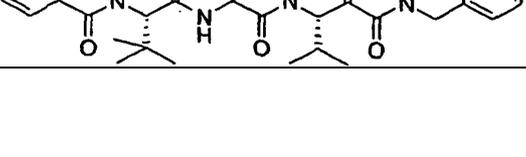
PVA-137	
PVA-138	
PVA-139	
PVA-140	
PVA-141	
PVA-142	
PVA-143	
PVA-144	
PVA-145	

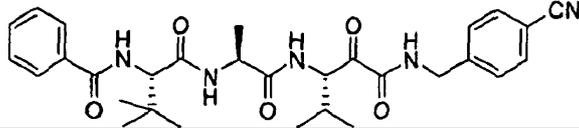
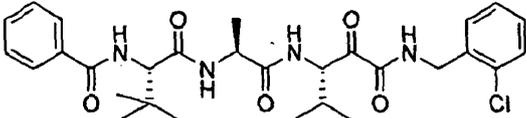
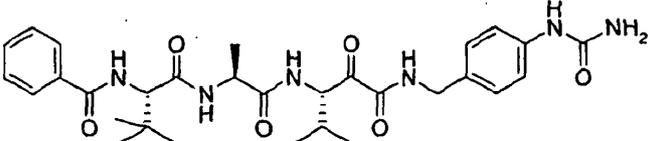
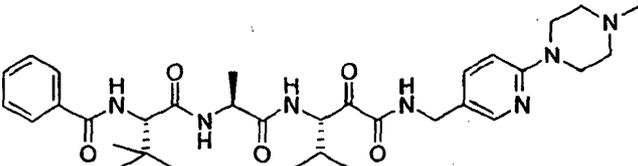
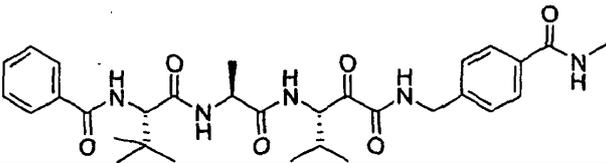
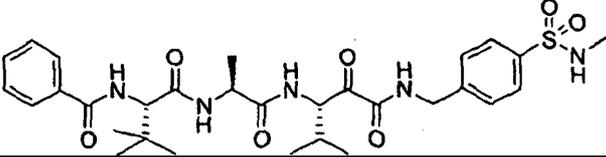
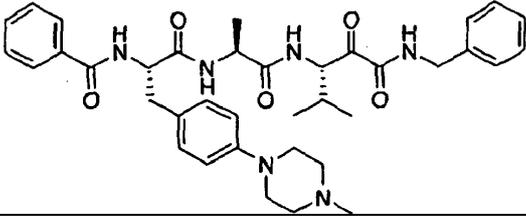
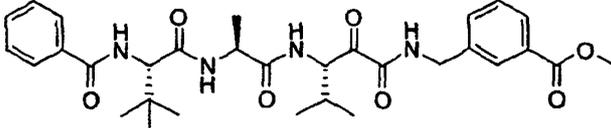
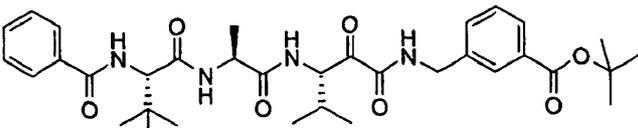
PVA-146	
PVA-147	
PVA-148	
PVA-149	
PVA-150	
PVA-151	
PVA-152	
PVA-153	
PVA-154	

PVA-155	
PVA-156	
PVA-157	
PVA-158	
PVA-159	
PVA-160	
PVA-161	
PVA-162	
PVA-163	

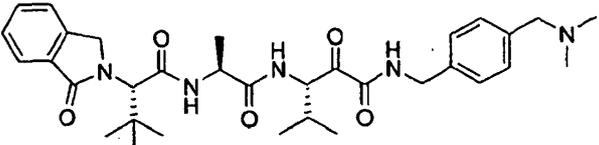
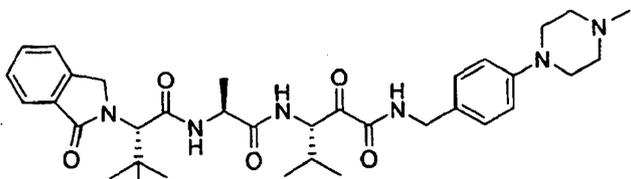
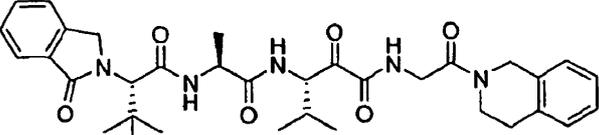
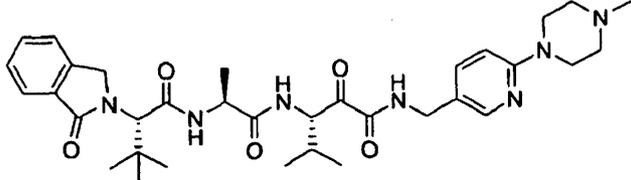
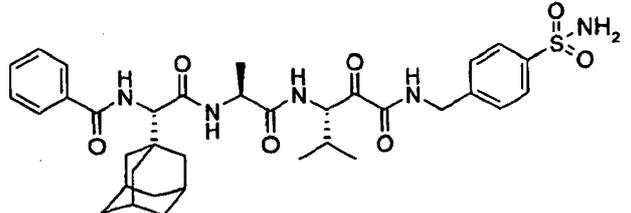
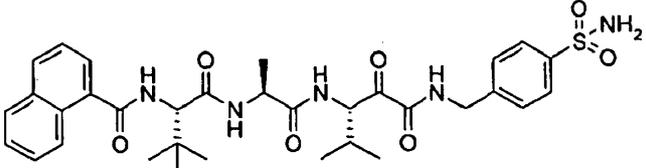
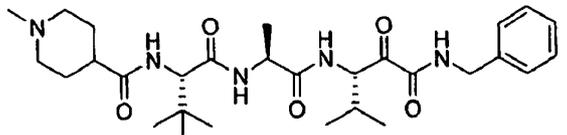
PVA-164	
PVA-165	
PVA-166	
PVA-167	
PVA-168	
PVA-169	
PVA-170	
PVA-171	
PVA-172	

PVA-173	
PVA-174	
PVA-175	
PVA-176	
PVA-177	
PVA-178	
PVA-179	
PVA-180	
PVA-181	

PVA-182	
PVA-183	
PVA-184	
PVA-185	
PVA-186	
PVA-187	
PVA-188	
PVA-189	
PVA-190	
PVA-191	

PVA-192	
PVA-193	
PVA-194	
PVA-195	
PVA-196	
PVA-197	
PVA-198	
PVA-199	
PVA-200	

PVA-201	<chem>CC(C)C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](CC1=CC=CC=C1)C(=O)N2CCN(CC2)c3ccccc3</chem>
PVA-202	<chem>CC(C)C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](Cc1ccc(N)cc1)C(=O)Nc2ccccc2</chem>
PVA-203	<chem>CC(C)C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C1CC1)C(=O)Nc2ccccc2</chem>
PVA-204	<chem>CC(C)C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](Cc1ccc(OC)cc1)C(=O)Nc2ccccc2</chem>
PVA-205	<chem>CC(C)C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](Cc1ccc(C)cc1)C(=O)Nc2ccccc2</chem>
PVA-206	<chem>CC(C)C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](Cc1ccc(S(=O)(=O)N)cc1)C(=O)N2C(=O)c3ccccc3N2</chem>
PVA-207	<chem>CC(C)C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](Cc1ccc(N)cc1)C(=O)N2C(=O)c3ccccc3N2</chem>
PVA-208	<chem>CC(C)C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](Cc1ccc(S(=O)(=O)N)cc1)C(=O)N2C(=O)c3ccccc3N2</chem>
PVA-209	<chem>CC(C)C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](Cc1ccc(NC)cc1)C(=O)N2C(=O)c3ccccc3N2</chem>

PVA-210	
PVA-211	
PVA-212	
PVA-213	
PVA-214	
PVA-215	
PVA-216	

### Combinaciones

5 Se apreciará que ciertas características descritas en el presente documento, que, con fines de claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización. Por el contrario, diversas características de la divulgación, que, con fines de brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse por separado o en una subcombinación adecuada. Todas las combinaciones de las realizaciones pertenecientes a los grupos químicos representados por las variables (por ejemplo,  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, -R^{1A}, -R^{2A}, -R^{3A}, -R^{4A}, -R^{5A}, -R^{6A}, -R^{7A}, -R^{7B}, -R^{7B1}, -R^{7B2}, -R^{7BB}, -R^{7BB1}, -R^{7BB2}, -R^{7BB3}, -R^{7BB4}, -R^{8A}, -R^{9A}, -R^{10A}, -R^{10B}, -R^{10C}, -R^{10D}, -R^{11A}, -R^{11B}, -R^{Z1}, -R^{Z2}, -R^{Z3}, -R^{Z3A}, -R^{Z3B}, -R^{Z4}, -R^{Z5}, -L^Z, -R^{J1}, -R^{J2}, -R^{J3}, -R^{J4}, R^{12A}, -R^{X1}, -R^{X2}, -R^{X3}$ , etc.) se incluyen específicamente por la presente divulgación y se desvelan en el presente documento como si cada una y todas las combinaciones se desvelaran individual y explícitamente, en la medida en que dichas combinaciones incluyen compuestos que sean compuestos estables (es decir, compuestos que puedan aislarse, caracterizarse y ensayarse para evaluar su

10

actividad biológica). Además, las subcombinaciones de los grupos químicos enumerados en las realizaciones que describen dichas variables también se incluyen específicamente por la presente divulgación y se desvelan en el presente documento como si cada una y tal subcombinación de grupos químicos se desvelara individual y explícitamente en el presente documento.

5

#### Formas sustancialmente purificadas

También se describen en el presente documento compuestos PVA, como se describe en el presente documento, en forma sustancialmente purificada y/o en una forma libre de contaminantes.

10

En una realización, la forma sustancialmente purificada es al menos el 50 % en peso, por ejemplo, al menos el 60 % en peso, por ejemplo, al menos el 70 % en peso, por ejemplo, al menos el 80 % en peso, por ejemplo, al menos el 90 % en peso, por ejemplo, al menos el 95 % en peso, por ejemplo, al menos el 97 % en peso, por ejemplo, al menos el 98 % en peso, por ejemplo, al menos el 99 % en peso.

15

A menos que se especifique, la forma sustancialmente purificada se refiere al compuesto en cualquier forma estereoisomérica o enantiomérica. Por ejemplo, en una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a una mezcla de estereoisómeros, es decir, purificada con respecto a otros compuestos. En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a un estereoisómero, por ejemplo, un estereoisómero ópticamente puro. En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a una mezcla de enantiómeros. En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a una mezcla equimolar de enantiómeros (es decir, una mezcla racémica, un racemato). En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a un enantiómero, por ejemplo, un enantiómero ópticamente puro.

20

25

En una realización, los contaminantes representan no más del 50 % en peso, por ejemplo, no más del 40 % en peso, por ejemplo, no más del 30 % en peso, por ejemplo, no más del 20 % en peso, por ejemplo, no más del 10 % en peso, por ejemplo, no más del 5 % en peso, por ejemplo, no más del 3 % en peso, por ejemplo, no más del 2 % en peso, por ejemplo, no más del 1 % en peso.

30

A menos que se especifique, los contaminantes se refieren a otros compuestos, es decir, distintos de estereoisómeros o enantiómeros. En una realización, los contaminantes se refieren a otros compuestos y otros estereoisómeros. En una realización, los contaminantes se refieren a otros compuestos y otro enantiómero.

35

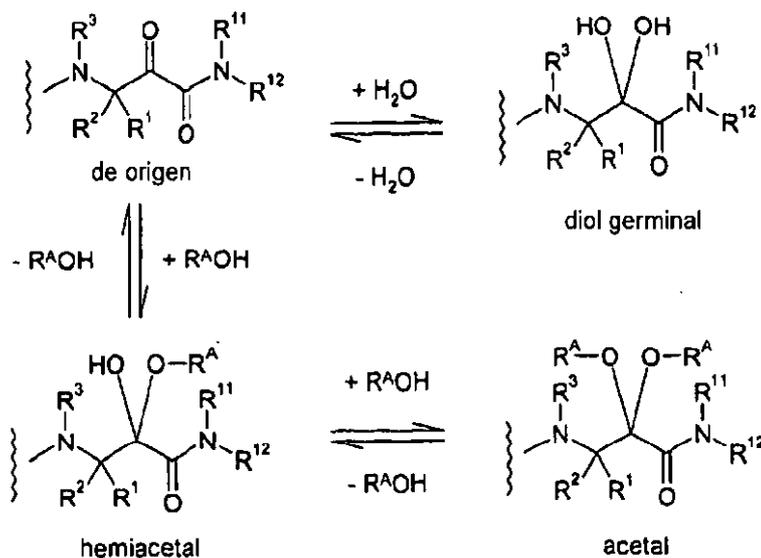
En una realización, la forma sustancialmente purificada es al menos el 60 % ópticamente pura (es decir, el 60 % del compuesto, en una base molar, es el estereoisómero o enantiómero deseado, y el 40 % es el estereoisómero o enantiómero no deseado), por ejemplo, al menos el 70 % ópticamente pura, por ejemplo, al menos el 80 % ópticamente pura, por ejemplo, al menos el 90 % ópticamente pura, por ejemplo, al menos el 95 % ópticamente pura, por ejemplo, al menos el 97 % ópticamente pura, por ejemplo, al menos el 98 % ópticamente pura, por ejemplo, al menos el 99 % ópticamente pura.

40

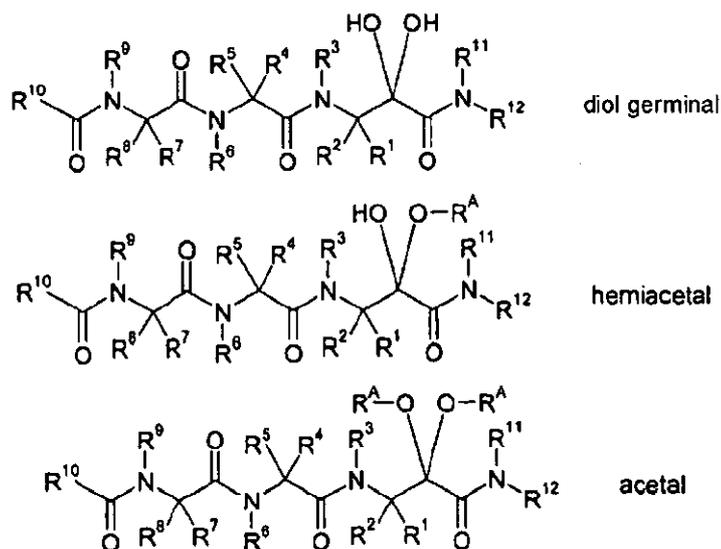
#### Dioles germinales, hemiacetales y acetales geminales

Se anticipa que el grupo 2-oxa (-C(=O)-) del resto piruvamida de los compuestos PVA puede convertirse deliberadamente o de forma accidental completa o parcialmente en el diol germinal, hemiacetal o acetal correspondiente tras el contacto con el agua, un alcohol, o una mezcla de agua y un alcohol. Tal transformación puede producirse, por ejemplo, durante la purificación (por ejemplo, durante la recristalización en un disolvente acuoso o alcohólico). Esto se ilustra a continuación donde, por ejemplo, cada -R<sup>A</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>, por ejemplo, -Me. Además, puede formarse un acetal cíclico si se usa un diol, por ejemplo, etilenglicol, para producir el 1,3-dioxolano correspondiente.

45



5 Se anticipa que en una solución acuosa estará presente cualquier diol germinal, hemiacetal y acetal en equilibrio con el compuesto precursor. Para que no haya lugar a dudas, se pretende que, a menos que se indique otra cosa, las referencias en el presente documento a los compuestos PVA también incluyan dichas formas de diol germinal, hemiacetal y acetal.



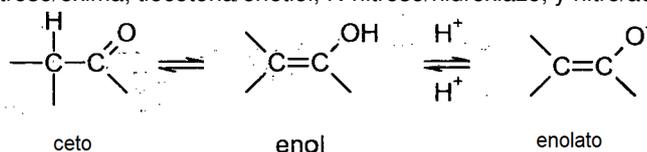
### 10 Isómeros

Ciertos compuestos pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, atrópicas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales o anoméricas particulares, incluyendo, pero sin limitación, las formas cis y trans; las formas E y Z; las formas c, t y r; las formas endo y exo; las formas R, S y meso; las formas D y L; las formas d e l; las formas (+) y (-); las formas ceto, enol y enolato; las formas syn y anti; las formas sinclinales y anticlinales; las formas  $\alpha$  y  $\beta$ ; las formas axiales y ecuatoriales; las formas de barco, silla, espiral, sobre y media silla; y combinaciones de las mismas, en lo sucesivo en el presente documento denominadas como isómeros "isómeros" (o "formas isoméricas").

20 Una referencia a una clase de estructuras bien puede incluir formas estructuralmente isoméricas que están dentro de esta clase (por ejemplo, alquilo C<sub>1-7</sub> incluye n-propilo e iso-propilo; butilo incluye n-, iso-, sec- y terc-butilo; metoxifenilo incluye orto-, meta- y para-metoxifenilo). Sin embargo, una referencia a un patrón de grupo o sustitución específico no pretende incluir otros isómeros estructurales (o isómeros constitucionales) que difieran con respecto a las conexiones entre átomos en lugar de por posiciones en el espacio. Por ejemplo, una referencia a un grupo metoxi, -OCH<sub>3</sub>, no se interpretará como una referencia a su isómero estructural, un grupo hidroximetilo, -CH<sub>2</sub>OH. De

forma análoga, una referencia a orto-clorofenilo no ha de interpretarse como una referencia a su isómero estructural, meta-clorofenilo.

- 5 La exclusión anterior no se aplica a las formas tautoméricas, por ejemplo las formas ceto, enol y enolato, como, por ejemplo, en las siguientes parejas tautoméricas: ceto/enol (ilustrada a continuación), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiolo, N-nitroso/hidroxiato, y nitro/aci-nitro.



- 10 Por ejemplo, 1H-piridin-2-ona-5-ilo y 2-hidroxil-piridin-5-ilo (mostrados a continuación) son tautómeros entre sí. Una referencia en el presente documento a uno pretende incluir ambos. Véase, por ejemplo, PVA-084.



- 15 Cabe apreciar que en el término "isómero" están incluidos específicamente compuestos con una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede existir en cualquier forma isotópica, incluyendo  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  (D) y  $^3\text{H}$  (T); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ ; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo  $^{16}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ .

- 20 A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto concreto incluye todas estas formas isoméricas, incluidas las mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) de las mismas. Los métodos para la preparación (por ejemplo, síntesis asimétrica) y separación (por ejemplo, cristalización fraccionada y medios cromatográficos) de tales formas isoméricas se conocen en la técnica o bien se obtienen fácilmente adaptando de manera conocida los métodos mostrados en el presente documento, o métodos conocidos

### 25 Salas

- Puede resultar conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente del compuesto, por ejemplo una sal farmacéuticamente aceptable. Se analizan ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables en Berge y col., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts", J. Pharm. Sci., Vol. 66, págs. 1-19.

- 30 Por ejemplo, si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser -COO<sup>-</sup>), entonces una sal puede formarse con un catión adecuado. Los ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, iones de metales alcalinos, tales como Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>, cationes de metales alcalinotérreos, tales como Ca<sup>2+</sup> y Mg<sup>2+</sup>, y otros cationes, tal como Al<sup>3+</sup>. Los ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, ión de amonio (es decir, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) e iones de amonio sustituido (por ejemplo, NH<sub>3</sub>R<sup>+</sup>, NH<sub>2</sub>R<sub>2</sub><sup>+</sup>, NHR<sub>3</sub><sup>+</sup>, NR<sub>4</sub><sup>+</sup>). Los ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos adecuados son los obtenidos a partir de: etilamina, dietilamina, dicitclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ión de amonio cuaternario común es N(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub><sup>+</sup>.

- 40 Si el compuesto es catiónico, o tiene un grupo funcional que tras la protonación puede ser catiónico (por ejemplo, -NH<sub>2</sub> puede ser -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), entonces se puede formar una sal con un anión adecuado.

- 45 Por ejemplo, si una estructura precursora contiene un grupo catiónico (por ejemplo, -NMe<sub>2</sub><sup>+</sup>), o tiene un grupo funcional que tras la protonación puede ser catiónico (por ejemplo, -NH<sub>2</sub> puede ser -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), entonces se puede formar una sal con un anión adecuado. En el caso de un compuesto de amonio cuaternario, generalmente siempre está presente un contra-anión para equilibrar la carga positiva. Si, además de un grupo catiónico (por ejemplo, -NMe<sub>2</sub><sup>+</sup>, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), el compuesto también contiene un grupo capaz de formar un anión (por ejemplo, -COOH), entonces puede formarse una sal interna (también denominada como un zwitterion).

- 50 Los ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen los que derivan de los ácidos inorgánicos siguientes: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso.

Los ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen los obtenidos a partir de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetioxi benzoico, acético, trifluoroacético, ascórbico, aspártico, benzoico, canforsulfónico, cinnámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, gluceptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftaleno carboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, metanosulfónico, mícico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico y valérico. Los ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados incluyen los obtenidos a partir de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetilcelulosa.

Los ejemplos de contraiones adecuados que son especialmente adecuados para los compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, aquellos con un grupo  $-NMe_2^+$ ) incluyen sulfonato de 1-adamantano, bencenosulfonato, bisulfato, bromuro, cloruro, yoduro, metanosulfonato, metilsulfato, 1,5-naftaleno bis sulfonato, 4-nitrobencenosulfonato, formiato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato, trifluorometilsulfonato, sulfato. De nuevo, si el compuesto también contiene un grupo capaz de formar un anión (por ejemplo,  $-COOH$ ), entonces puede formarse una sal interna. A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto particular también incluye las formas salinas del mismo.

#### Solvatos e hidratos

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular un solvato correspondiente del compuesto. El término "solvato" se usa en el presente documento en el sentido convencional para hacer referencia a un complejo de soluto (por ejemplo, compuesto, sal del compuesto) y disolvente. Si el disolvente es agua, el solvato se puede denominar convenientemente hidrato, por ejemplo un monohidrato, un dihidrato, un trihidrato, etc.

A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto particular también incluye formas solvato e hidrato del mismo.

#### Formas protegidas químicamente

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular el compuesto en una forma protegida químicamente. La expresión "forma protegida químicamente" se usa en el presente documento en el sentido químico convencional y se pertenece a un compuesto en el que uno o más grupos funcionales reactivos están protegidos frente a reacciones químicas no deseadas en las condiciones especificadas (por ejemplo, pH, temperatura, radiación, disolvente y similares). En la práctica se usan procedimientos químicos ya conocidos para hacer que un grupo funcional, que de otro modo sería reactivo, se vuelva no reactivo de forma reversible en las condiciones especificadas. En una forma protegida químicamente, uno o más grupos funcionales reactivos se encuentran en forma de un grupo protegido o protector (conocido también como grupo enmascarado o grupo bloqueado o bloqueante). Al proteger un grupo funcional reactivo, se pueden realizar, sin afectar al grupo protegido, otras reacciones que impliquen otros grupos funcionales reactivos no protegidos; el grupo protector se puede eliminar, normalmente en una etapa posterior, sin afectar sustancialmente al resto de la molécula. Véase, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green y P. Wuts; 4ª Edición; John Wiley and Sons, 2006).

Se usa ampliamente una gran diversidad de dichos métodos "protectores", "bloqueantes" o "enmascaradores" y se conocen bien en la síntesis orgánica. Por ejemplo, un compuesto que tiene dos grupos funcionales reactivos no equivalentes, ambos de los cuales serán reactivos en las condiciones especificadas, pueden derivarse para convertir uno de los grupos funcionales en "protegido", y por lo tanto no reactivo, en las condiciones especificadas; y así protegido, el compuesto puede usarse como un reactante que tiene en la práctica únicamente un grupo funcional reactivo. Después de que se complete la reacción deseada (que implica el otro grupo funcional), el grupo protector puede "desprotegerse" para volver a su funcionalidad original.

Por ejemplo, un grupo hidroxilo puede estar protegido como un éter ( $-OR$ ) o un éster ( $-OC(=O)R$ ), por ejemplo, como: un éter *t*-butílico; un bencilo, benzhidrido (difenilmetilo) o tritilo (trifenilmetil) éter; un trimetilsililo o *t*-butildimetilsilil éter; o un acetil éster ( $-OC(=O)CH_3$ ,  $-OAc$ ).

Por ejemplo, un grupo aldehído o cetona puede protegerse como un acetal ( $R-CH(OR)_2$ ) o cetal ( $R_2C(OR)_2$ ), respectivamente, en el que el grupo carbonilo ( $>C=O$ ) se convierte en un diéter ( $>C(OR)_2$ ), por reacción con, por ejemplo, un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera fácilmente por hidrólisis usando un gran exceso de agua en presencia de ácido.

Por ejemplo, un grupo amina puede protegerse, por ejemplo, como una amida ( $-NRCO-R$ ) o un uretano ( $-NRCO-OR$ ), por ejemplo, como: un metil amida ( $-NHCO-CH_3$ ); una benciloxi amida ( $-NHCO-OCH_2C_6H_5$ ,  $-NH-Cbz$ ); como una *t*-butoxi amida ( $-NHCO-OC(CH_3)_3$ ,  $-NH-Boc$ ); una 2-bifenil-2-propoxi amida ( $-NHCO-OC(CH_3)_2C_6H_4C_6H_5$ ,  $-NH-Bpoc$ ), como una 9-fluorenilmetoxi amida ( $-NH-Fmoc$ ), como una 6-nitroveratriloxi amida ( $-NH-Nvoc$ ), como una 2-trimetilsililetiloxi amida ( $-NH-Teoc$ ), como una 2,2,2-tricloroetiloxi amida ( $-NH-Troc$ ), como una aliloxi amida ( $-NH-Alloc$ ), como una 2(-fenilsulfonil)etiloxi amida ( $-NH-Psec$ ); o, en los casos adecuados (por ejemplo, aminas cíclicas), como un radical nitróxido ( $>N-O\bullet$ ).

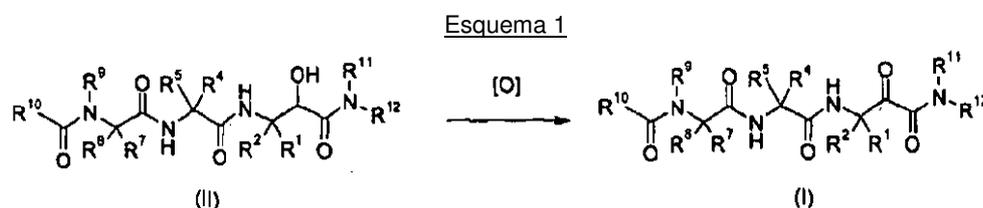
Por ejemplo, un grupo ácido carboxílico puede estar protegido como un éster por ejemplo, como: un alquil C<sub>1-7</sub> éster (por ejemplo, un éster metílico; un éster t-butílico); un haloalquil C<sub>1-7</sub> éster (por ejemplo, un trihaloalquil C<sub>1-7</sub> éster); un trialquil C<sub>1-7</sub>-silibil-alquil C<sub>1-7</sub> éster; o un aril C<sub>6-20</sub>-alquil C<sub>1-7</sub> éster (por ejemplo, un éster bencílico; un éster nitrobencílico); o como una amida, por ejemplo, como una metil amida.

Por ejemplo, un grupo tiol puede estar protegido como un tioéter (-SR), por ejemplo, como: un tioéter bencílico; un acetamidometil éter (-S-CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>3</sub>).

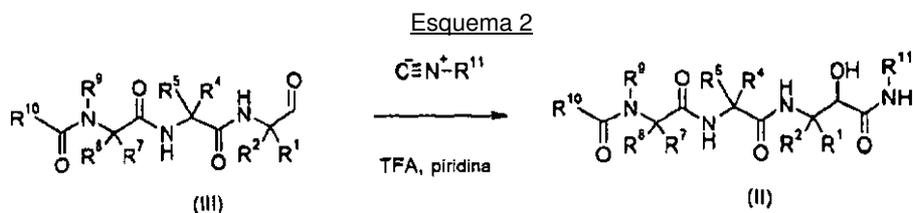
### Síntesis química

En el presente documento se describen varios métodos para la síntesis química de compuestos PVA. Estos y/o otros métodos bien conocidos pueden modificarse y/o adaptarse de maneras conocidas para facilitar la síntesis de compuestos adicionales descritos en el presente documento.

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden prepararse, por ejemplo, al hacer reaccionar una α-hidroxi amida de la Fórmula (II) con un agente oxidante adecuado, como se ilustra en el siguiente esquema de reacción. Los agentes oxidantes adecuados incluyen, peryodinato de Dess-Martin, clorocromato de piridinio (PCC), perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP), y el uso de condiciones de Swern o Swern modificadas, que usan DMSO junto con un agente de activación, tal como cloruro de oxalilo.

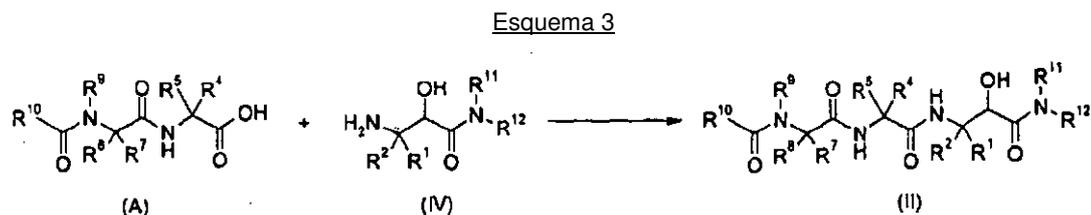


Las α-hidroxi amidas de Fórmula (II) pueden prepararse mediante varias rutas diferentes que se conocen bien en la técnica. Los ejemplos de dichos métodos se describen en Arasappan y col., 2009; Barrett y col., 2005; y Zhaozhao y col., 1996. Un método para la síntesis de compuestos de Fórmula (II) en la que R<sup>12</sup> es H implica la reacción del peptidil aldehído correspondiente (III) con un isonitrilo usando una reacción de Passerini modificada (véase, por ejemplo, Marcaccini y col., 2005), como se ilustra en el siguiente esquema.



Pueden prepararse isonitrilos usando métodos conocidos en la técnica. Un método implica la deshidratación de la formamida correspondiente usando reactivos, tales como cloruro de p-tosilo, cloruro de tionilo, cloruro de fosforilo y difosgeno.

Como alternativa, pueden prepararse compuestos de Fórmula (II) haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (A) con un compuesto de Fórmula (IV) usando condiciones de acoplamiento de ácido-amina convencionales, como se ilustra en el siguiente esquema. Dichas condiciones se conocen bien en la técnica. Una reacción secundaria potencial en dichas condiciones puede ser la epimerización del centro quiral R<sup>4</sup>/R<sup>5</sup>. Es común evitar tales reacciones secundarias realizando reacciones de acoplamiento a baja temperatura usando un anhídrido mixto obtenido a partir de la Fórmula (A). Los anhídridos mixtos se generan comúnmente *in situ* usando, por ejemplo, iso-butilcloroformiato o etilcloroformiato y una base suave, tal como N-metilmorfolina. Dichos métodos se encuentran en la técnica.



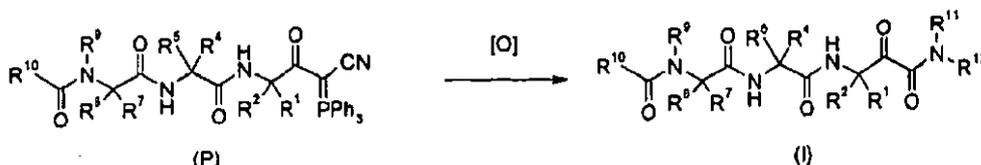
Pueden prepararse compuestos de Fórmula (IV) en varias etapas a partir de un  $\alpha$ -aminoaldehído adecuadamente protegido. La secuencia de reacciones implica la formación de la cianohidrina correspondiente seguido de hidrólisis para generar el hidroxiaácido correspondiente. El hidroxiaácido puede usarse para generar una gama de amidas usando reacciones de acoplamiento de ácido-amina convencionales, generándose un compuesto de Fórmula (IV) tras la eliminación del grupo protector nitrógeno.

Los grupos protectores nitrógeno adecuados incluyen, benciloxicarbonilo (Cbz), t-butoxicarbonilo (Boc) y fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc). Puede encontrarse una revisión de grupos protectores amina, por ejemplo, en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., (T. Green y P. Wuts; 4ª Edición; Wiley-Interscience, 1999), págs. 494-653.

Los métodos para preparar  $\alpha$ -aminoaldehídos incluyen oxidación del alcohol correspondiente o reducción de la amida de Weinreb correspondiente, ambas de las cuales pueden hacerse a partir de  $\alpha$ -aminoácidos adecuadamente protegidos usando métodos conocidos en la técnica.

Como alternativa, pueden prepararse compuestos de Fórmula (I) por tratamiento de un intermedio trifenilfosfina acetonitrilo de Fórmula (P) con ozono para generar el cianuro de acilo correspondiente *in situ* seguido de reacción con un nucleófilo de amina adecuado, como se ilustra en el siguiente esquema. Pueden prepararse intermedios trifenilfosfina acetonitrilo a partir del péptido correspondiente usando condiciones análogas a las usadas en las reacciones de acoplamiento de ácido-amina. Dichas condiciones incluyen el uso de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) con 4-dimetilaminopiridina catalítica (DMAP) y se conocen en la técnica.

Esquema 4



Los derivados dipéptido y tripéptido pueden sintetizarse en una resina polimérica (por ejemplo, resina de poliestireno) usando métodos de acoplamiento de Fmoc basado en resina convencionales. El primer aminoácido Fmoc-prottegido se acopla generalmente a resina Wang o 2-cloro-tritilo. Los aminoácidos posteriores se acoplan usando condiciones de acoplamiento de ácido-amina convencionales. Las condiciones adecuadas incluyen el uso de hidroxibenzotriazol (HOBt) con N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC) o hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio metanamino (HATU), tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato O-Benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HBTU), o hexafluorofosfato benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (PyBop), con una base adecuada, tal como DIPEA. Puede encontrarse información adicional sobre la síntesis de péptidos sobre resina, por ejemplo, en: Chan y White, *Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach* (Oxford University Press, 2000).

Como alternativa, los derivados peptídicos pueden acumularse de forma secuencial usando químicas de solución con los aminoácidos apropiadamente protegidos usando métodos conocidos en la técnica. El uso de grupos protectores nitrógeno adecuados, tales como Boc, Cbz o Fmoc acoplado con condiciones de acoplamiento de anhídrido mixto a baja temperatura se usa habitualmente para este fin.

### Composiciones

También se describen en el presente documento composiciones (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de PVA, tal como se describe en el presente documento, y un vehículo, un diluyente o un excipiente farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la composición está en la forma de un polvo seco, por ejemplo, adecuado para suministro (por ejemplo, administración) usando un inhalador de polvo seco (DPI, por sus siglas en inglés). Los ejemplos de DPI adecuados son bien conocidos en la técnica. La administración de DPI se puede usar para administrar el fármaco al pulmón o la nariz.

En una realización, la composición está en la forma de una suspensión, por ejemplo, adecuado para suministro (por ejemplo, administración) usando un nebulizador. Este se puede usar para administrar el fármaco al pulmón o la nariz.

En una realización, la composición está en la forma de una solución o una suspensión en un propulsor líquido, por ejemplo, adecuado para suministro (por ejemplo, administración) en forma de aerosol, por ejemplo, usando un inhalador presurizado de dosis medida (pMDI, por su denominación en inglés). Los ejemplos de pMDI adecuados son bien conocidos en la técnica. Los propulsores adecuados son bien conocidos en la técnica; e incluyen, por

ejemplo, diclorodifluorometano (CFC-12), triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, HFA -134a, HFA-227, HCFC-22, HFA-152, isobuteno, y dióxido de carbono. Este se puede usar para administrar el fármaco al pulmón o la nariz.

5 En una realización, la composición está en la forma de una solución acuosa, por ejemplo, adecuado para suministro (por ejemplo, administración) usando un gotero, jeringa, bomba o atomizador de pulverización de dosis medida. Este se puede usar para administrar el fármaco a la nariz.

10 En una realización, la composición comprende además uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4) agentes terapéuticos adicionales, tal como se describe en el presente documento.

También se describe en el presente documento un método para preparar una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende una premezcla de un compuesto de PVA, tal como se describe en el presente documento, y un vehículo, un diluyente o un excipiente farmacéuticamente aceptables.

15 También se describe en el presente documento un método para preparar una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende una premezcla de un compuesto de PVA, tal como se describe en el presente documento; uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4) agentes terapéuticos adicionales, tal como se describe en el presente documento; y un vehículo, un diluyente o un excipiente farmacéuticamente aceptables.

## 20 Usos

Los compuestos descritos en el presente documento son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades y trastornos que mejoran por la inhibición de un alérgeno de la peptidasa 1 del Grupo de los ácaros del polvo (por ejemplo, Der p 1, Der f 1, Eur m 1), tales como, por ejemplo, asma; rinitis; conjuntivitis alérgica; dermatitis atópica; una afección alérgica que está desencadenada por los ácaros del polvo; una afección alérgica que está desencadenada por un alérgeno de la peptidasa 1 del Grupo de los ácaros del polvo; y atopía canina.

### Uso en métodos para inhibir un alérgeno de la peptidasa 1 del Grupo de los ácaros del polvo

30 También se describe en el presente documento un método para inhibir un alérgeno de la peptidasa 1 del Grupo de los ácaros del polvo (por ejemplo, Der p 1, Der f 1, Eur m 1), *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto un alérgeno de la peptidasa 1 del Grupo de los ácaros del polvo con una cantidad eficaz de un compuesto de PVA, tal como se describe en el presente documento.

35 También se describe en el presente documento un método para inhibir un alérgeno de la peptidasa 1 del Grupo de los ácaros del polvo (por ejemplo, Der p 1, Der f 1, Eur m 1) en una célula, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad efectiva de un compuesto de PVA, tal como se describe en el presente documento.

40 Los ensayos adecuados para determinar la inhibición de un alérgeno de la peptidasa 1 del Grupo de los ácaros del polvo se describen en el presente documento y/o son conocidos en la técnica.

### Uso en métodos de terapia

45 También se describe en el presente documento un compuesto de PVA, tal como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

50 También se describe en el presente documento un compuesto de PVA, tal como se describe en el presente documento, junto con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4) agentes terapéuticos adicionales, tal como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

### Uso en la fabricación de medicamentos

55 También se describe en el presente documento el uso de un compuesto de PVA, tal como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en tratamiento.

En una realización, el medicamento comprende al compuesto de PVA.

60 También se describe en el presente documento el uso de un compuesto de PVA, tal como se describe en el presente documento, y uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4) agentes terapéuticos adicionales, tal como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en tratamiento.

65 En una realización, el medicamento comprende el compuesto PVA y uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4) agentes terapéuticos adicionales.

Métodos de tratamiento

5 También se describe en el presente documento un tratamiento que comprende administrar a un paciente que necesite tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de PVA, tal como se describe en el presente documento, preferentemente en forma de una composición farmacéutica.

10 También se describe en el presente documento un tratamiento que comprende administrar a un paciente que necesite tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de PVA, tal como se describe en el presente documento, preferentemente en forma de una composición farmacéutica, y uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4) agentes terapéuticos adicionales, tal como se describe en el presente documento, preferentemente en forma de una composición farmacéutica.

15 Dolencias tratadas: Enfermedades y trastornos mediados por un alérgeno de la peptidasa 1 del Grupo de los ácaros del polvo

En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es el tratamiento de una enfermedad o trastorno que está mediado por un alérgeno de la peptidasa 1 del Grupo de los ácaros del polvo (por ejemplo, Der p 1, Der f 1, Eur m 1).

20 Dolencias tratadas: Enfermedades y trastornos mejorados mediante la inhibición de un alérgeno de la peptidasa 1 del Grupo de los ácaros del polvo

25 En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es el tratamiento de una enfermedad o dolencia que se mejora mediante la inhibición de un alérgeno de la peptidasa 1 del Grupo de los ácaros del polvo (por ejemplo, Der p 1, Der f 1, Eur m 1).

Dolencias tratadas: Enfermedades y trastornos particulares

30 En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es el tratamiento de: asma, por ejemplo, asma atópica; asma alérgica; asma atópica bronquial mediada por IgE; asma bronquial; asma extrínseca; asma inducida por alérgenos; asma alérgica agravada por una infección de in virus respiratorio; asma infectiva; asma infectiva causada por una infección bacteriana; asma infectiva causada por una infección fúngica; asma infectiva causada por una infección protozoaria; o asma infectiva causada por una infección vírica.

35 En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es un tratamiento de la hiperreactividad bronquial asociada con el asma; o hipersensibilidad bronquial asociada con asma.

40 En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es un tratamiento de la remodelación de las vías respiratorias asociada con una enfermedad pulmonar alérgica, por ejemplo, remodelación de las vías respiratorias asociada con asma.

45 En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es un tratamiento del: asma presentada simultáneamente con una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, por ejemplo, asma presentada simultáneamente con enfisema; o asma presentada simultáneamente con bronquitis crónica.

50 En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es el tratamiento de: rinitis, por ejemplo, rinitis alérgica; rinitis perenne; rinitis persistente; o rinitis mediada por IgE.

55 En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es el tratamiento de: conjuntivitis alérgica, por ejemplo, conjuntivitis mediada por IgE.

60 En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es el tratamiento de: dermatitis atópica.

En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es el tratamiento de: una afección alérgica que está desencadenada por los ácaros del polvo.

65 En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es el tratamiento de: una afección alérgica que está desencadenada por un

alérgeno de la peptidasa 1 del Grupo de los ácaros del polvo (por ejemplo, Der p 1, Derf1, Eurm1).

En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es el tratamiento de: atopia canina.

5

#### Tratamiento

El término "tratamiento", tal como se usa en el presente documento en el contexto de tratar una afección, se refiere generalmente al tratamiento y terapia, ya sea de un ser humano o animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en las que se logra algún efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición del progreso de la dolencia, e incluye una reducción en la velocidad de progreso, una detención en la velocidad de progreso, un alivio de los síntomas de la dolencia, una mejora de la dolencia, y curación de la dolencia. El tratamiento como medida profiláctica (es decir, profilaxis) también está incluido. Por ejemplo, el uso en pacientes que no han desarrollado aún la afección, pero que están en riesgo de desarrollar la afección, está incluido en el término "tratamiento".

10

15

Por ejemplo, el tratamiento incluye la profilaxis del asma, la reducción en la incidencia del asma, la reducción en la gravedad del asma, el alivio de los síntomas del asma, etc.

20

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa en el presente documento, se refiere a aquella cantidad de un compuesto, o un material, composición o forma de dosificación que comprende un compuesto, el cual es efectivo para producir algún efecto terapéutico deseado, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable, cuando se administra de acuerdo con una pauta de tratamiento deseada.

25

#### Tratamientos combinados

El término "tratamiento" incluye tratamientos y terapias de combinación, en las que dos o más tratamientos o terapias se combinan, por ejemplo, de manera secuencial o simultánea. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento también pueden usarse en tratamientos combinados, por ejemplo, junto con otros agentes.

30

Los ejemplos típicos de combinaciones para uso mediante inhalación en el tratamiento de enfermedades respiratorias son combinaciones fijas de agonistas del receptor de glucocorticoides y agonistas del adrenoceptor beta 2 adrenoceptor. Dicho producto de combinación es "Advair" (también conocido como "Seretide"), que es una combinación fina de propionato de fluticasona y salmeterol. Dichas combinaciones se pueden utilizar en dispositivos de polvo seco, inhaladores presurizados de dosis medida y nebulizadores. También se pueden usar muchos otros agentes respiratorios en combinaciones fijas en dichos dispositivos. También se pueden administrar por separado desde diferentes dispositivos en dosis relativas diferentes.

35

Una producto de combinación inhalado será una combinación fija de un compuesto descrito en el presente documento con uno o más agentes adicionales (en los que la relación se decide según los méritos de los componentes individuales y seleccionados entre una gama adecuada tras experimentación) junto con los excipientes adecuados.

40

Por ejemplo, una realización se refiere a un compuesto tal como se describe en el presente documento, junto con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4) agentes terapéuticos adicionales.

45

Por tanto, los agentes (es decir, el compuesto descrito en el presente documento, junto con uno o más agentes adicionales) se puede administrar simultáneamente en una combinación fija o en momentos diferentes con calendarios de dosificación variables individualmente dese dispositivo de inhalación similares o diferentes. El régimen de dosificación preciso de cualquier combinación o tratamiento secuencial debe ser acorde con las propiedades del(de los) agente(s) terapéutico(s).

50

#### Agentes terapéuticos adicionales

Los compuestos de PVA descritos en el presente documento se pueden usar junto con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4) agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, en un tratamiento combinado tal como se describe en el presente documento.

55

En una realización, el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan entre los agentes utilizados, o que posiblemente se van a usar, en el tratamiento de una enfermedad respiratoria.

60

En una realización, el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan entre: unos agentes contra el asma y un agente contra la alergia.

65

En una realización, el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan entre:

- un agonista adrenérgico beta<sub>2</sub>;
- un antagonista de receptor M3 muscarínico;
- un complejo doble de agonista del adrenoceptor beta<sub>2</sub> - antagonista M3 muscarínico;
- un antagonista del receptor de glucocorticoides;
- 5 un antagonista del leucotrieno;
- un inhibidor de la 5-lipoxigenasa;
- una cromona;
- un inmunosupresor;
- 10 un modificador de la respuesta inmune, por ejemplo, un agonista de uno o más receptores de tipo Toll (por ejemplo, TLR2, TLR4, TLR7, TLR8, TLR9) o una vacuna;
- un derivado de xantina;
- un inhibidor selectivo de la isoenzima fosfodiesterasa (PDE), por ejemplo, un inhibidor de PDE4 y/o PDE5;
- un inhibidor de determinadas enzimas quinasa, por ejemplo, proteína quinasa activada por mitógeno p38 (MAP), IκappaB quinasa 2 (IKK2), proteína tirosina quinasa (Syk), y gamma fosfoinositida-3 quinasa (PI3Kgamma);
- 15 un antagonista del receptor de la histamina de tipo 1;
- un agonista del adrenoceptor vasoconstrictor simpaticomimético;
- un inhibidor de la metaloproteínasa de matriz;
- un modulador de la función del receptor de la quimiocina;
- 20 una citoquina;
- un modulador de la función de la citoquina;
- un agente que actúa sobre la ruta de señalización de la citoquina;
- una inmunoglobulina;
- una preparación de inmunoglobulina;
- 25 un antagonista que modula la función de la inmunoglobulina;
- un anticuerpo que modula la función de la inmunoglobulina;
- una proteína tensioactiva del pulmón, especialmente SP-A, SP-D;
- un inhibidor de Der p 3, un inhibidor de Der p 6, y un inhibidor de Der p 9.

### 30 Uso como acaricida

Los compuestos de PVA descritos en el presente documento también pueden usarse como un patrón, por ejemplo, para controlar la población, o para destruir, ácaros, por ejemplo, ácaros del polvo.

- 35 También se describe en el presente documento un compuesto de PVA, tal como se describe en el presente documento, para su uso como acaricida.

También se describe en el presente documento una composición que comprende un compuesto de PVA, tal como se describe en el presente documento, para su uso como acaricida.

- 40 También se describe en el presente documento una composición acaricida que comprende un compuesto de PVA, tal como se describe en el presente documento.

- 45 También se describe en el presente documento el uso de un compuesto de PVA, tal como se describe en el presente documento, como acaricida.

También se describe en el presente documento un método para destruir ácaros (por ejemplo, ácaros del polvo), que comprende exponer dichos ácaros a una cantidad eficaz de un compuesto de PVA, tal como se describe en el presente documento.

- 50 También se describe en el presente documento un método para controlar (por ejemplo, limitar) una población de ácaros (por ejemplo, ácaros del polvo) que comprende exponer los ácaros a una cantidad eficaz de un compuesto de PVA, tal como se describe en el presente documento.

### 55 Otros usos

Los compuestos de PVA descritos en el presente documento se pueden usar también como aditivos de cultivos celulares para inhibir un alérgeno de la peptidasa 1 del Grupo de los ácaros del polvo (por ejemplo, Der p 1, Derf 1, Eur m 1).

- 60 Los compuestos de PVA descritos en el presente documento también pueden usarse como parte de un ensayo *in vitro*, por ejemplo, para determinar si es probable que un hospedador candidato se beneficie del tratamiento con el compuesto en cuestión.

- 65 Los compuestos de PVA descritos en el presente documento también pueden usarse como un patrón, por ejemplo, en un ensayo, para identificar otros compuestos, otros inhibidores del alérgeno de la peptidasa 1 del Grupo de los

ácidos del polvo, otros agentes antiasmáticos, etc.

#### Kits

5 También se describe en el presente documento un kit que comprende (a) un compuesto de PVA como se describe en el presente documento, o una composición que comprende un compuesto de PVA como se describe en el presente documento, por ejemplo, preferentemente proporcionado en un recipiente adecuado y/o con un envasado adecuado; y (b) instrucciones para su uso, por ejemplo, instrucciones escritas de cómo administrar el compuesto o composición.

10 En una realización, el kit comprende además uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4) agentes terapéuticos adicionales, tal como se describe en el presente documento.

15 Las instrucciones escritas también pueden incluir una lista de indicaciones para las que el principio activo es un tratamiento adecuado.

#### Vías de administración

20 El compuesto de PVA o composición farmacéutica que comprende el compuesto de PVA puede administrarse a un sujeto mediante cualquier vía de administración conveniente, ya sea sistémica/periférica o tópica (es decir, en el sitio de acción deseado).

25 Las vías de administración incluyen, oral (por ejemplo, mediante ingestión); bucal; sublingual; transdérmica (incluyendo, por ejemplo, mediante un parche, emplasto, etc.); transmucosal (incluyendo, por ejemplo, mediante un parche, emplasto, etc.); intranasal (por ejemplo, mediante pulverización nasal, gotas o desde un atomizador o dispositivo de administración de polvo seco); ocular (por ejemplo, mediante gotas oculares); pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación usando, por ejemplo, un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o nariz), rectal (por ejemplo, mediante un supositorio o enema); vaginal (por ejemplo, mediante un pesario); parenteral, por ejemplo, mediante inyección, incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea, e intraesternal; mediante implante de un depósito o reservorio, por ejemplo, subcutánea o intramuscularmente.

#### El sujeto/paciente

35 El sujeto/paciente puede ser un cordado, un vertebrado, un mamífero, un mamífero placentario, un marsupial (por ejemplo, canguro, wombat), un roedor (por ejemplo, una cobaya, un hámster, una rata, un ratón), murino (por ejemplo, un ratón), un lagomorfo (por ejemplo, un conejo), aviar (por ejemplo, un pájaro), canino (por ejemplo, un perro), felino (por ejemplo, un gato), equino (por ejemplo, un caballo), porcino (por ejemplo, un cerdo), ovino (por ejemplo, una oveja), bovino (por ejemplo, una vaca), un primate, simio (por ejemplo, un mono o simio), un mono (por ejemplo, tití común, babuino), un simio (por ejemplo, gorila, chimpancé, orangután, gibón), o un ser humano.

Además, el sujeto/paciente puede ser cualquiera de sus formas de desarrollo, por ejemplo, un feto.

45 En una realización preferida, el sujeto/paciente es un ser humano.

En una realización preferida, el sujeto/paciente es un perro.

#### Formulaciones

50 Aunque es posible administrar el compuesto de PVA de manera individual, es preferible presentarlo como una formulación farmacéutica (por ejemplo, composición, preparación, medicamento) que comprende al menos un compuesto de PVA, tal como se describe en el presente documento, junto con otro uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos para los expertos en la materia, incluyendo, vehículos farmacéuticamente aceptables, diluyentes, excipientes, adyuvantes, cargas, tampones, conservantes, antioxidantes, lubricantes, estabilizantes, solubilizantes, tensioactivos (por ejemplo, agentes humectantes), agentes enmascarantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, y agentes edulcorantes. La formulación puede comprender otros agentes activos, por ejemplo, otros agentes terapéuticos o profilácticos.

60 Por tanto, también se describen en el presente documento composiciones farmacéuticas, como se ha definido anteriormente, y métodos para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto de PVA, tal como se describe en el presente documento, junto con otro uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos para los expertos en la materia, por ejemplo, vehículos, diluyentes, excipientes, etc. si se formula como unidades discretas (por ejemplo, comprimidos, etc.), cada unidad contiene una cantidad predeterminada (dosificación) del compuesto.

65

La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos, ingredientes, materiales, composiciones, formas de dosificación, etc., que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos del sujeto en cuestión (por ejemplo, ser humano) sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable. Cada vehículo, diluyente, excipiente, etc. debe ser también "aceptable" en el sentido de ser compatible con el resto de ingredientes de la formulación.

Los vehículos, diluyentes, excipientes, etc. pueden encontrarse en textos farmacéuticos convencionales, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; y Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ª edición, 2005.

Las formulaciones pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia. Dichos métodos incluyen la etapa de asociar el compuesto con un vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares. Por lo general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de manera uniforme e íntima el compuesto con los vehículos (por ejemplo, vehículos líquidos, vehículo sólido finamente dividido, etc.), y después dar forma al producto, si fuera necesario.

La formulación puede prepararse para proporcionar una liberación rápida o lenta; inmediata, retardada, temporizada, o liberación sostenida; o una combinación de los mismos.

Las formulaciones pueden estar de manera adecuada en forma de líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), elixires, jarabes, electuarios, enjuagues bucales, gotas, comprimidos (incluyendo, por ejemplo, comprimidos recubiertos), gránulos, polvos, pastillas para chupar, pastillas, cápsulas (incluyendo, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura y blanda), sellos, píldoras, ampollas, bolos, supositorios, pesarios, tinturas, geles, pastas, pomadas, cremas, lociones, aceites, espumas, pulverizadores, nebulizados, o aerosoles.

Las formulaciones pueden proporcionarse de manera conveniente como un parche, emplasto adhesivo, vendaje, apósito, o similares que están impregnados con el uno o más compuestos y opcionalmente uno o más otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, por ejemplo, penetración, permeación, y potenciadores de la absorción. Las formulaciones también pueden proporcionarse de manera conveniente en forma de un depósito o reservorio.

El compuesto puede disolverse en, suspenderse en, o mezclarse con otro uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables. El compuesto puede presentarse en un liposoma u otro microparticulado que esté diseñado para dirigirse al compuesto, por ejemplo, componentes de la sangre o uno o más órganos.

Las formulaciones adecuadas para la administración al pulmón (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación usando, por ejemplo, un aerosol, por ejemplo, a través de la boca) incluye las presentadas como una solución o suspensión para la administración de un nebulizador; un polvo seco para uso en un dispositivo inhalador adecuado; y un pulverizador en aerosol para la administración de un paquete presurizado con el uso de un propelente adecuado, tal como diclorodifluorometano (CFC-12), triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, HFA - 134a, HFA-227, HCFC-22, HFA-152, isobuteno, dióxido de carbono, u otros gases adecuados. Están disponibles dispositivos para estos métodos de administración. Las formulaciones previstas para la administración nasal se pueden administrar como soluciones o suspensiones acuosas, como soluciones o suspensiones en propelentes adecuados o como polvos secos. Están disponibles goteros nasales, nebulizadores, atomizadores, inhaladores de dosis medidas presurizados e inhaladores de polvos secos para la administración nasal.

Para su administración mediante inhalación, el compuesto activo está preferentemente en forma de micropartículas. Se pueden preparar micropartículas adecuadas mediante varias técnicas, incluyendo secado por pulverización, criocongelación y micronización.

Las micropartículas pueden formularse con excipientes que ayudan a la administración y a la liberación. Por ejemplo, en una formulación de polvo seco, las micropartículas se pueden formular con partículas transportadoras grandes que ayudan al flujo, por ejemplo, a partir de un inhalador de polvo seco (DPI) en el pulmón. Son bien conocidas en la materia las partículas transportadoras adecuadas, e incluyen partículas de lactosa; pueden tener un diámetro aerodinámico promedio en masa de > 90 µm.

Para la administración usando un aerosol, el compuesto activo puede administrarse de una manera compatible con el sistema inhalador usado. La formulación en aerosol adecuada puede incluir, además del principio activo, excipientes tales como, por ejemplo, un propulsor (por ejemplo, freón en el caso de aerosoles medidos), agentes tensioactivos, emulsionantes, estabilizantes, conservantes, aromatizantes, cargas (por ejemplo, lactosa en el caso de inhaladores en polvo) y, si es adecuado, uno o más compuestos activos adicionales.

Para los fines de inhalación de formulaciones de micropartículas, se conocen un gran número de sistemas con los cuales se pueden generar y administrar aerosoles de óptimo tamaño de partículas, utilizando una técnica de

inhalación adecuada para el paciente. Además del uso de adaptadores (separadores, expansores) y recipientes conformados en forma de pera (por ejemplo, Nebulator™, Volumatic™), y dispositivos automáticos que emiten una pulverización en forma de puf (por ejemplo, Autohaler™), para aerosoles medidos, en particular en el caso de inhaladores en polvo, están disponibles numerosas soluciones técnicas (por ejemplo, Diskhaler™, Rotadisk™, Turbohaler™). Además, el principio activo puede administrarse en un dispositivo multicámara, permitiendo de esta manera la administración de agentes combinados.

Para la administración a la nariz o al pulmón, el principio activo puede utilizarse también cuando se formula como una dispersión acuosa de nanopartículas, o como un polvo seco para formulación en aerosol de nanopartículas, o como una formulación en aerosol basada en propelente. Se pueden preparar nanopartículas adecuadas mediante secado por pulverización o criocongelación de dispersiones acuosas de nanopartículas de fármacos. Se conocen los métodos para la preparación de dispersiones de nanopartículas de fármaco, la preparación de formulaciones acuosas, basadas en polvo seco y propelente de fármacos nanoparticulados y su uso en sistemas de administración de aerosoles (véase, por ejemplo, Bosch et al., 2009).

Las formulaciones adecuadas para administración oral (por ejemplo, mediante ingestión) incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), elixires, jarabes, electuarios, comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas, sellos, píldoras, ampollas, bolos.

Las formulaciones adecuadas para administración bucal incluyen enjuagues bucales, pastillas para chupar, pastillas, así como parches, emplastos adhesivos, depósitos, y reservorios. Las pastillas para chupar comprenden normalmente al compuesto en una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábica o tragacanto. Las pastillas comprenden normalmente al compuesto en una matriz inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica. Los enjuagues bucales comprenden normalmente al compuesto en un vehículo líquido adecuado.

Las formulaciones adecuadas para administración sublingual incluyen comprimidos, pastillas para chupar, pastillas, cápsulas, y píldoras.

Las formulaciones adecuadas para administración transmucosa incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), enjuagues bucales, pastillas para chupar, pastillas, así como parches, emplastos adhesivos, depósitos, y reservorios.

Las formulaciones adecuadas para administración transmucosa no oral incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, soluciones acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), supositorios, pesarios, geles, pastas, pomadas, cremas, lociones, aceites, así como parches, emplastos adhesivos, depósitos, y reservorios.

Las formulaciones adecuadas para administración transdérmica incluyen geles, pastas, pomadas, cremas, lociones, y aceites, así como parches, emplastos adhesivos, vendajes, apósitos, depósitos, y reservorios.

Los comprimidos pueden producirse por medios convencionales, por ejemplo, compresión o moldeado, de manera opcional con uno o más ingredientes accesorios. Se pueden preparar comprimidos preparados por compresión del compuesto en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos en una máquina adecuada, opcionalmente mezclados con uno o más aglutinantes (por ejemplo, povidona, gelatina, goma arábica, sorbitol, tragacanto, hidroxipropilmetil celulosa); cargas o diluyentes (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, hidrógeno fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílice); desintegrantes (por ejemplo, almidón glicolato de sodio, povidona reticulada, carboximetil celulosa sódica reticulada); agentes tensioactivos o dispersantes o humectantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico); conservantes (por ejemplo, metil p-hidroxibenzoato, p-hidroxibenzoato de propilo, ácido sórbico); aromas, agentes potenciadores del sabor, y edulcorantes. Los comprimidos moldeables pueden hacerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden opcionalmente recubrirse o ranurarse y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del compuesto contenido en este usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado. Los comprimidos pueden proporcionarse opcionalmente con un recubrimiento, por ejemplo, para afectar a la liberación, por ejemplo un recubrimiento entérico, para proporcionar liberación en partes del tracto gastrointestinal distintas del estómago.

Las pomadas se preparan normalmente a partir del compuesto y una base de pomada parafínica o miscible en agua.

Las cremas se preparan normalmente a partir del compuesto y una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de la crema puede incluir, por ejemplo, al menos aproximadamente un 30% p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, 1,3-butanodiol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de forma deseable un compuesto que potencie la absorción o penetración del compuesto a través de la piel u otras

áreas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración cutánea incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

5 Las emulsiones se preparan normalmente a partir del compuesto y una fase oleosa, que puede comprender únicamente un emulsionante (conocido también como emulgente), o puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o aceite o con tanto una grasa y un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulsionante o emulsionantes con o sin estabilizante(s) constituyen lo que se denomina una cera emulsionante, y la cera, junto con el aceite y/o la grasa constituyen lo que se denomina una pomada base emulsionante que constituye la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema.

15 Los emulgentes adecuados y estabilizadores de la emulsión incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio. La elección de los aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas, ya que la solubilidad del compuesto en la mayor parte de los aceites que es más probable que se usen en emulsión farmacéutica puede ser mu y baja. Por lo tanto, la crema debe ser preferentemente un producto no graso, que no manche y lavable con la consistencia adecuada para evitar el derrame de tubos u otros contenedores. Pueden usarse ésteres de alquilo de cadena lineal o ramificada, mono o dibásicos como di-isoadipato, estearato de isocetilo, propilenglicol diéster de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, siendo los tres últimos los ésteres preferidos. Estos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, pueden usarse lípidos de elevado punto de fusión como parafina blanca blanda y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

25 Las formulaciones adecuadas para administración intranasal, en el que el vehículo es un líquido y el fármaco se puede administrar como una solución o suspensión acuosa en un vehículo o propelente adecuado, incluyen, por ejemplo, pulverización nasal, gotas nasales, o administración en aerosol mediante nebulizador, mediante un inhalador o atomizador de dosis medida presurizada, e incluyen preparaciones acuosas u oleosas del compuesto.

30 Las formulaciones adecuadas para administración intranasal, donde el vehículo es sólido, incluyen, por ejemplo, aquellas presentadas como un polvo ordinario que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 micras que se administra del mismo modo que se consume el rapé, es decir, por inhalación rápida a través de las fosas nasales a partir de un envase con el polvo sujetado cerca de la nariz.

35 Las formulaciones adecuadas para administración ocular incluyen gotas oculares en donde el compuesto se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, en especial un disolvente acuoso para el compuesto.

40 Las formulaciones adecuadas para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato; o como una solución o suspensión para tratamiento mediante enema.

45 Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray que contienen además del compuesto, los vehículos conocidos en la técnica como adecuados.

50 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección), incluyen líquidos acuosos o no acuosos, isotónicos, libres de pirógenos, estériles (por ejemplo, soluciones, suspensiones), en los que el compuesto se disuelve, suspende, o de otro modo proporciona (por ejemplo, en un liposoma u otra forma microparticulada). Dichos líquidos pueden contener adicionalmente otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como antioxidantes, tampones, conservantes, estabilizantes, bacteriostáticos, agentes suspensores, agentes espesantes, y solutos que hagan que la formulación sea isotónica con la sangre (u otro fluido corporal relevante) del receptor pretendido. Los ejemplos de excipientes incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales. Los ejemplos de vehículos isotónicos adecuados para su uso en formulaciones incluyen cloruro de sodio inyectable, solución de Ringer, o inyección de Ringer con lactato. Normalmente, la concentración del compuesto en el líquido es de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 10 µg/ml. Las formulaciones pueden presentarse en contenedores sellados monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales, y pueden almacenarse en estado criodesecado (liofilizado) requiriendo únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos, y comprimidos.

#### Dosificación

65 Un experto en la técnica apreciará que las dosificaciones adecuadas de los compuestos de PVA, y las composiciones que comprenden los compuestos de PVA, pueden variar de un paciente a otro. Determinar la

dosificación óptima incluirá generalmente equilibrar el nivel de beneficio terapéutico frente a cualquier riesgo o efectos secundarios perjudiciales. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de varios factores incluyendo la actividad del compuesto de PVA concreto, la vía de administración, el momento de administración, la tasa de excreción del compuesto de PVA, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos, y/o materiales usados en combinación, de la severidad de la afección, y la especie, sexo, la edad, peso, afección, el estado de salud general, e historial médico anterior del paciente. La cantidad de compuesto de PVA y la vía de administración serán en última instancia a criterio del médico, veterinario, o especialista clínico, aunque generalmente la dosificación se seleccionará para lograr concentraciones locales en el sitio de acción que puedan lograr el efecto deseado sin causar efectos secundarios dañinos o perjudiciales sustanciales.

La administración puede efectuarse en una dosis, de manera continua o intermitente (por ejemplo, en dosis divididas a intervalos adecuados) a lo largo del curso de tratamiento. Los métodos para determinar los medios más efectivos y dosificación de la administración son bien conocidos para los expertos en la técnica y variarán con la formulación usada para terapia, el propósito de la terapia, la(s) célula(s) que se estén tratando, y el sujeto que se está tratando. Se pueden llevar a cabo administraciones únicas o múltiples con el nivel y pauta de dosificación seleccionándose por el médico tratante, veterinario, o clínico.

Por lo general, una dosis adecuada de compuesto de PVA está en el intervalo de aproximadamente 0,5  $\mu\text{g}$  a aproximadamente 20 mg por kilogramo de peso corporal del sujeto por día. En la práctica, para un agente inhalado, se ajustará el límite superior mediante el dispositivo seleccionada para la administración. En los casos en los que el compuesto es una sal, un éster, una amida, un profármaco, o similares, la cantidad administrada se calcula basándose en el compuesto progenitor y por lo tanto el peso real a usar se aumenta proporcionalmente.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente para ilustrar los compuestos descritos en los mismos.

#### Síntesis química

#### Abreviaturas

Ac., acuoso;  
 Boc, *tert*-butoxicarbonilo;  
 Conc., concentrado;  
 DCM, diclorometano;  
 DIC, diisopropilcarbodiimida;  
 DIPEA, N,N-diisopropiletilamina;  
 DMAP, 4-dimetilaminopiridina;  
 DMF, dimetilformamida;  
 DMSO, dimetilsulfóxido;  
 EDC, 1-Etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida;  
 ELSD, detección evaporativa de luz dispersa;  
 equiv., equivalentes;  
 Et<sub>2</sub>O, éter dietílico;  
 EtOAc, acetato de etilo;  
 Fmoc, fluorenilmetiloxicarbonilo;  
 h, horas;  
 HATU, hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio;  
 HOAt, 1-Hidroxi-7-Azabenzotriazol;  
 HOBt, N-Hidroxibenzotriazol;  
 HPLC, cromatografía líquida de alto rendimiento;  
 LC-MS, cromatografía de masas-espectrometría de masas;  
 LDA, diisopropilamida de litio;  
 min, minutos;  
 MeOH, metanol;  
 MTBE, metil-*tert*-butil éter;  
 NMM, N-metilmorfolina;  
 RMN, resonancia magnética nuclear;  
 éter de pet., éter de petróleo;  
 PS-cloruro de tosilo, cloruro de tosilo soportado por poliestireno;  
 F<sub>r</sub>, factor de retención;  
 T<sub>r</sub>, tiempo de retención;  
 Sat., saturado;  
 TFA, ácido trifluoroacético;  
 THF, tetrahidrofurano;  
 TIPS, triisopropilsilano;

TMS, trimetilsilano;  
 TBTU, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;  
 UPLC, cromatografía líquida de rendimiento ultra alto;  
 % v/v, porcentaje en volumen con respecto al volumen;  
 % p/v, porcentaje en peso con respecto al peso.

#### Métodos analíticos

LC-MS preparativa de fase inversa: LC-MS preparativa de purificación dirigida a masas usando una columna C-18 preparativa (Phenomenex Luna C18 (2), 100 x 21,2 mm, 5 µm).

El análisis de productos e intermedios se ha realizado usando HPLC-MS analítica de fase inversa o UPLC-MS, usando los parámetros descritos a continuación. La pureza se evaluó normalmente por matriz de diodos a 210-400 nm.

#### Métodos analíticos por HPLC:

AnalpH2\_MeOH: Phenomenex Luna C18 (2), 3 µm, 50 x 3,0 mm; A = agua + ácido fórmico al 0,1 %; B = MeOH; 45 °C; % de B: 0 min 5 %, 4,4 min 95 %, 5,2 min 95 %, 5,21 min 5 %, 6,5 min 5 %; 1,1 ml/min.

AnalpH2\_MeOH\_4 min: Phenomenex Luna C18 (2), 3 µm, 50 x 4,6 mm; A = agua + ácido fórmico al 0,1 %; B = MeOH; 45 °C; % de B: 0 min 5 %, 1 min 37,5 %, 3 min 95 %, 3,5 min 95 %, 3,51 min 5 %, 4,5 min 5 %; 2,25 ml/min.

AnalpH9\_MeOH: Phenomenex Luna C18 (2), 3 µm, 50 x 4,6 mm; A = pH 9 acuoso (agua/bicarb. de amonio 10 mM); B = MeOH; 45 °C; % de B: 0 min 5 %, 1 min 37,5 %, 3 min 95 %, 3,5 min 95 %, 3,51 min 5 %, 4,5 min 5 %; 2,25 ml/min.

Aldehído\_QC\_1A: Phenomenex Luna C18 (2), 5 µm, 150 x 4,6 mm; A = agua + TFA al 0,1 %; B = MeCN + TFA al 0,1 %; 55 °C; % de B: 0 min 5 %, 1 min 5 %, 7 min 95 %, 10 min 95 %, 10,1 min 5 %, 13 min 5 %; 1,5 ml/min.

Aldehído\_QC\_1B: Phenomenex Luna C18 (2), 5 µm, 150 x 4,6 mm; A = agua + TFA al 0,1 %; B = MeCN + TFA al 0,1 %; 55 °C; % de B: 0 min 5 %, 0,5 min 5 %, 7,5 min 95 %, 10 min 95 %, 10,1 min 5 %, 13 min 5 %; 1,5 ml/min.

Aldehído\_QC\_2: Phenomenex Luna C18 (2), 5 µm, 150 x 4,6 mm; A = agua + TFA al 0,1 %; B = MeCN + TFA al 0,1 %; 50 °C; % de B: 0 min 5 %, 0,1 min 5 %, 8 min 95 %, 10,5 min 95 %, 10,55 min 5 %, 13,5 min 5 %; 1,5 ml/min.

Aldehído\_QC (Gemini)\_1: Phenomenex Gemini C18, 5 µm, 150 x 4,6 mm; A = agua + TFA al 0,1 %; B = MeCN + TFA al 0,1 %; 55 °C; % de B: 0 min 5 %, 0,5 min 5 %, 7,5 min 95 %, 10 min 95 %, 10,1 min 5 %, 13 min 5 %; 1,5 ml/min.

Aldehído\_QC (Gemini)\_2: Phenomenex Gemini C18, 5 µm, 150 x 4,6 mm; A = agua + TFA al 0,1 %; B = MeCN + TFA al 0,1 %; 50 °C; % de B: 0 min 5 %, 0,1 min 5 %, 8 min 95 %, 10,5 min 95 %, 10,55 min 5 %, 13,5 min 5 %; 1,5 ml/min.

AnalpH2\_MeOH\_OC: Phenomenex Luna C18 (2), 5 µm, 150 x 4,6 mm; A = agua + ácido fórmico al 0,1 %; B = MeOH; 35 °C; % de B: 0 min 5 %, 0,5 min 5 %, 7,5 min 95 %, 10 min 95 %, 10,1 min 5 %, 13,0 min 5 %; 1,5 ml/min.

AnalpH9\_MeOH\_QC: Phenomenex Luna C18 (2), 5 µm, 150 x 4,6 mm; A = acuoso pH 9 (agua/bicarb. de amonio 10 mM); B = MeOH; 35 °C; % de B: 0 min 5 %, 0,5 min 5 %, 7,5 min 95 %, 10 min 95 %, 10,1 min 5 %, 13 min 5 %; 1,5 ml/min.

AnalpH\_2QC: Phenomenex Luna C18 (2), 5 µm, 150 x 4,6 mm; A = agua + ácido fórmico al 0,1 %; B = acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %; 30 °C; % de B: 0 min 5 %, 1 min 5 %, 7 min 95 %, 10 min 95 %, 10,1 min 5 %, 13 min 5 %; 1,5 ml/min.

AnalpH2\_A1B1\_QC: Phenomenex Gemini C18, 5 µm, 150 x 4,6 mm; A = agua + ácido fórmico al 0,1 %; B = acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %; 40 °C; %B: 0 min 5 %, 0,5 min 5 %, 7,5 min 95 %, 10 min 95 %, 10,1 min 5 %, 13 min 5 %; 1,5 ml/min.

#### Métodos analíticos por UPLC:

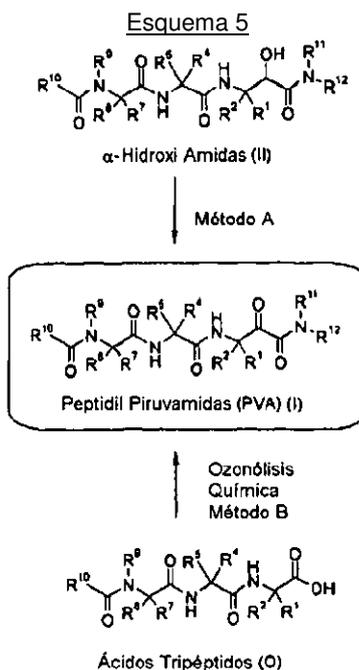
Method\_2\_Bic: Acquity UPLC BEH C-8, 1,7 µm, 100 x 2,1 mm; 40 °C; A = bicarbonato de amonio 0,005 M (ac.); B = acetonitrilo; % de B: 0 min 30 %, 4 min 80 %, 6 min 80 %, 6,1 min 30 %; 0,3 ml/min.

Method\_2\_TFA\_UPLC\_2: Acquity UPLC BEH C18 1,7  $\mu$ m, 100 x 2,1 mm; 25  $^{\circ}$ C; A = agua + TFA al 0,025 %; B = acetonitrilo + TFA al 0,025 %; % de B: 0 min 30 %, 4 min 80 %, 6 min 80 %, 6,1 min 30 %; 0,4 ml/min.

5 Method\_4\_TFA\_UPLC\_2: Acquity UPLC BEH C181,7  $\mu$ m, 100 x 2,1 mm; 25  $^{\circ}$ C A = agua + TFA al 0,025 %; B = acetonitrilo + TFA al 0,025 %; % de B: 0 min 10 %, 4 min 80 %, 6 min 80 %, 6,1 min 10 %; 0,3 ml/min.

### Un enfoque general para la síntesis de compuestos PVA (1)

10 Algunos de los métodos generales para la síntesis de compuestos PVA descritos en el presente documento se ilustran en el siguiente esquema.



### 15 Método A Síntesis de compuestos PVA a través de oxidación de $\alpha$ -hidroxi amidas (II)

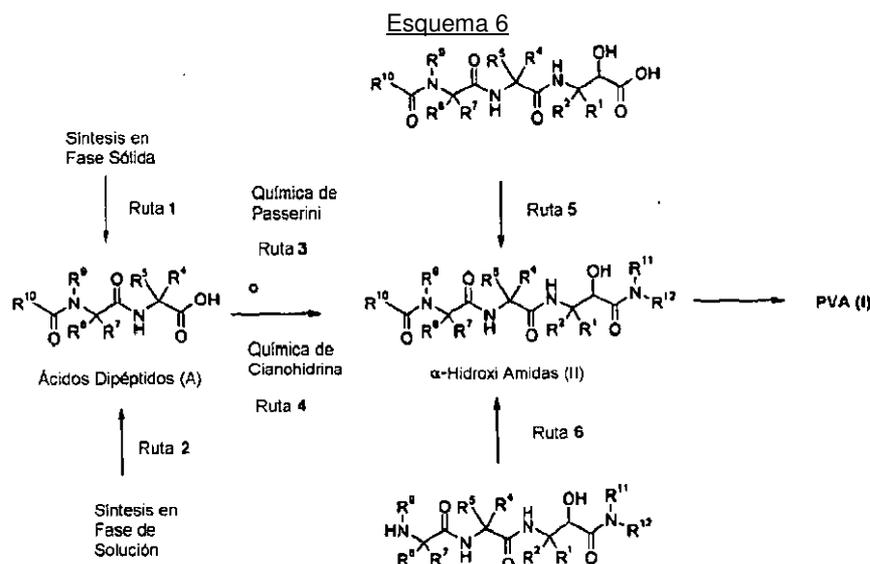
Procedimiento típico

20 A una solución agitada de la  $\alpha$ -hidroxiamida correspondiente (II) (1 equiv.) en DCM seco (1 ml/25-250 mg de alcohol) y opcionalmente DMF seca (10-35 % v/v dependiendo de la solubilidad) a temperatura ambiente se le añadió en porciones peryodinano de Dess-Martin (1,6 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se controló por LC-MS hasta que se produjo la conversión completa en el producto piruvamida (normalmente de 1 h a 1 día). Cuando fue necesario, se añadió más cantidad de peryodinano de Dess-Martin para completar la oxidación. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de  $\text{NaHCO}_3$  sat. (ac.) (1 volumen) y  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  ac. (10 % p/v). La mezcla se agitó durante aproximadamente 30 min, se diluyó con EtOAc (10 volúmenes) y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. (ac.) (2 x 5 volúmenes), agua desionizada (5 volúmenes) y salmuera (volúmenes). La capa orgánica se secó posteriormente sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa se siguió generalmente de liofilización para la peptidil piruvamida deseada (1).

30 En algunos casos, especialmente cuando los compuestos PVA fueron solubles en agua, la oxidación DMP se concentró sin tratamiento, el residuo se disolvió en DMSO y se sometió directamente a purificación por HPLC preparativa de fase inversa.

35 Como alternativa, la reacción pudo realizarse directamente en DMSO en algunos casos.

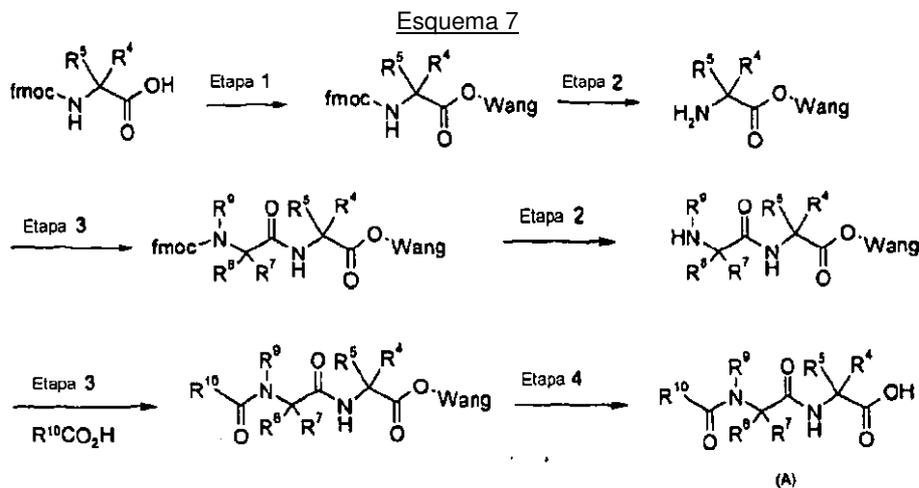
Algunos métodos generales para la síntesis de  $\alpha$ -hidroxi amidas de fórmula (II) se ilustran en el siguiente esquema.



Las rutas 3 y 4 requieren la síntesis de intermedios dipéptidos (A). A continuación se describen algunas rutas a la síntesis de estos compuestos y ejemplos específicos preparados por estas rutas.

Síntesis de intermedios dipéptidos (A)

Ruta 1: Intermedios dipéptidos (A) a través de síntesis de péptidos en fase sólida



Los péptidos se sintetizaron sobre resina Wang usando procedimientos de acoplamiento amida convencionales (véase, por ejemplo, Chan, W. C. y White, P. D., *Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis A Practical Approach*, Oxford University Press, 2000). Los Fmoc-aminoácidos se adquirieron a partir de proveedores comerciales (por ejemplo, Advanced Chemtech, Bachem, NovaBiochem o Polypeptide). Se usó DMF de calidad peptídica, que está libre de dimetilamina, para los acoplamientos peptídicos para evitar cualquier retirada no deseada de grupos Fmoc. Se usaron pruebas Kaiser para indicar el acoplamiento con éxito de Fmoc-aminoácidos.

Procedimiento típico

*Etapa 1 - Acoplamiento del primer aminoácido a resina Wang:*

La resina Wang se hinchó con un volumen apropiado de DMF y después se drenó al vacío. El Fmoc-aminoácido (6 equiv.) se añadió seguido de un volumen apropiado de DMF (5 ml/g de resina), suficiente para cubrir la resina y el péptido, y esta mezcla se agitó durante 30 min. Después de este tiempo, se añadieron DIC (3 equiv.) y DMAP (catalítico) y la mezcla se agitó durante 4-5 h. La resina se drenó al vacío, se lavó con DCM y MeOH después se hinchó de nuevo con DCM. El acoplamiento con éxito pudo indicarse realizando la etapa 2 en una pequeña porción de la resina y realizando una prueba Kaiser para indicar la presencia de un grupo NH<sub>2</sub> libre. En general, la cantidad exacta de aminoácido fijado a la resina no se cuantificó y las reacciones posteriores se realizaron en base a la carga

máxima según se indicó por el proveedor. Para los aminoácidos que se adquirieron unidos previamente a la resina Wang, se suministran cargas aproximadas por el proveedor y estas se usaron para calcular la cantidad de reactivo para etapas posteriores.

5 **Etapa 2 - Desprotección Fmoc:**

La resina se agitó con un volumen apropiado de piperidina al 20 % v/v en DMF (5 mUg de resina) durante 1 h, después se lavó con DMF, DCM, MeOH y se hincho de nuevo con DCM. Una prueba Kaiser positiva (color azul)

10 indica la presencia de un grupo NH<sub>2</sub> libre.

10 **Etapa 3 - Acoplamiento Amida:**

La resina se agitó en un volumen apropiado de DMF (~5 mUg de resina) con el Fmoc-aminoácido apropiado (2 equiv.) o un grupo protector R<sub>10</sub>CO<sub>2</sub>H (2 equiv.), TBTU (2 equiv.) y DIPEA (4 equiv. o 6 equiv. si se usa, por ejemplo, la sal HCl) durante 4-5 h. Después de este tiempo, la resina se drenó al vacío, se lavó con DMF, DCM, MeOH y se hinchó de nuevo con DCM. Una prueba Kaiser negativa (sin cambio de color) indica que todos los sitios amino libres se han acoplado. Si la solución permanece azul, se repitió la etapa 3.

15

Las etapas 2 y 3 se repitieron para el acoplamiento de aminoácidos adicionales y grupos de protección según sea necesario.

20

**Etapa 4 - Escisión de la resina:**

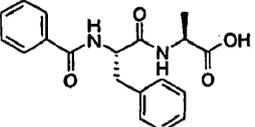
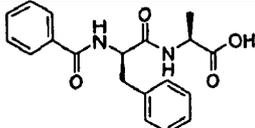
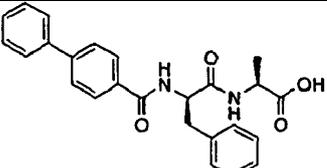
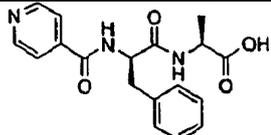
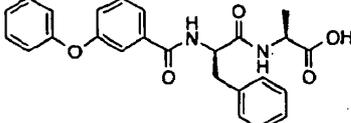
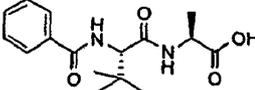
La resina se agitó con la solución de escisión que consiste en TFA al 95 %, TIPS al 2,5 % y agua al 2,5 % (10 mUg de resina) durante 90 min, y después se drenó en un recipiente apropiado.

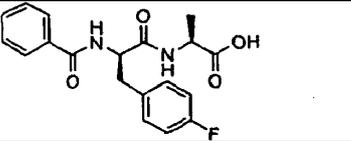
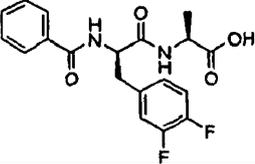
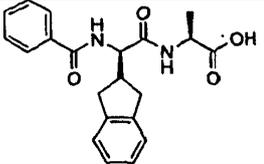
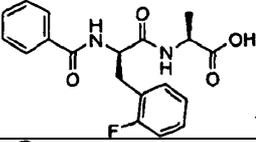
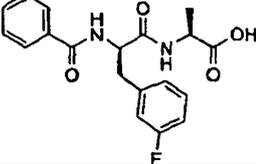
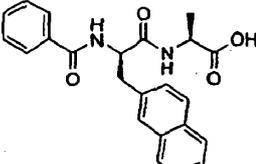
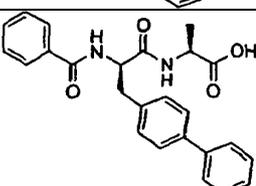
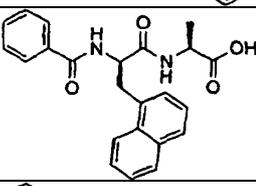
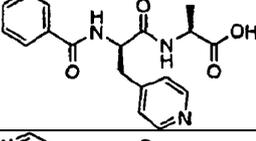
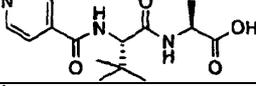
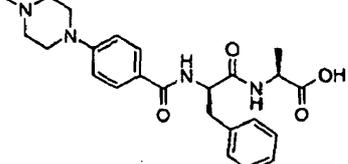
25

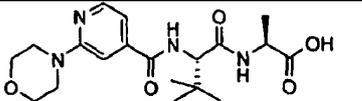
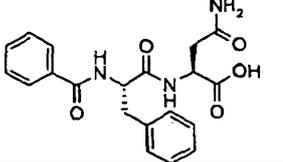
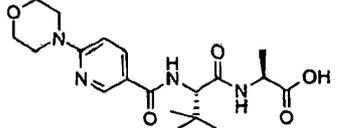
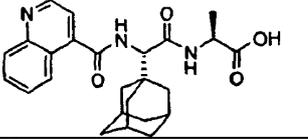
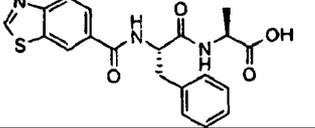
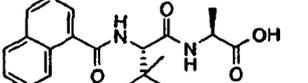
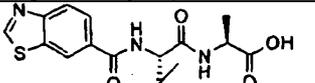
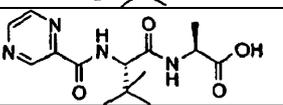
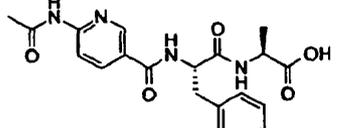
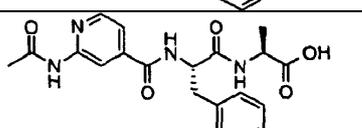
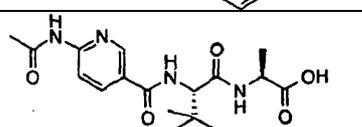
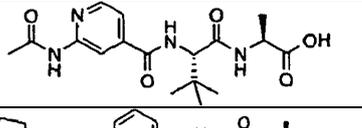
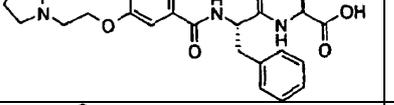
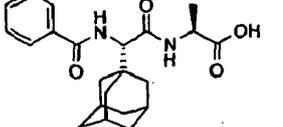
La resina se lavó con DCM filtración al vacío. Posteriormente, el disolvente se evaporó al vacío y después se destiló azeotrópicamente con tolueno para retirar cualquier cantidad residual de agua o se trituró con *iso*-hexano y éter dietílico o MTBE para dar el residuo de producto en bruto. El péptido resultante (A) se usó en bruto o purificado adicionalmente por la trituración con Et<sub>2</sub>O, cromatografía en columna ultrarrápida o HPLC preparativa de fase inversa.

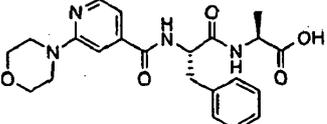
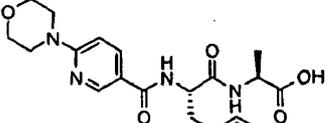
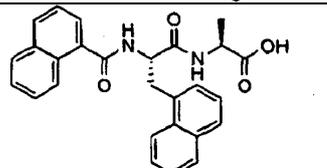
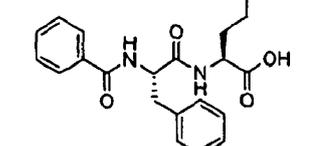
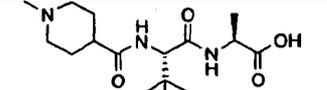
30

**Intermedios dipéptido (A) preparados por la Ruta 1**

Compuesto	Código	Datos Analíticos	Rendimiento
	<b>A1</b>	AnalpH2_MeOH; Tr = 2,96 min; m/z 341 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	2,6 g, 60 %
	<b>A2</b>	AnalpH2_MeOH; Tr = 3,78 min; m/z 341 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	1,09 g, 17 %
	<b>A3</b>	AnalpH2_MeOH; Tr = 4,54 min; m/z 417 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color rosa pálido	318 mg, 40 %
	<b>A4</b>	AnalpH2_MeOH; Tr = 3,04 min; m/z 342 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color naranja pálido	368 mg, 57 %
	<b>A5</b>	AnalpH2_MeOH; Tr = 4,54 min; m/z 433 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	378 mg, 46 %
	<b>A6</b>	AnalpH2_MeOH; Tr = 3,59 min; m/z 307 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	105 mg, 80 %

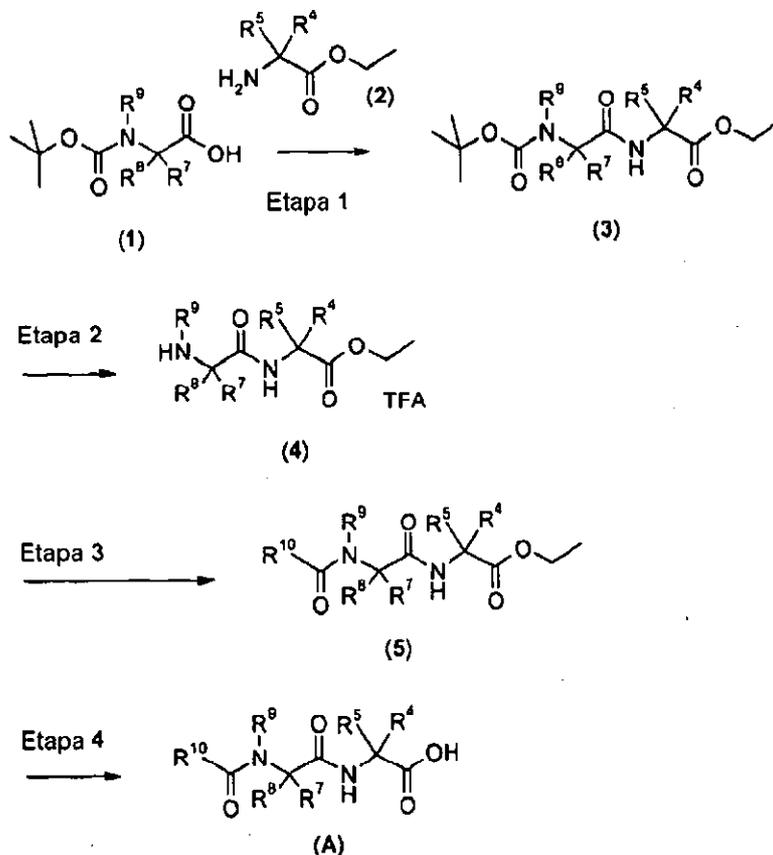
	<b>A7</b>	AnalpH2_MeOH; Tr = 3,85 min; m/z 359 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	171 mg, 49 %
	<b>A8</b>	AnalpH2_MeOH; Tr = 3,98 min; m/z 377 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	269 mg, 73 %
	<b>A9</b>	AnalpH2-MeOH; Tr = 4,12 min; m/z 367 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	213 mg, 60 %
	<b>A10</b>	AnalpH2_MeOH; Tr = 3,78 min; m/z 359 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	183 mg, 52 %
	<b>A11</b>	AnalpH2_MeOH; Tr = 3,85 min; m/z 359 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	190 mg, 54 %
	<b>A12</b>	AnalpH2_MeOH; Tr = 4,23 min; m/z 391 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	160 mg, 42 %
	<b>A13</b>	AnalpH2_MeOH; Tr = 4,49 min; m/z 417 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	307 mg, 75 %
	<b>A14</b>	AnalpH2_MeOH; Tr = 4,26 min; m/z 391 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	317 mg, 83 %
	<b>A15</b>	AnalpH2_MeOH_4 min; Tr = 1,12 min; m/z 342 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	105 mg, 31 %
	<b>A16</b>	AnalpH2_MeOH_4 min; Tr = 1,77 min; m/z 308 (MH <sup>+</sup> ); espuma de color blanco	427 mg, 72 %
	<b>A17</b>	AnalpH2_MeOH_4 min; Tr = 1,51 min; m/z 440 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	154 mg, 13 %

	<b>A18</b>	AnalpH2_MeOH_4 min; Tr = 2,16 min; m/z 393 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	408 mg, 73 %
	<b>A19</b>	AnalpH2_MeOH_4 min; Tr = 2,38 min; m/z 384 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	140 mg, 57 %
	<b>A20</b>	AnalpH2_MeOH_4 min; Tr = 2,24 min; m/z 393 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	328 mg, 60 %
	<b>A21</b>	AnalpH2_MeOH_4 Min; Tr = 2,90 min; m/z 436 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	267 mg, 53 %
	<b>A22</b>	AnalpH2_MeOH_4 min; Tr = 2,53 min; m/z 398 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	88 mg, 15 %
	<b>A23</b>	AnalpH2_MeOH_4 min; Tr = 2,74 min; m/z 357 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	187 mg, 37 %
	<b>A24</b>	AnalpH2_MeOH_4 min; Tr = 2,38 min; m/z 364 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	245 mg, 48 %
	<b>A25</b>	AnalpH2_MeOH_4 min; Tr = 2,13 min; m/z 309 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	233 mg, 53 %
	<b>A26</b>	AnalpH2_MeOH_4 min; Tr = 2,18 min; m/z 399 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	58 mg, 5 %
	<b>A27</b>	AnalpH2_MeOH_4 min; Tr = 2,13 min; m/z 399 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	62 mg, 5 %
	<b>A28</b>	AnalpH2_MeOH_4 min; Tr = 2,08 min; m/z 365 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	405 mg, 78 %
	<b>A29</b>	AnalpH2_MeOH_4 min; Tr = 2,02 min; m/z 365 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	323 mg, 63 %
	<b>A30</b>	AnalpH2_MeOH_4 min; Tr = 1,52 min; m/z 454 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color crema	180 mg, 15 %
	<b>A31</b>	AnalpH2_MeOH_4 min; Tr = 3,08 min; m/z 385 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	100 mg, 20 %

	<b>A32</b>	AnalpH2_MeOH_4 min; Tr = 2,20 min; m/z 427 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	111 mg, 17 %
	<b>A33</b>	AnalpH2_MeOH_4 min; Tr = 2,30 min; m/z 427 (MH <sup>+</sup> ); aceite incoloro	66 mg, 10 %
	<b>A34</b>	AnalpH2_MeOH_4 Min; TR 3,08 min; m/z 441 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	221 mg, 44 %
	<b>A35</b>	AnalpH2_MeOH_4 min; Tr = 2,76 min; m/z 369 (M <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	165 mg, 35 %
	<b>A36</b>	AnalpH2_MeOH_4 min; Tr = 0,71/0,84 min; m/z 328 (MH <sup>+</sup> ); sólido translúcido	383 mg, 17 %

Ruta 2: Intermedios dipéptido (A) a través de la síntesis peptídica de fase en solución

Esquema 8



## Procedimiento típico

*Etapa 1 - Síntesis de ésteres etílicos dipéptido Boc-Amino (3):*

5 Una solución del compuesto (1) (1 equiv.) en THF (~1 g/10 ml) se trató con cloroformiato de iso-butilo (1,05 equiv.) a -40 °C, y NMM (1 equiv.), y se agitó a -40 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción anterior se le añadió una solución del compuesto (2) (1,1 equiv.) en una mezcla de DMF y THF (~1 g/4 ml, 1:1) a -40 °C seguido de la adición de NMM (1 equiv.). La mezcla resultante se agitó a -40 °C durante 2 h. Las sales precipitadas se filtraron y se lavaron con EtOAc. El filtrado combinado se lavó con una solución al 10 % p/v de ácido cítrico, una solución al 5 % p/v de NaHCO<sub>3</sub> y una solución de salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo en bruto. Se purificó generalmente por cromatografía ultrarrápida sobre sílice o por HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto deseado (3).

*Etapa 2 - Síntesis de ésteres etílicos dipéptido amino (4):*

15 Una solución del compuesto (3) (1 equiv.) en DCM (1 g/10 ml) se trató con TFA (5 equiv.) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Los volátiles se concentraron y el residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O (150 ml) para obtener el compuesto deseado (4).

20 Como alternativa, esta reacción puede realizarse disolviendo el compuesto Boc-protégido (3) en DCM y con agitación con ~10 equiv. de HCl 4 N en dioxano durante hasta 18 horas.

*Etapa 3 - Síntesis de ésteres etílicos dipéptido amido (5):*

25 La Etapa 3 puede realizarse usando diversas condiciones de acoplamiento amida, bien conocidas por los expertos en la técnica. Estas incluyen la reacción del ácido carboxílico correspondiente con el compuesto de fórmula (4) en presencia de reactivos tales como HATU, TBTU o EDC/HOBt y una base de amina terciaria tal como DIPEA en disolventes, tales como DCM o DMF. Como alternativa, el cloruro de ácido correspondiente puede usarse en presencia de una base de amina terciaria en disolventes tales como DCM.

30 Un procedimiento típico es como se indica a continuación:

*Síntesis de éster metílico del ácido (S)-2-((S)-2-benzoilamino-3-fenil-propionilamino)-propiónico (para A1)*

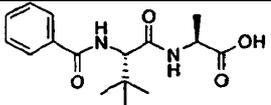
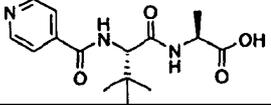
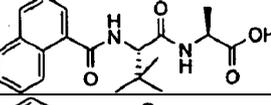
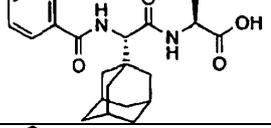
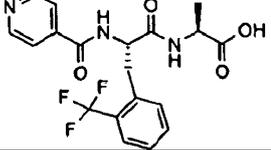
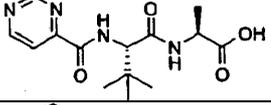
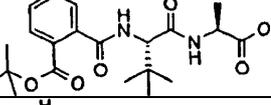
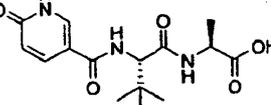
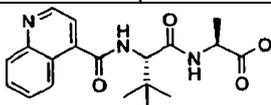
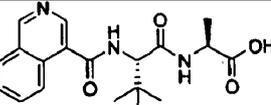
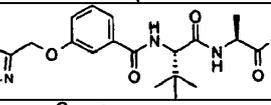
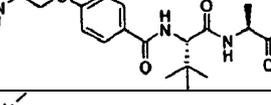
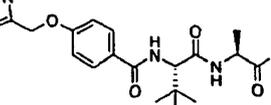
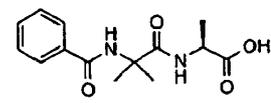
35 A una solución de éster etílico del ácido (S)-2-((S)-2-amino-3-fenil-propionilamino)-propiónico-sal trifluoroacetato (10 g, 37,9 mmol) y DIPEA (19,5 ml, 113,6 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió cloruro de benzoilo (4,0 ml, 34,1 mmol) a -20 °C y se agitó a -20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró para retirar las sales y el filtrado se lavó con una solución al 10 % de ácido cítrico (2 x 50 ml), una solución al 5 % de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 50 ml) y una solución de salmuera (50 ml) respectivamente, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo que se disolvió en CHCl<sub>3</sub> (20 ml) y se trituró con n-pentano. El sólido precipitado se filtró y se lavó con una mezcla de Et<sub>2</sub>O y n-pentano (50 ml, 1:1), después se secó para obtener éster etílico del ácido (S)-2-((S)-2-benzoilamino-3-fenil-propionilamino)-propiónico (6,5 g, 47 %) en forma de un sólido de color blanco. F<sub>r</sub>: 0,8 (MeOH al 10 %/CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,60-8,55 (1H, m), 7,76 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,52-7,35 (5H, m), 7,27 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,18 (1H, t, J = 7,6 Hz), 4,80-4,70 (1H, m), 4,30-4,22 (1H, m), 4,07 (2H, c), 3,11 (1H, dd, J = 4, 14 Hz), 3,01-2,98 (1H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,18 (3H, t, J = 6,8 Hz); m/z 369 (MH)<sup>+</sup>.

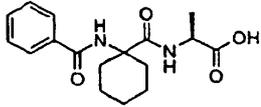
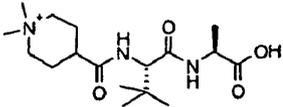
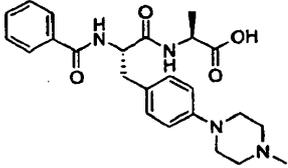
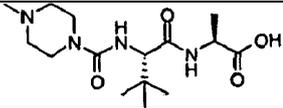
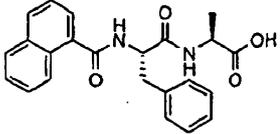
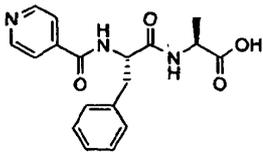
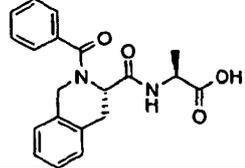
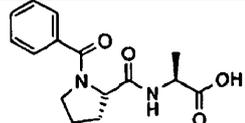
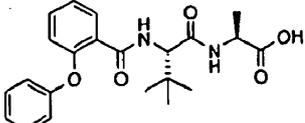
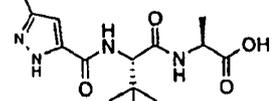
*Etapa 4 - Síntesis de dipéptidos protegidos (A):*

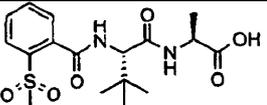
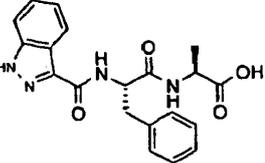
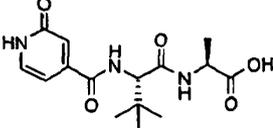
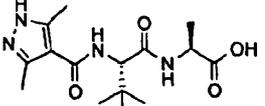
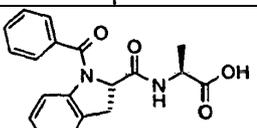
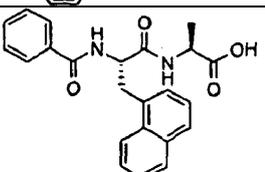
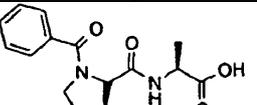
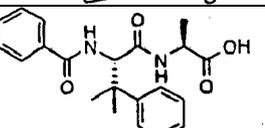
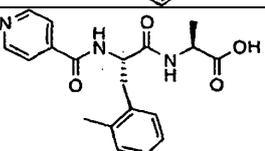
50 A una solución del compuesto (5) (1 equiv.) en THF (6 volúmenes) y H<sub>2</sub>O (6 volúmenes) se le añadió LiOH.H<sub>2</sub>O (4 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Los volátiles (THF) se retiraron de la mezcla de reacción y la fase acuosa se ajustó a pH ~3 con una solución al 10 % p/v de ácido cítrico o HCl 1 M. Si precipitó un sólido, se recogió por filtración, se lavó con H<sub>2</sub>O y n-pentano y se secó para obtener el intermedio dipéptido protegido correspondiente (A). Como alternativa, la capa acuosa acidificada se extrajo 3 veces con EtOAc y los productos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron para dar el producto en bruto. En algunos casos, se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida sobre sílice o por HPLC preparativa de fase inversa.

## Intermedios dipéptido (A) preparados por la Ruta 2

Compuesto	Código	Datos Analíticos	Rendimiento
	A1	Method 2_Bic; Tr = 1,01 min; m/z 339 (M-H) <sup>-1</sup> ; sólido de color blanco	4,5 g, 22 %

	<b>A6</b>	Method_2_TFA_UPLC_2; Tr = 1,54 min; m/z 307 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	2,0 g, 16 %
	<b>A16</b>	Method_2_TFA_UPLC_2; Tr = 1,78 min; m/z 336 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanquecino	2,8 g, 19 %
	<b>A23</b>	Fr: 0,2 (MeOH al 10 %-CHCl <sub>3</sub> ); m/z 357 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	3,0 g, 43 %
	<b>A31</b>	Analph2_MeOH_4Min; Tr = 3,12 min; m/z 385 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color crema	3,0 g, 49 %
	<b>A37</b>	Analph2_MeOH_4Min; Tr = 2,40 min; m/z 410 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	212 mg, 35 %
	<b>A38</b>	Method_4_TFA_UPLC_2; Tr = 2,40 min; m/z 307 (M-H); sólido de color blanco	220 mg, 8 %
	<b>A39</b>	Analph2_MeOH_4Min; Tr = 2,75 min; m/z 407 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	240 mg, 8 % /
	<b>A40</b>	Method_4_TFA_UPLC_2; Tr = 1,90 min; m/z 324 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	300 mg, 13 %
	<b>A41</b>	Analph2_MeOH_4 min; Tr = 2,25 min; m/z 357 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	257 mg, 13 %
	<b>A42</b>	Analph2_MeOH_4 min; Tr = 2,20 min; m/z 358 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	150 mg, 16 %
	<b>A43</b>	Analph2_MeOH 4 min; Tr = 1,49 min; m/z 417 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	Usado en bruto
	<b>A44</b>	Analph2_MeOH_4 min; Tr = 1,20 min; m/z 420 (MH <sup>+</sup> ); sólido translúcido	Usado en bruto
	<b>A45</b>	Analph2_MeOH_4 min; Tr = 1,42 min; m/z 417 (MH <sup>+</sup> ); sólido translúcido	Usado en bruto
	<b>A46*</b>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12,04 (1H, a, s), 8,19 (1H, s), 7,83 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,70 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,54-7,48 (1H, m), 7,48-7,41 (2H, m), 4,25-4,16 (1 H, m), 1,46 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,22 (3H, d, J = 7,2 Hz); m/z 279 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	-

	<b>A47*</b>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 7,92 (1H, s), 7,83 (2H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,57-7,52 (2H, m), 7,47 (2H, t, <i>J</i> = 7,6 Hz), 4,25-4,16 (1H, m), 2,67-2,54 (2H, m), 2,25-2,15 (2H, m), 1,80-1,67 (2H, m), 1,60-1,41 (4H, m), 1,22 (3H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz); <i>m/z</i> 319 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	-
	<b>A48*</b>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,80 (1H, a, s), 7,76 (1H, s a), 4,01 (1H, d, <i>J</i> = 9,6 Hz), 3,70-3,61 (1H, m), 3,49-3,41 (2H, m), 3,30-3,21 (2H, m), 3,11 (3H, s), 3,02 (3H, s), 2,65-2,55 (1H, m), 2,03-1,88 (4H, m), 1,11 (3H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 0,93 (9H, s); sólido de color blanco	400 mg, 5 %
	<b>A49</b>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,50 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 8,41 (1H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,82-7,78 (2H, m), 7,54-7,40 (3H, m), 7,30-7,25 (2H, m), 6,93-6,87 (2H, m), 4,72-4,64 (1H, m), 4,30-4,21 (1H, m), 3,73 (2H, d, <i>J</i> = 12,4 Hz), 3,47-3,40 (2H, m), 3,15-2,90 (6H, m), 2,77 (3H, d, <i>J</i> = 3,6 Hz), 1,31 (3H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz); líquido gomoso de color amarillo pálido	150 mg, 15 %
	<b>A50</b>	<i>F<sub>r</sub></i> : 0,1 (MeOH al 10 %/CHCl <sub>3</sub> ); <i>m/z</i> 329 (MH <sup>+</sup> )	450 mg, 18 %
	<b>A51</b>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 8,75 (1H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 8,34 (1H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 7,96 (1H, d, <i>J</i> = 8 Hz), 7,92 (1H, d, <i>J</i> = 8 Hz), 7,70 (1H, d, <i>J</i> = 8 Hz), 7,53-7,47 (2H, m), 7,44-7,37 (4H, m), 7,31 (2H, t, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,27-7,23 (1H, m), 4,90-4,81 (1H, m), 4,24-4,13 (1H, m), 3,21 (1H, dd, <i>J</i> = 3,2, 14,1 Hz), 2,86 (1H, dd, <i>J</i> = 14,1, 11,6 Hz), 1,34 (3H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz); sólido de color blanco	1,6 g, 43 %
	<b>A52</b>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 12,56 (1H, s a), 8,90 (1H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 8,69 (2H, d, <i>J</i> = 5,8 Hz), 8,53 (1H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,67 (2H, d, <i>J</i> = 5,8 Hz), 7,37 (2H, d, <i>J</i> = 7,5 Hz), 7,25 (2H, t, <i>J</i> = 7,5 Hz), 7,16 (1H, t, <i>J</i> = 7,5 Hz), 4,79-4,73 (1H, m), 4,30-4,19 (1H, m), 3,15 (1H, dd, <i>J</i> = 14,1, 3,3 Hz), 2,95 (1H, dd, <i>J</i> = 14,1, 11,6 Hz), 1,33 (3H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz); sólido de color blanco	2,0 g, 30 %
	<b>A53</b>	<i>AnalpH2</i> _MeOH_4Min; <i>Tr</i> = 2,53 min; <i>m/z</i> 353 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	180 mg, 7 %
	<b>A54</b>	<i>AnalpH2</i> _MeOH_4Min; <i>Tr</i> = 1,80 min; <i>m/z</i> 291 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	957 mg, 36 %
	<b>A55</b>	<i>F<sub>r</sub></i> : 0,4 (MeOH al 15 %/CHCl <sub>3</sub> ); <i>m/z</i> 399 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	600 mg, 32 %
	<b>A56</b>	<i>F<sub>r</sub></i> : 0,5 (10:89:1, MeOH:CHCl <sub>3</sub> :AcOH); <i>m/z</i> 311 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanquecino	750 mg, 39 %

	<b>A57</b>	$F_r$ : 0,3 (MeOH al 15 %/CHCl <sub>3</sub> ); $m/z$ 385 (MH) <sup>+</sup> ; sólido de color blanco	500 mg, 29 %
	<b>A58</b>	AnalpH2_MeOH_4 min; Tr = 2,60 min; $m/z$ 379 ((M-H) <sup>-</sup> ); sólido de color amarillo pálido	488 mg, 28 %
	<b>A59</b>	$F_r$ : 0,6 (MeOH al 50 %/CHCl <sub>3</sub> ). $m/z$ 324 (MH) <sup>+</sup> ; sólido de color blanquecino	300 mg, 13 %
	<b>A60</b>	$F_r$ : 0,4 (10:89:1, MeOH:CHCl <sub>3</sub> :AcOH). $m/z$ 323 (M-H) <sup>-</sup> ; sólido de color blanquecino	700 mg, 25 %
	<b>A61</b>	AnalpH2_MeOH_4Min; Tr = 2,37 min; $m/z$ 339 (MH) <sup>+</sup> ; sólido de color blanco	80 mg, 6 %
	<b>A62</b>	$F_r$ : 0,5 (MeOH al 20 %-CHCl <sub>3</sub> ); $m/z$ 391 (MH) <sup>+</sup> ; sólido de color blanco	1,4 g, 23 %
	<b>A63</b>	AnalpH2_MeOH_4Min; TR = 1,91 min; $m/z$ 291 (MH) <sup>+</sup> ; sólido de color blanco.	142 mg, 27 %
	<b>A64</b>	$F_r$ : 0,6 (MeOH al 20 %/CHCl <sub>3</sub> ); $m/z$ 369 (MH) <sup>+</sup> ; sólido de color blanco	220 mg, 24 % de BB17
	<b>A65</b>	AnalpH2_MeOH_4Min; Tr = 2,87 min; $m/z$ 355 (MH) <sup>+</sup> ; sólido de color blanco	317 mg, 50 %
(*) Los siguientes compuestos se prepararon usando química de fase en solución usando una variación del esquema descrito en la Ruta 2.			

Para los compuestos (**A46**) y (**A47**) el aminoácido  $\alpha$ -disustituido se convirtió en primer lugar en su éster etílico (SOCl<sub>2</sub>, etanol) que, a su vez, se convirtió en la benzamida correspondiente. Posteriormente, se acopló con el intermedio (2) como se representa en el Esquema 8, y después se hidrolizó de forma análoga para dar el ácido dipéptido correspondiente (**A**).

5

Para el compuesto (**A48**) se acopló éster etílico del ácido (S)-2-((S)-2-amino-3,3-dimetil-butirilamino)-propiónico con ácido 1-metil-piperidina-4-carboxílico usando cloroformiato de isobutilo y N-metilmorfolina en DMF para dar éster etílico del ácido (S)-2-((S)-3,3-Dimetil-2-[(1-metil-piperidina-4-carbonil)-amino]-butirilamino)-propiónico. Después, éste se cuaternizó con Mel en DCM-acetona y posteriormente se hidrolizó usando una resina hidróxido tal como la resina Ambersep 900 - OH.

10

Para el compuesto (**A49**), el compuesto de fórmula (1) se preparó en primer lugar como se indica a continuación. En primer lugar se convirtió Boc-p-bromo-Phe-OH en su éster metílico usando diazometano en condiciones convencionales. Después, el grupo bromo se desplazó con 4-metilpiperazina en condiciones de tipo Buchwald-Hartwig (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, DavePhos, CsCO<sub>3</sub>, THF reflujo, durante 16 h). Finalmente, la hidrólisis del éster metílico usando resina hidróxido Ambersep 900 OH en THF durante 48 h dio Boc-p-(4-metilpiperazin-1-il)-Phe-OH (fórmula (1)), que se usó para sintetizar el compuesto deseado **A49** como se describe en el Esquema 8.

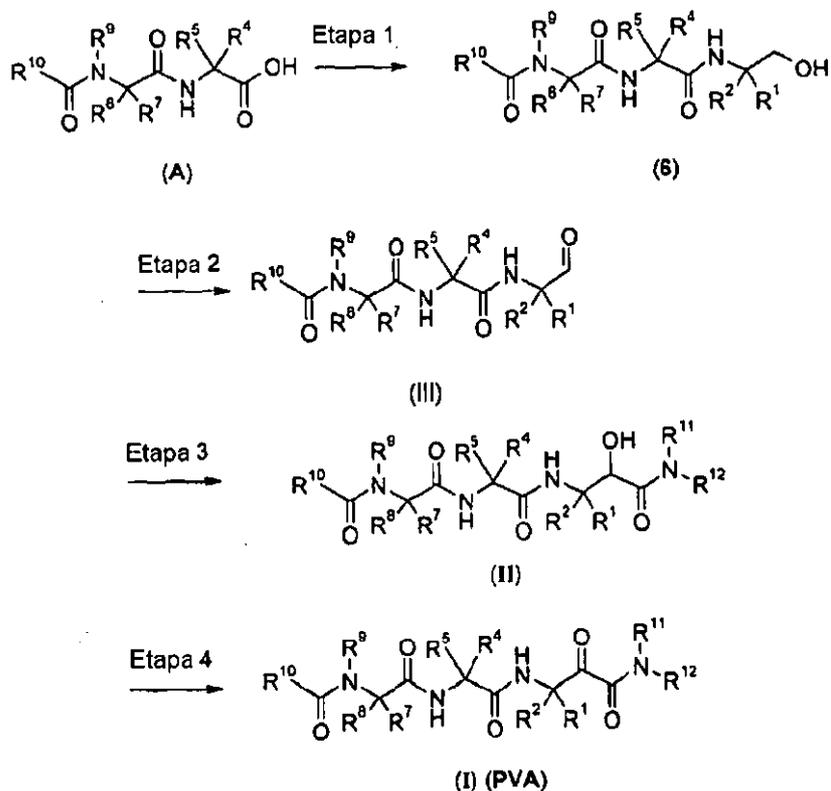
15

Para el compuesto (**A50**), una solución de éster etílico del ácido (S)-2-((S)-2-Amino-3,3-dimetil-butirilamino)-propiónico en una mezcla 1:1 de DCM y NaHCO<sub>3</sub> ac. al 5 % se trató con trifosgeno para generar el isocianato correspondiente. Posteriormente, éste se hizo reaccionar con 1-metilpiperazina para generar la urea, que posteriormente se hidrolizó con LiOH en THF/H<sub>2</sub>O para dar el compuesto deseado (**A50**).

5

Ruta 3: Síntesis de compuestos PVA (I) usando química de Passerini

Esquema 9



10

Procedimiento típico

*Etapa 1 - Síntesis de peptidil alcoholes (6):*

15 A una solución del ácido (**A**) (1 equiv.) en THF (25-50 mg/ml) y opcionalmente DMF (0,05-0,25 volúmenes) a -40 °C se le añadieron NMM (3,1 equiv.) y cloroformiato de iso-butilo (1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante aproximadamente 30 min (el grado de formación del anhídrido mixto puede controlarse inactivando una alícuota de la mezcla de reacción, por ejemplo, en exceso de pirrolidina y analizando el grado de formación amida por LC-MS). Se añadió gota a gota una solución del alcohol amino (1,1 equiv.) en THF o DMF (0,1 volúmenes). La reacción se agitó a -40 °C durante aproximadamente 1 h hasta que se completó según se midió por LC-MS. Si es necesario, puede añadirse más cantidad de alcohol amino. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (10 volúmenes) y NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (10 volúmenes). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 volúmenes). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 10 volúmenes) y salmuera (10 volúmenes) y se concentraron al vacío. El alcohol resultante (**6**) se usó directamente o se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice o por HPLC preparativa de fase inversa.

25

*Etapa 2 - Síntesis de peptidil aldehídos (III):*

30 A una solución agitada del alcohol correspondiente (**6**) (1 equiv.) en DCM seco (1 ml/15-200 mg de alcohol) y opcionalmente DMF seca (10-100 % v/v dependiendo de la solubilidad) a temperatura ambiente se le añadió en porciones peryodinano de Dess-Martin (2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se controló por LC-MS hasta que se produjo la conversión completa en el producto aldehído (normalmente de 1 h a 1 día). Cuando fue necesario, se añadió más cantidad de peryodinano de Dess-Martin para completar la oxidación. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> sat. (ac.) (1 volumen) y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (ac.) (10 % p/v). La mezcla se agitó durante aproximadamente 30 min, se diluyó con EtOAc (10 volúmenes) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (ac.) (2 x 5 volúmenes), agua desionizada (5 volúmenes) y salmuera (5 volúmenes). La capa orgánica se secó

35

posteriormente sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó para dar el compuesto deseado que se usó opcionalmente "tal cual" o se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (se usó un gradiente de  $\text{H}_2\text{O} + \text{TFA}$  al 0,1 %:MeCN + TFA al 0,1 % a 50 °C para HPLC preparativa) seguido de liofilización para dar el compuesto deseado (III).

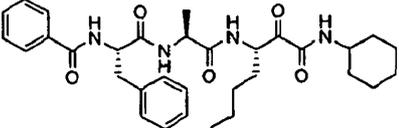
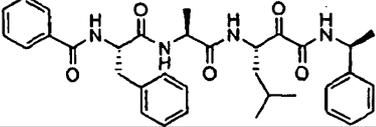
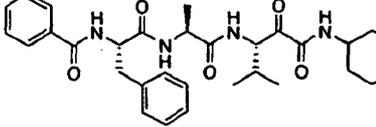
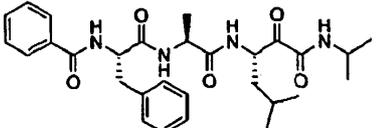
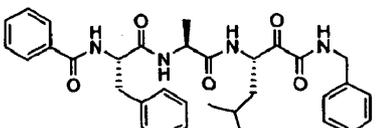
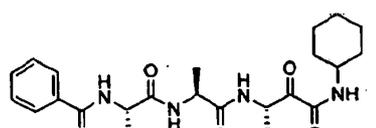
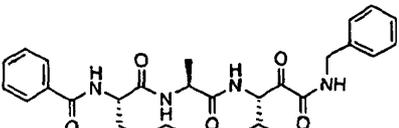
5 *Etapas 3 - Síntesis de peptidil  $\alpha$ -hidroxiamidas (II):*

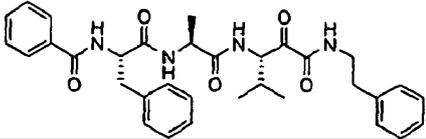
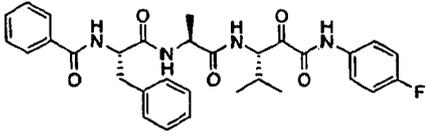
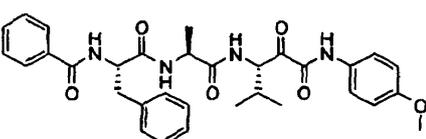
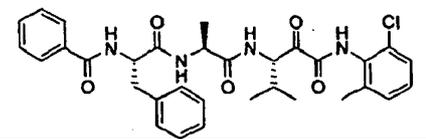
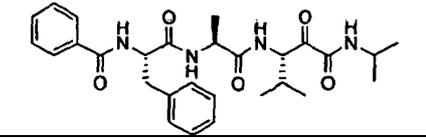
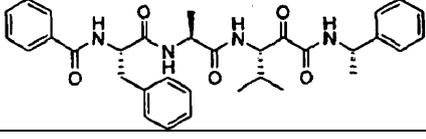
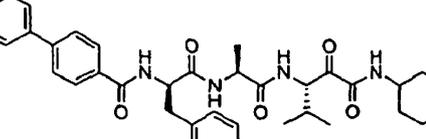
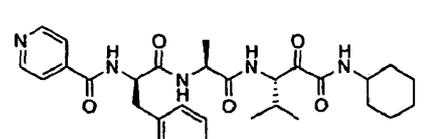
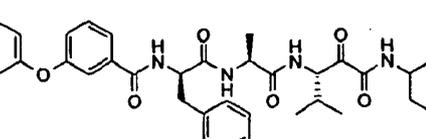
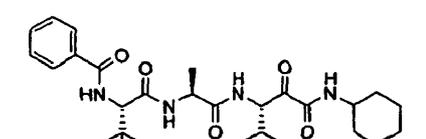
10 A una solución agitada del aldehído correspondiente (III) (1 equiv.) en DCM seco (1 ml/10-50 mg de aldehído) y opcionalmente DMF seca (10-35 % v/v dependiendo de la solubilidad) a 0 °C se le añadió el isocianuro apropiado (1,1 equiv.) y después piridina (4 equiv.) seguido de la adición gota a gota de ácido trifluoroacético (2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se controló por LC-MS hasta que se produjo la conversión completa en el producto  $\alpha$ -hidroxiamidas y/o ésteres de trifluoroacetato de  $\alpha$ -hidroxiamida (normalmente 0,5-1 día). Cuando fue necesario, se añadió más cantidad de isocianuro para completar la reacción. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, se diluyó con EtOAc (5 volúmenes) y se inactivó mediante la adición de  $\text{NaHCO}_3$  sat. (ac.) (1 volumen). La mezcla se agitó durante 15 aproximadamente 30 min y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. (ac.) (2 x 5 volúmenes) y salmuera (5 volúmenes). La capa orgánica se secó posteriormente sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó y se usó "tal cual" o se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto deseado (II).

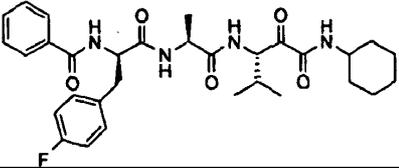
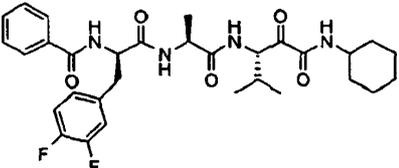
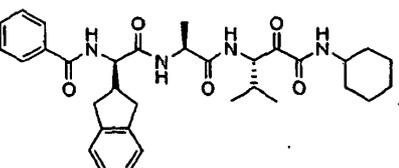
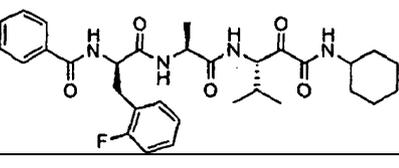
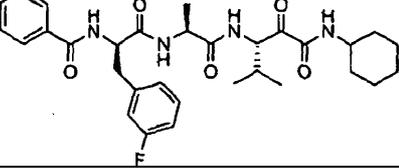
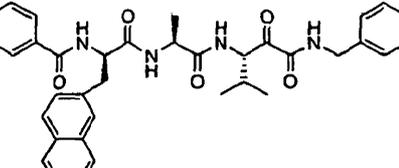
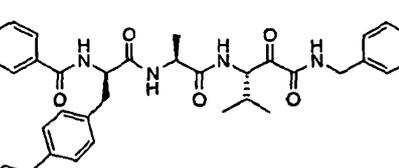
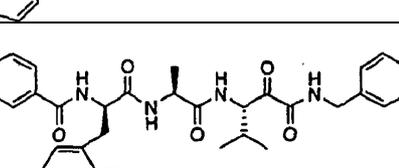
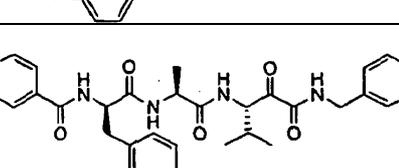
20 *Etapas 4 - Síntesis de compuestos PVA (I)*

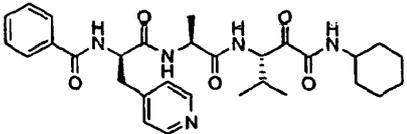
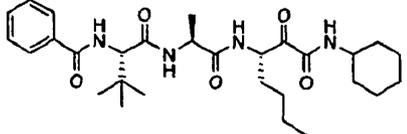
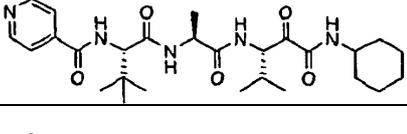
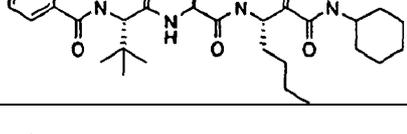
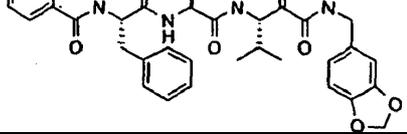
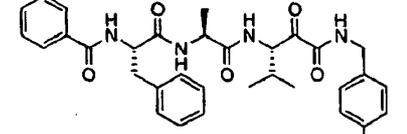
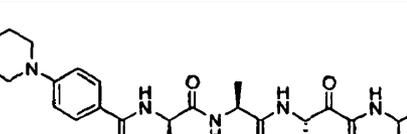
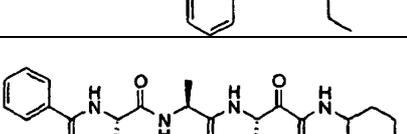
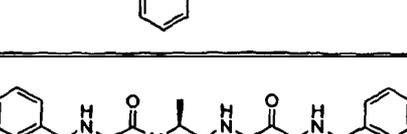
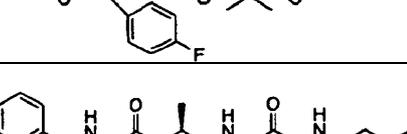
Véase el método A

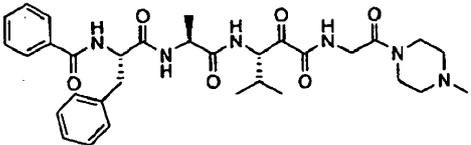
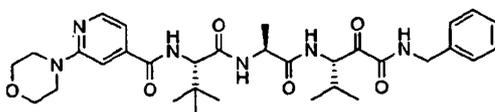
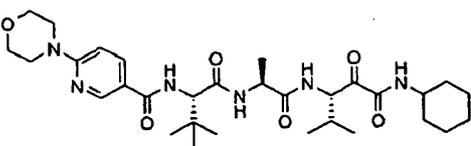
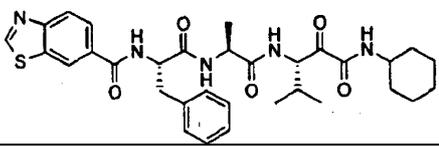
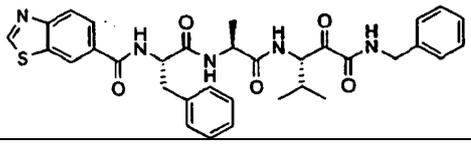
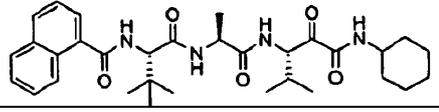
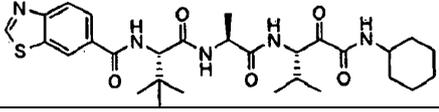
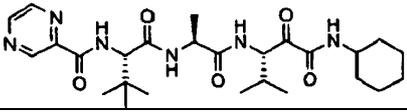
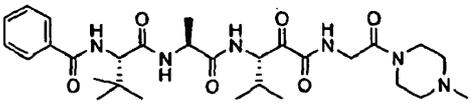
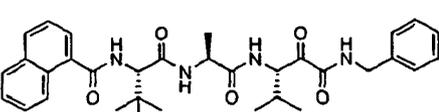
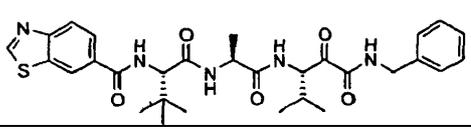
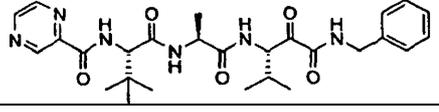
Compuestos PVA preparados por la Ruta 3

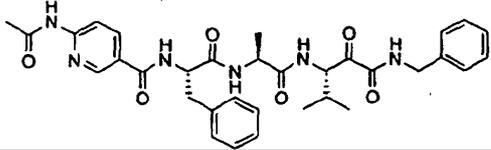
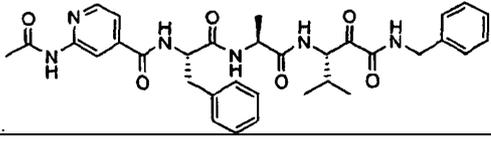
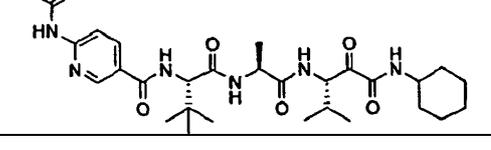
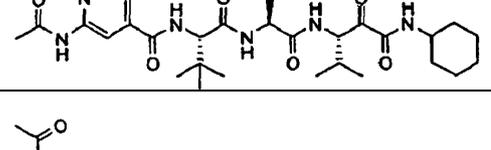
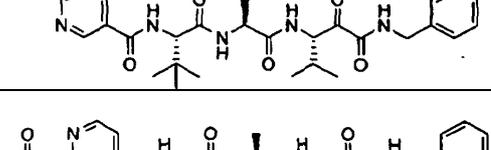
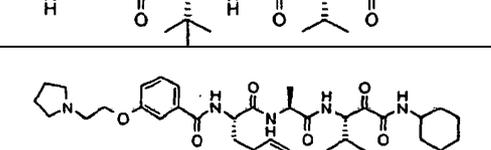
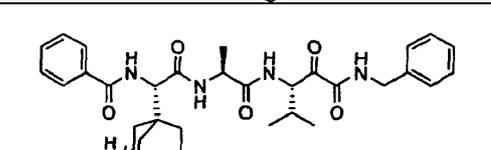
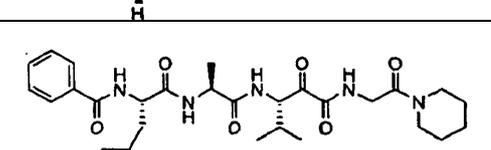
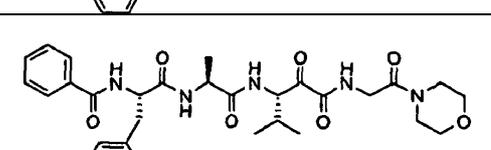
Compuesto	Código	Int.	Datos Analíticos	Rendimiento
	PVA-001	A1	Aldehído QC_2; Tr 7,70 min; m/z 563 ( $\text{MH}^+$ ); sólido de color blanco	76 mg, 7 %
	PVA-002	A1	Aldehído_QC (Gemini)_1; Tr 6,91 min; m/z 585 ( $\text{MH}^+$ ); sólido de color blanco	3 mg, 2 %
	PVA-003	A1	Aldehído QC (Gemini)_1; Tr 6,82 min; m/z 549 ( $\text{MH}^+$ ); sólido de color blanco	11 mg, 26 %
	PVA-004	A1	Aldehído QC (Gemini)_1; Tr 6,53 min; m/z 523 ( $\text{MH}^+$ ); sólido de color blanco	9 mg, 7 %
	PVA-005	A1	Aldehído QC (Gemini)_1; Tr 6,76 min; m/z 571 ( $\text{MH}^+$ ); sólido de color blanco	2 mg, 1 %
	PVA-008	A1	Aldehído QC (Gemini)_1; Tr 6,97 min; m/z 563 ( $\text{MH}^+$ ); sólido de color blanco	8 mg, 8 %
	PVA-009	A1	Aldehído QC (Gemini)_1; Tr 6,53 min; m/z 557 ( $\text{MH}^+$ ); sólido de color blanco	8 mg, 6 %

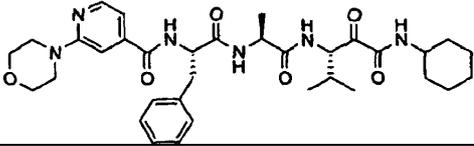
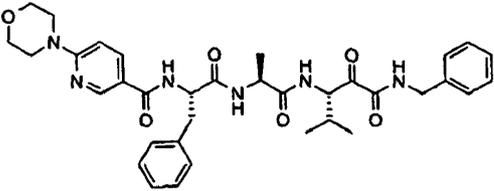
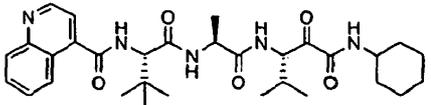
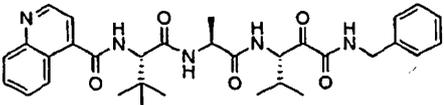
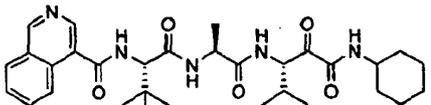
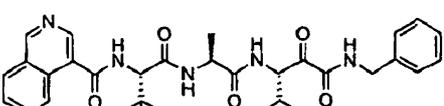
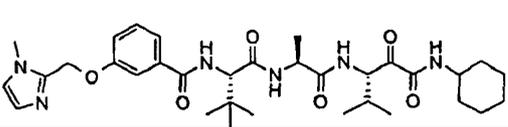
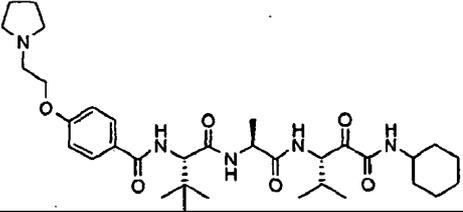
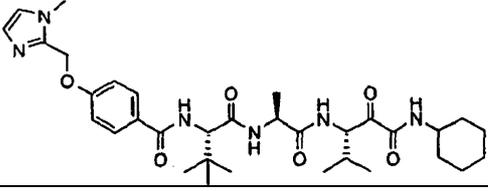
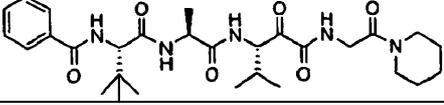
	PVA-010	A1	Aldehído QC (Gemini)_1; Tr 6,65 min; m/z 571 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	5 mg, 3 %
	PVA-011	A1	Aldehído QC (Gemini)_1; Tr 6,65 min; m/z 561 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	4 mg, 3 %
	PVA-012	A1	Aldehído QC (Gemini)_1; Tr 6,55 min; m/z 573 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color beige	6 mg, 4 %
	PVA-013	A1	Aldehído QC (Gemini)_1; Tr 6,69 min; m/z 592 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color beige	2 mg, 1 %
	PVA-015	A1	Aldehído QC (Gemini)_1; Tr 6,31 min; m/z 509 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	1 mg, 1 %
	PVA-016	A1	Aldehído QC (Gemini)_1; Tr 6,83 min; m/z 571 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	1 mg, 1 %
	PVA-019	A3	Aldehído QC_1B; Tr 8,28 min; m/z 625 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	8 mg, 14 %
	PVA-020	A4	Aldehído QC_1B; Tr 5,62 min; m/z 550 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	14 mg, 9 %
	PVA-021	A5	Aldehído QC (Gemini)_1; Tr 7,66 min; m/z 641 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	3 mg, 3 %
	PVA-026	A6	Aldehído QC_2; Tr 7,38 min; m/z 515 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	17 mg, 10 %

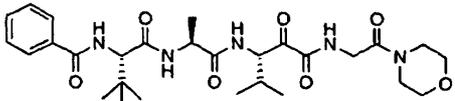
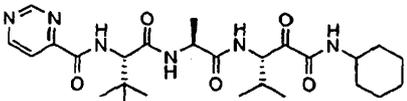
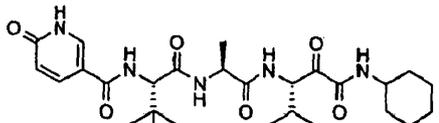
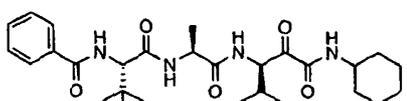
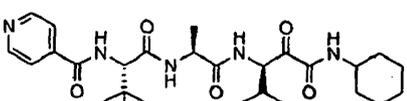
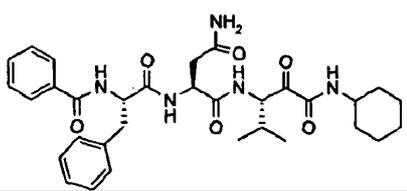
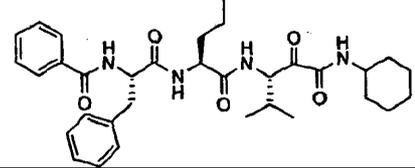
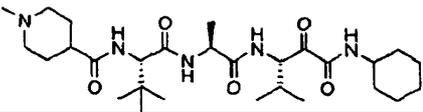
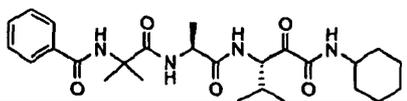
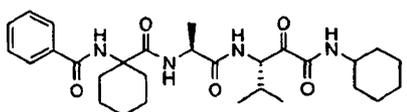
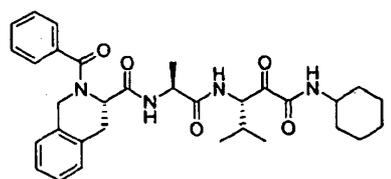
	PVA-027	<b>A7</b>	Aldehído QC_2; Tr 7,49 min; m/z 567 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	12 mg, 6 %
	PVA-028	<b>A8</b>	Aldehído QC_2; Tr 7,60 min; m/z 585 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	8 mg, 3 %
	PVA-029	<b>A9</b>	Aldehído QC_2; Tr 7,80 min; m/z 575 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	11 mg, 7 % .
	PVA-030	<b>A10</b>	Aldehído QC_2; Tr 7,48 min; m/z 567 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	2 mg, 4 %
	PVA-031	<b>A11</b>	Aldehído QC_2; Tr 7,50 min; m/z 567 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	1 mg, 1 %
	PVA-032	<b>A12</b>	Aldehído QC_2; Tr 7,57 min; m/z 607 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color amarillo pálido	4 mg, 3 %
	PVA-033	<b>A13</b>	Aldehído QC_2; Tr 7,84 min; m/z 633 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	2 mg, 1 %
	PVA-034	<b>A14</b>	Aldehído QC_2; Tr 7,60 min; m/z 607 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	1 mg, 1 %
	PVA-035	<b>A4</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,36 min; m/z 558 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	4 mg, 2 %

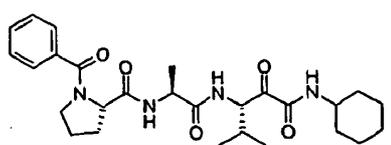
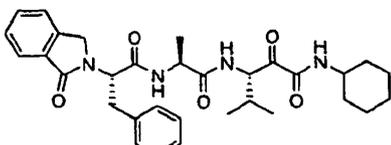
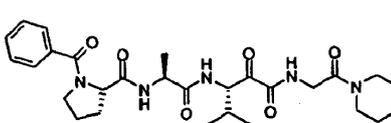
	PVA-036	<b>A15</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,32 min; m/z 550 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	14 mg, 10 %
	PVA-037	<b>A6</b>	Aldehído QC_2; Tr 7,76 min; m/z 529 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	15 mg, 16 %
	PVA-038	<b>A16</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,54 min; m/z 516 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	15 mg, 9 %
	PVA-039	<b>A16</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,90 min; m/z 530 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	14 mg, 11 %
	PVA-041	<b>A1</b>	Aldehído QC_2; Tr 6,94 min; m/z 601 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color crema	7 mg, 6 %
	PVA-042	<b>A1</b>	aldehído QC_2; Tr 7,02 min; m/z 587 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color crema	8 mg, 6 %
	PVA-043	<b>A17</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,81 min; m/z 661 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	2 mg, 1 %
	PVA-044	<b>A1</b>	Aldehído QC_2; Tr 6,20 min; m/z 551 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	8 mg, 7 %
	PVA-045	<b>A7</b>	Aldehído QC_2; Tr 7,14 min; m/z 575 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	13 mg, 11 %
	PVA-046	<b>A1</b>	Aldehído QC_2; Tr 6,18 min; m/z 525 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	8 mg, 9 %

	PVA-047	<b>A1</b>	Aldehído QC_2; Tr 4,86 min; m/z 607 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	16 mg, 14 %
	PVA-048	<b>A18</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,42 min; m/z 609 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	7 mg, 6 %
	PVA-049	<b>A20</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,75 min; m/z 601 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	8 mg, 17 %
	PVA-050	<b>A22</b>	Aldehído QC_2; Tr 7,06 min; m/z 606 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	8 mg, 12 %
	PVA-051	<b>A22</b>	Aldehído QC_2; Tr 6,73 min; m/z 614 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	3 mg, 4 %
	PVA-052	<b>A23</b>	Aldehído QC_2; Tr 7,82 min; m/z 565 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	30 mg, 30 %
	PVA-053	<b>A24</b>	Aldehído QC_2; Tr 7,06 min; m/z 572 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	21 mg, 26 %
	PVA-054	<b>A25</b>	Aldehído QC_2; Tr 6,92 min; m/z 517 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	27 mg, 37 %
	PVA-055	<b>A6</b>	Aldehído QC_2; Tr 4,75 min; m/z 573 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	9 mg, 3 %
	PVA-056	<b>A23</b>	Aldehído QC_2; Tr 7,47 min; m/z 573 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	17 mg, 17 %
	PVA-057	<b>A24</b>	Aldehído QC_2; Tr 6,72 min; m/z 580 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	12 mg, 11 %
	PVA-058	<b>A25</b>	Aldehído QC_2; Tr 6,56 min; m/z 525 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	10 mg, 91 %

	PVA-059	<b>A26</b>	Aldehído QC_2; Tr 6,06 min; m/z 615 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	1 mg, 1 %
	PVA-060	<b>A27</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,98 min; m/z 615 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	1 mg, 1 %
	PVA-061	<b>A28</b>	Aldehído QC_2; Tr 6,23 min; m/z 573 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	27 mg, 19 %
	PVA-062	<b>A29</b>	Aldehído QC_2; Tr 6,13 min; m/z 573 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	20 mg, 15 %
	PVA-063	<b>A28</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,92 min; m/z 581 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	14 mg, 81 %
	PVA-064	<b>A29</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,83 min; m/z 581 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	10 mg, 7 %
	PVA-065	<b>A30</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,85 min; m/z 662 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	3 mg, 5 %
	PVA-066	<b>A31</b>	Aldehído QC_2; Tr 8,04 min; m/z 601 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	4 mg, 2 %
	PVA-067	<b>A1</b>	Aldehído QC_2; Tr 6,56 min; m/z 592 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color crema	20 mg, 12 %
	PVA-068	<b>A1</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,83 min; m/z 594 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color crema	8 mg, 5 %

	PVA-069	<b>A32</b>	AnalPH2_MeOH_QC; Tr 8,32 min; m/z 635 (MH <sup>+</sup> ), sólido de color blanco	10 mg, 6 %
	PVA-070	<b>A33</b>	AnalPH2_MeOH_QC; Tr 8,01 min; m/z 643 (MH <sup>+</sup> ), sólido de color blanco	1 mg, 1 %
	PVA-071	<b>A41</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,98 min; m/z 566 (MH <sup>+</sup> ), sólido de color blanco	29 mg, 23 %
	PVA-072	<b>A41</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,70 min; m/z 574 (MH <sup>+</sup> ), sólido de color blanco	32 mg, 26 %
	PVA-073	<b>A42</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,81 min; m/z 566 (MH <sup>+</sup> ), sólido de color blanco	30 mg, 31 %
	PVA-074	<b>A42</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,55 min; m/z 575 (MH <sup>+</sup> ), sólido de color blanco	11 mg, 11 %
	PVA-075	<b>A43</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,74 min; m/z 625 (MH <sup>+</sup> ), sólido de color blanco	9 mg, 11 %
	PVA-076	<b>A44</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,73 min; m/z 628 (MH <sup>+</sup> ), sólido de color blanco	4 mg, 1 %
	PVA-077	<b>A45</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,68 min; m/z 625 (MH <sup>+</sup> ), sólido de color blanco	6 mg, 1 %
	PVA-078	<b>A6</b>	Aldehído QC_2; Tr 6,49 min; m/z 558 (MH <sup>+</sup> ), sólido de color blanco	8 mg, 5 %

	PVA-079	<b>A6</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,72 min; m/z 560 (MH <sup>+</sup> ), sólido de color blanco	5 mg, 3 %
	PVA-082	<b>A38</b>	Aldehído QC_2; Tr 6,90 min; m/z 517 (MH <sup>+</sup> ), sólido de color blanco	2 mg, 1 %
	PVA-084	<b>A40</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,90 min; m/z 532 (MH <sup>+</sup> ), sólido de color blanco	1 mg, 2 %
	PVA-085	<b>A6</b>	Aldehído QC_2; Tr 7,42 min; m/z 515 (MH <sup>+</sup> ), sólido de color blanco	88 mg, 27 %
	PVA-086	<b>A16</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,52 min; m/z 516 (MH <sup>+</sup> ), sólido de color blanco	5 mg, 3 %
	PVA-087	<b>A19</b>	Aldehído QC_1B; Tr 6,73 min; m/z 592 (MH <sup>+</sup> ), sólido de color blanco	16 mg, 7 %
	PVA-088	<b>A35</b>	Aldehído QC_1B; Tr 7,76 min; m/z 577 (MH <sup>+</sup> ), sólido de color blanco	25 mg, 20 %
	PVA-089	<b>A36</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,26 min; m/z 536 (MH <sup>+</sup> ), sólido de color blanco	10 mg, 8 %
	PVA-090	<b>A46</b>	Aldehído QC_2; Tr 6,81 min; m/z 487 (MH <sup>+</sup> ), sólido de color blanco	23 mg, 4 %
	PVA-091	<b>A47</b>	Aldehído QC_2; Tr 7,50 min; m/z 527 (MH <sup>+</sup> ), sólido de color blanco	8 mg, 2 %
	PVA-100	<b>A53</b>	Aldehído QC (Gemini)_2; Tr 6,09 min; m/z 561 (MH <sup>+</sup> ), sólido de color blanco	5 mg, 1,6 %

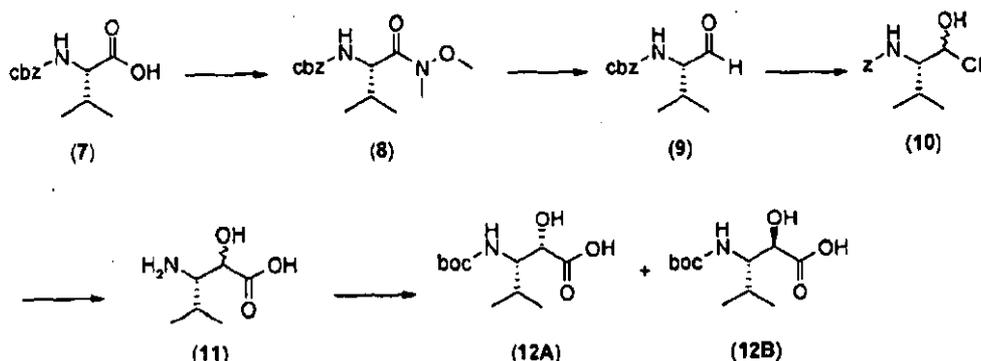
	PVA-101	<b>A54</b>	Aldehído QC_(Gemini)_2; Tr 5,31 min; m/z 499 (MH <sup>+</sup> ), sólido de color blanco	8 mg, 0,5 %
	PVA-104	<b>BB 20</b>	Aldehído QC_1B; Tr 7,38 min; m/z 561 (MH <sup>+</sup> ), sólido de color blanco	3 mg, 3 %
	PVA-145	<b>A54</b>	Aldehído QC_2; Tr 3,99 min; m/z 557 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color amarillo	10 mg, 1 %

#### Rutas 4, 5 y 6

- 5 Todos los compuestos hechos a través de las rutas 4, 5 y 6 utilizaron los intermedios comunes **12A** y/o **12B**.

#### Síntesis de intermedios β-amino-α-hidroxi-amida (12A y 12B)\*

##### Esquema 10



(\*) Ha de apreciarse que aunque **12A** y **12B** pueden aislarse como compuestos separados, no se hizo ningún intento de caracterizar de forma inequívoca los estereocentros alfa al ácido carboxílico, por lo tanto, las estructuras se han dibujado tal cual simplemente para aclarar que son dos diastereómeros. Por simplicidad, cuando se usa **12A**, se dibujará como anteriormente con el centro alfa quiral que tiene la configuración (S).

#### Síntesis de éster bencílico del ácido [(S)-1-(metoxi-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-carbámico (8)

A ácido (S)-2-benciloxycarbonilamino-3-metil-butírico (7) (50,0 g, 199 mmol), clorhidrato de N-metoximetilamina (38,8 g, 398 mmol) y EDC.HCl (47,7 g, 249 mmol) en DCM (500 ml) se le añadió DIPEA (87 ml, 497 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, tiempo después del cual la mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 ml), se lavó con HCl 1 M (ac.) (3 x 200 ml), NaOH 1 M (ac.) (200 ml), NaHCO<sub>3</sub> sat. (ac.) (200 ml) y salmuera (300 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro (51,2 g, 87 %); (AnalpH2\_MeOH\_4 min) Tr, 2,76 min; m/z 295 (MH<sup>+</sup>).

#### Síntesis de éster bencílico del ácido ((S)-1-formil-2-metil-propil)-carbámico (9)

A una solución de éster bencílico del ácido [(S)-1-(metoxi-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-carbámico (8) (33 g, 112 mmol) en THF seco (300 ml) de -30 °C a -40 °C se le añadió en porciones LiAlH<sub>4</sub> (4,3 g, 113 mmol) durante un periodo de 45 min. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con KHSO<sub>4</sub> 1 M (330 ml) a 0 °C después se añadió sal de Rochelle al 10 % p/v (ac.) (330 ml) y la mezcla se agitó durante 20 minutos, después se extrajo con EtOAc (2 x 700 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sal de Rochelle al 10 % p/v (ac.) (330 ml) y salmuera (450 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para obtener el aldehído deseado en forma de un aceite transparente (26,3 g) (AnalpH2\_MeOH\_4 min) Tr, 2,59 min; m/z 236 (MH<sup>+</sup>). (Se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa).

*Síntesis de éster bencílico del ácido ((S)-2-ciano-2-hidroxi-1-isopropil-etil)-carbámico (10)*

A una solución agitada de *éster bencílico del ácido ((S)-1-Formil-2-metil-propil)-carbámico (9)* (26,0 g, 110 mmol) en MeOH (150 ml) a 0 °C se le añadió una solución de NaHSO<sub>3</sub> (11,9 g, 114 mmol) en H<sub>2</sub>O (230 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2,5 h. La mezcla resultante se añadió a una solución de NaCN (8,5 g, 174 mmol) en H<sub>2</sub>O (150 ml) y EtOAc (450 ml) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La capa de EtOAc se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (400 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar la cianohidrina deseada (29,7 g, en bruto, una mezcla ~1:1 de diaestereoisómeros) en forma de un líquido gomoso transparente (AnalpH2\_MeOH\_4 min) T<sub>r</sub>, 2,44 min, 2,48 min; m/z 280 [M+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>. (La mezcla se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.)

*Síntesis de ácido (S)-3-amino-2-hidroxi-4-metil-pentanoico (11)*

A una solución de *éster bencílico del ácido ((S)-2-Ciano-2-hidroxi-1-isopropil-etil)-carbámico (10)* (5,1 g, 19,5 mmol) en 1,4-dioxano (90 ml) se le añadió HCl conc. (90 ml) y anisol (1,5 equiv.) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para retirar el dioxano. Después, la mezcla se lavó con EtOAc y el residuo se concentró adicionalmente al vacío a 40 °C para retirar el HCl conc. Cualquier producto acuoso residual se retiró por destilación azeotrópicamente con tolueno. El residuo se lavó con Et<sub>2</sub>O (2 x 50 ml) para proporcionar ácido hidroxilo (**11**) en forma de un sólido gomoso (en bruto, mezcla de diaestereoisómeros). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,20 (1H, s a), 7,96 (1H, s a), 4,42 (1H, d J = 3,0 Hz), 4,17(1H, d J = 4,0 Hz), 3,17-3,05 (2H, m), 1,98-1,86 (2H, m), 0,96-0,86 (6H, m); m/z 148 (MH)<sup>+</sup>.

*Síntesis de ácido (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroxi-4-metil-pentanoico (12)*

A una solución de *ácido (S)-3-amino-2-hidroxi-4-metil-pentanoico (11)* (asumir 19,5 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió trietilamina (9,0 ml, 64 mmol). Se añadió en porciones dicarbonato de di-terc-butilo (4,7 g, 1,1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y NaOH 1 N (ac.) (75 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó adicionalmente con EtOAc (2 x 100 ml) para retirar cualquier impureza no polar/no ácida. Después, la capa acuosa se acidificó (pH ~2) con HCl 2 N y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío para dar un sólido ceroso de color blanco. Pudo purificarse adicionalmente sobre un cartucho Biotage Isolute (IST)-NH<sub>2</sub> (25 g/150 ml). El cartucho se equilibró en primer lugar con MeOH (75 ml), MeCN (75 ml) y acetato de etilo (75 ml). Después, la mezcla en bruto se cargó sobre el cartucho en MeOH al 5 %/acetato de etilo (50 ml), después se lavó con acetato de etilo (2 x 75 ml) y MeCN (75 ml). Después, la mezcla de ácidos diastereoméricos deseada se eluyó en el cartucho mediante lavado con MeCN que contenía ácido fórmico al 1 % (350 ml). Una mezcla 1:1 de los compuestos deseados se obtuvieron en forma de un sólido de color blanco (1,5 g, 31 %) tras la evaporación del disolvente al vacío.

Como alternativa, el diastereoisómero individual **12A** pudo aislarse disolviendo material en bruto en CHCl<sub>3</sub> y triturando con *n*-pentano, para proporcionar el isómero **12A** en forma de un precipitado que pudo recogerse por filtración.

El filtrado pudo concentrarse para proporcionar el otro diastereoisómero (**12B**) sólido gomoso de color pardo que se puede purificar adicionalmente por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (gradiente de MeOH al 1 %/CHCl<sub>3</sub> con respecto a MeOH al 10 %/CHCl<sub>3</sub>). No se hizo ningún intento de caracterizar de forma inequívoca los estereocentros situados alfa con respecto al ácido carboxílico.

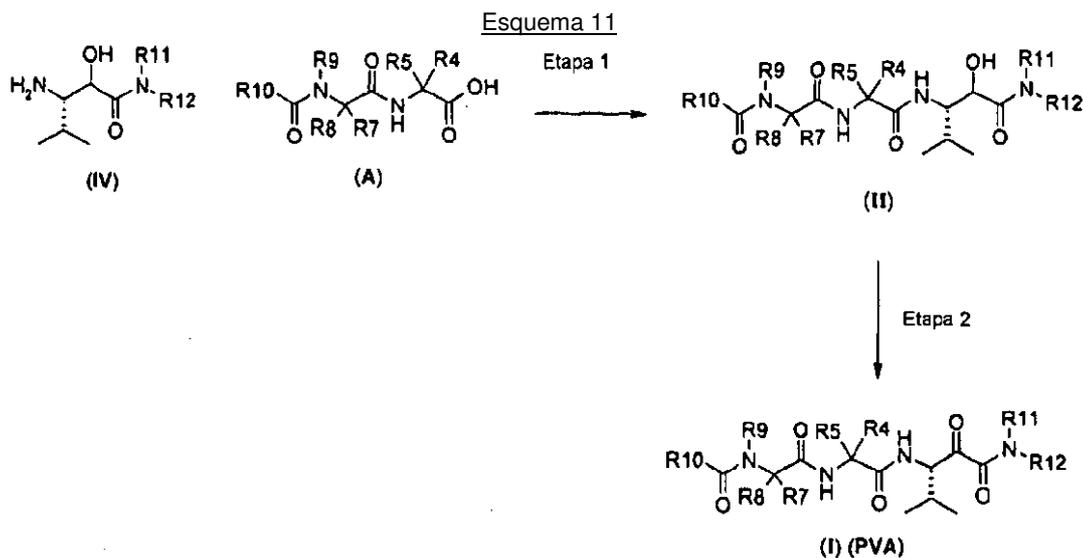
(**12A**): <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,4 (1H, s a), 6,46 (1H, d, J = 10 Hz), 5,38 (1 H, s a), 3,83 (1H, d, J = 6,8 Hz), 3,65-3,59 (1 H, m), 1,99-1,91 (1H, m), 1,36 (9H, s), 0,81-0,76 (6H, m); m/z: 246 [M-H]. (**12B**): <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,44 (1H, s a), 6,21 (1H, d, J = 10 Hz), 4,95 (1H, s a), 4,11 (1H, d, J = 1,6 Hz), 3,53-3,47 (1H, m), 1,74 (1H, m), 1,35 (9H, s), 0,91-0,83 (6H, m); m/z: 246 [M-H].

Como alternativa, **12A** y **12B** pueden sintetizarse de acuerdo con el siguiente procedimiento:

A una solución de ácido hidroxilo (**11**) (2 x 11,5 g,) en una solución acuosa 1 N de NaOH (100 ml) se le añadió una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (0,8 equiv.) en 1,4-dioxano (100 ml) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en H<sub>2</sub>O y se lavó con Et<sub>2</sub>O (2 x 100 ml) para retirar cualquier impureza no polar. La capa acuosa se enfrió a 0 °C, se acidificó (pH ~2) con HCl 1 N y se extrajo con MeOH al 10 %/CHCl<sub>3</sub> (2 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío para dar una mezcla en bruto de alcoholes diastereoméricos (**12A**) y (**12B**) que podía purificarse adicionalmente como se ha descrito anteriormente.

En algunos casos, se usó la mezcla de los alcoholes diastereoméricos (**12A**) y (**12B**) o, como alternativa, (**12A**) o (**12B**) se usaron como diastereómeros individuales para permitir que los productos posteriores se caractericen más fácilmente.

Síntesis de los compuestos PVA (I) a través de la Ruta 4



5 Procedimiento típico

*Etapa 1 - Síntesis de peptidil  $\alpha$ -hidroxiamidas protegidas (II):*

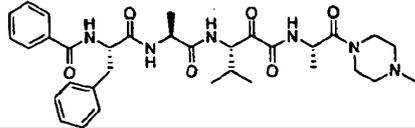
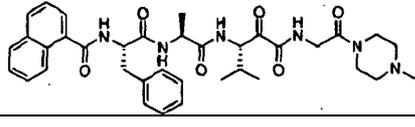
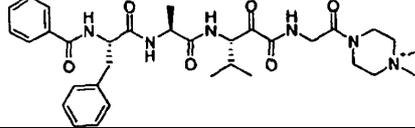
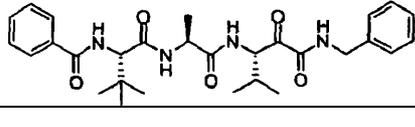
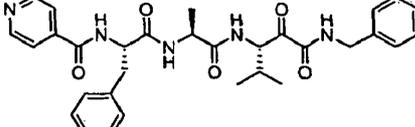
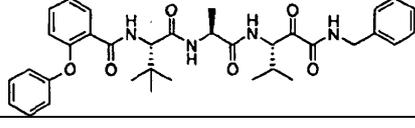
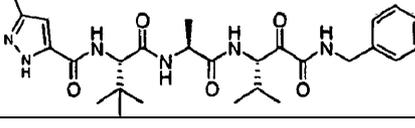
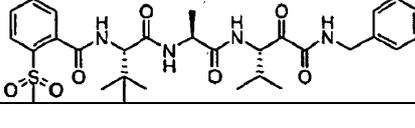
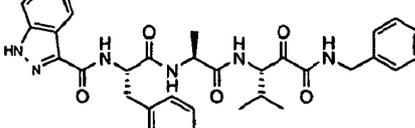
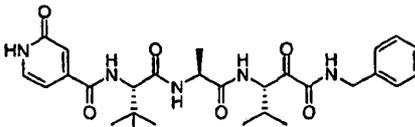
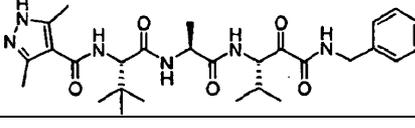
10 A una solución de (A) (375 mg, 1 equiv.) en THF (5 ml) se le añadió cloroformiato de iso-butilo (0,15 ml, 1 equiv.), NMM (2,5 equiv.) a -40 °C. Después de 40 min, se añadió una solución del compuesto (IV) (1 equiv.) en THF (2 ml) y se agitó a -40 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con una solución (ac.) al 5 % de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y una solución de salmuera (10 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo se purificó normalmente por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto deseado (II).

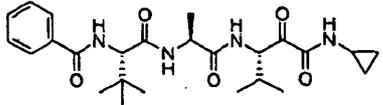
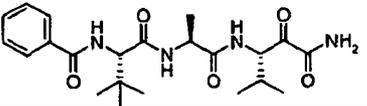
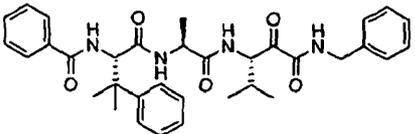
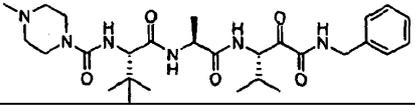
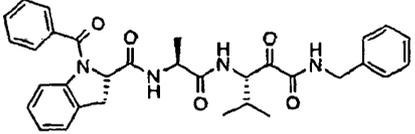
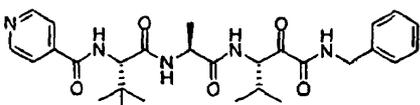
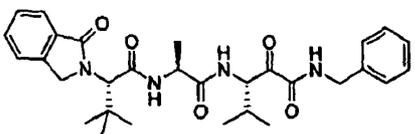
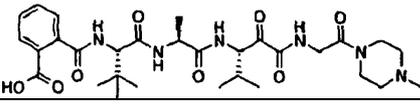
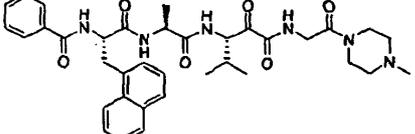
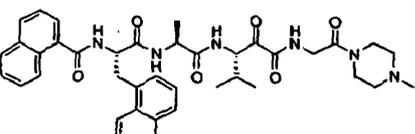
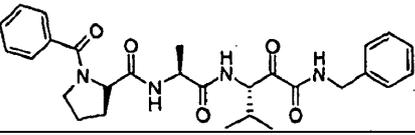
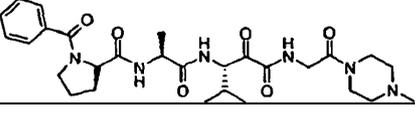
*Etapa 2 - Síntesis de los compuestos PVA (I):*

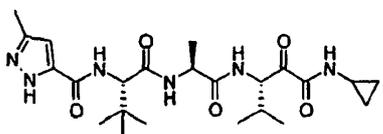
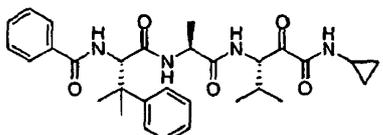
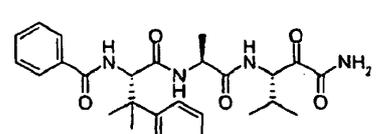
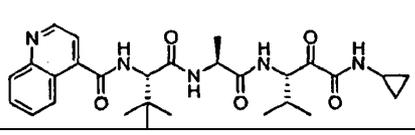
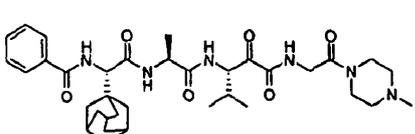
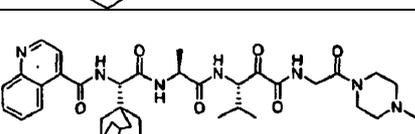
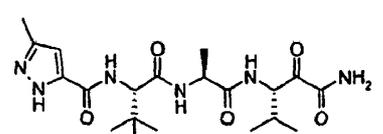
Véase el método A

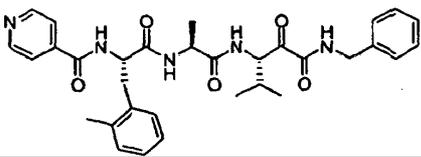
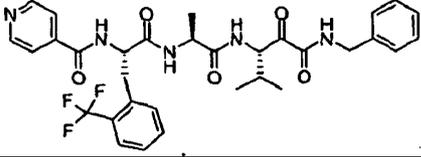
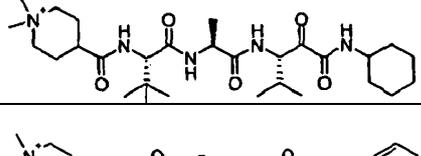
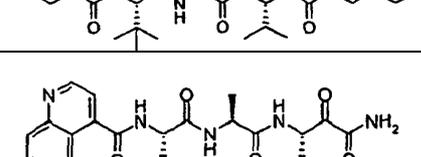
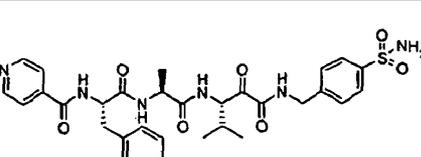
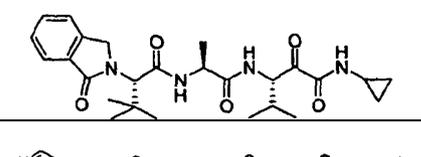
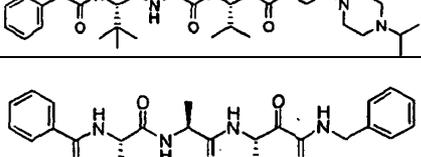
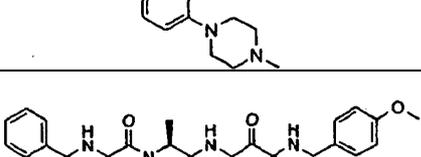
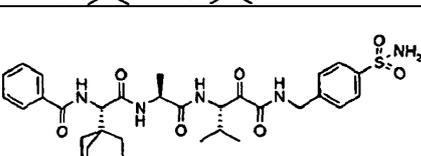
20 **Compuestos PVA preparados por la Ruta 4**

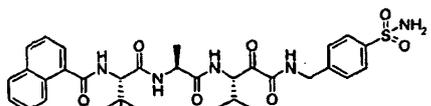
Compuesto	Código	Int (A)	Datos Analíticos	Rendimiento
	PVA-080	<b>A1</b>	Aldehído QC_2; Tr 6,96 min; m/z 615 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	11 mg, 13 %
	PVA-081	<b>A1 (*)</b>	Aldehído QC_2; Tr 6,27 min; m/z 601 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	27 mg, 6 %
	PVA-083	<b>A1</b>	Aldehído QC_2; Tr 4,98 min; m/z 564 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	27 mg, 10 %
	PVA-093	<b>A1</b>	AnalpH9_MeOH_QC; Tr 7,80 min; m/z 651 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	23 mg, 32 %

	PVA-094	<b>A1</b>	AnalpH9_MeOH_QC; Tr 7,65 min; m/z 621 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	62 mg, 40 %
	PVA-095	<b>A51</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,33 min; m/z 657 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	30 mg, 18 %
	PVA-096	<b>A1</b>	Aldehído QC_2; Tr 4,84 min; m/z 621 (M <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	40 mg, 37 %
	PVA-097	<b>A6</b>	Aldehído QC_2; Tr 7,07 min; m/z 523 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	170 mg, 50 %
	PVA-099	<b>A52</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,41 min; m/z 558 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	137 mg, 12 %
	PVA-106	<b>A55</b>	Aldehído QC_2; Tr 8,05 min; m/z 615 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	35 mg, 24 %
	PVA-107	<b>A56</b>	Aldehído QC_2; Tr 6,25 min; m/z 527 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	20 mg, 12 %
	PVA-108	<b>A57</b>	Aldehído QC_2; Tr 6,63 min; m/z 601 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	28 mg, 21 %
	PVA-113	<b>A58</b>	Aldehído QC_2; Tr 6,96 min; m/z 597 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color amarillo pálido	58 mg, 50 %
	PVA-114	<b>A59</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,56 min; m/z 540 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	24 mg, 7,5 %
	PVA-115	<b>A60</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,82 min; m/z 541 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	30 mg, 11 %

	PVA-116	<b>A6</b>	Aldehído QC_2; Tr 6,33 min; m/z 473 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	184 mg, 51 %
	PVA-118	<b>A6</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,61 min; m/z 433 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	35 mg 6 %
	PVA-121	<b>A64</b>	Aldehído QC_2; Tr 7,55 min; m/z 585 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	40 mg, 27 %
	PVA-122	<b>A50</b>	Aldehído QC_2; Tr 4,90 min; m/z 545 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	31 mg, 8 %
	PVA-123	<b>A61</b>	Aldehído QC_2; Tr 7,03 min; m/z 555 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	3 mg, 4 %
	PVA-128	<b>A16</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,23 min; m/z 524 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	99 mg, 15 %
	PVA-129	<b>BB19</b>	Aldehído QC_2; Tr 7,25 min; m/z 535 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	276 mg, 47 %
	PVA-136	<b>A39</b> <sup>(i)</sup>	AnalpH9_MeOH_QC; Tr 5,81 min; m/z 617 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	110 mg, 35 %
	PVA-137	<b>A62</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,33 min; m/z 657 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	89 mg, 53 %
	PVA-138	<b>A34</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,68 min; m/z 707 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	85 mg, 53 %
	PVA-139	<b>A63</b>	Aldehído_QC (Gemini)_2; Tr 5,33 min; m/z 507 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	53 mg, 48 %
	PVA-140	<b>A63</b>	Aldehído_QC (Gemini)_2; Tr 3,32 min; m/z 557 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color amarillo pálido	45 mg, 25 %

	PVA-141	<b>A56</b>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,96 (1H, s), 8,75 (1H, d, <i>J</i> = 4,8 Hz), 8,37 (1H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 8,02 (1H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,45 (1H, d, <i>J</i> = 9,6 Hz), 6,37 (1H, s), 5,00 (1H, t, <i>J</i> = 6,2 Hz), 4,47-4,37 (2H, m), 2,77-2,69 (1H, m), 2,25 (3H, s), 2,22-2,10 (1H, m), 1,18 (1H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 0,92-0,76 (15H, m), 0,70-0,61 (2H, m), 0,60-0,52 (2H, m); m/z 477 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	9 mg, 3 %
	PVA-142	<b>A64</b>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,76 (1H, d, <i>J</i> = 4,4 Hz), 8,16 (1H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 8,08 (1H, d, <i>J</i> = 8 Hz), 7,69 (1H, d, <i>J</i> = 9,3 Hz), 7,51-7,34 (7H, m), 7,27 (2H, t, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,16-7,10 (1H, m), 5,03 (1H, dd, <i>J</i> = 7,7, 5,3 Hz), 4,91 (1H, d, <i>J</i> = 9,3 Hz), 4,47-4,41 (1H, m), 2,79-2,71 (1H, m), 2,24-2,14 (1H, m), 1,46 (3H, s), 1,45 (3H, s), 1,22 (3H, d, <i>J</i> = 6,9 Hz), 0,90 (3H, d, <i>J</i> = 7,0 Hz), 0,80 (3H, d, <i>J</i> = 7,0 Hz), 0,69-0,63 (2H, m), 0,59-0,53 (2H, m); m/z 535 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	20 mg, 18 %
	PVA-143	<b>A64</b>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,16 (1H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 8,10-8,02 (2H, m), 7,77 (1H, s), 7,69 (1H, d, <i>J</i> = 9,6 Hz), 7,51-7,34 (7H, m), 7,29-7,21 (2H, m), 7,15-7,10 (1H, m), 5,05 (1H, dd, <i>J</i> = 7,9, 5,4 Hz), 4,91 (1H, d, <i>J</i> = 9,6 Hz), 4,47-4,41 (1H, m), 2,24-2,15 (1H, m), 1,46 (3H, s), 1,45 (3H, s), 1,22 (3H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 0,90 (3H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 0,81 (3H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz); m/z 493 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	22 mg, 22 %
	PVA-144	<b>A41</b>	Aldehído QC_2; Tr 4,89 min; m/z 524 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	130 mg, 13 %
	PVA-146	<b>A31</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,57 min; m/z 651 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	17 mg, 70 %
	PVA-147	<b>A21</b>	Aldehído QC_2; Tr 4,58 min; m/z 702 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	35 mg, 8 %
	PVA-148	<b>A56</b>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,94 (1H, s), 8,34 (1H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 8,01 (1H, s), 7,95 (1H, d, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,73 (1H, s), 6,37 (1H, s), 5,03 (1H, dd, <i>J</i> = 7,8, 5,3 Hz), 4,47-4,41 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,25-2,14 (1H, m), 1,19 (3H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 0,97-0,86 (12H, m), 0,82 (3H, d, <i>J</i> = 7,0 Hz); m/z 435 (M-H) <sup>-</sup> ; sólido de color crema	11 mg, 10 %

	PVA-151	<b>A65</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,61 min; m/z 572 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	33 mg 4 %
	PVA-152	<b>A37</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,87 min; m/z 626 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	51 mg 16 %
	PVA-153	<b>A48</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,21 min; m/z 550 (M <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	16 mg, 17 %
	PVA-154	<b>A48</b>	Aldehído QC_2; Tr 4,96 min; m/z 558 (M <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	19 mg, 20 %
	PVA-156	<b>A41</b>	Aldehído QC_2; Tr 4,26 min; m/z 484 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	15 mg 2 %
	PVA-161	<b>A52</b>	AnalpH9_MeOH_QC; Tr 6,75 min; m/z 637 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	32 mg, 20 %
	PVA-177	<b>BB19</b>	AnalpH2_MeOH_QC; Tr 8,03 min; m/z 485 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	109 mg, 18 %
	PVA-187	<b>A41</b>	Aldehído QC_2; Tr 3,94 min; m/z 652 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	106 mg, 35 %
	PVA-198	<b>A49</b>	Aldehído QC_2; Tr 5,27 min; m/z 655 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color amarillo pálido	1 mg, 1 %
	PVA-204	<b>A6</b>	AnalpH2_MeOH_QC; Tr 7,02 min; m/z 553 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	59 mg, 29 %
	PVA-214	<b>A31</b>	Aldehído QC_2; Tr 6,93 min; m/z 680 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	52 mg, 26 %

	PVA-215	A23	Aldehído QC_2; Tr 6,43 min; m/z 652(MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	77 mg, 39 %
-----------------------------------------------------------------------------------	---------	-----	-------------------------------------------------------------------------------	-------------

(\*) Implica una etapa de hidrólisis adicional. Véase la conversión de (**BB21**) en (**BB22**).

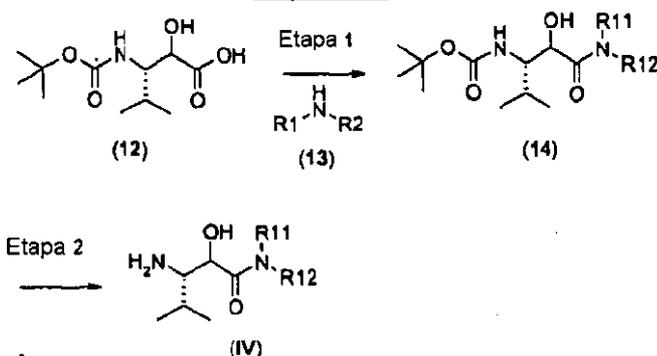
(†) Implica una desprotección adicional del grupo tBu con TFA y triisopropilsilano en DCM antes de la oxidación con Periodinano de Dess-Martin.

- 5 Además de los intermedios dipéptido (**A**), todos los compuestos anteriores sintetizados por la Ruta 4 usaron intermedios  $\alpha$ -Hidroxiamidas de fórmula (**IV**).

#### Síntesis de $\alpha$ -Hidroxiamidas (**IV**)

10

#### Esquema 12



#### Procedimientos típicos

- 15 *Etapa 1 - Síntesis de Boc- $\beta$ -Amino- $\alpha$ -Hidroxiamidas (14):*

A una solución de (**12A**) (1,0 equiv.) en DMF o DCM (1 g/5 ml) se le añadió EDC.HCl (1,2 equiv.), HOST (1,1 equiv.) y DIPEA (1,5 equiv.), después se añadió amina (**13**) (1,1-2 equiv.) pura o disuelta en un disolvente apropiado tal como DCM o DMF a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con una solución (ac.) al 5 % p/v de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y salmuera (2 x 20 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó generalmente por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice o por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto deseado (**14**).

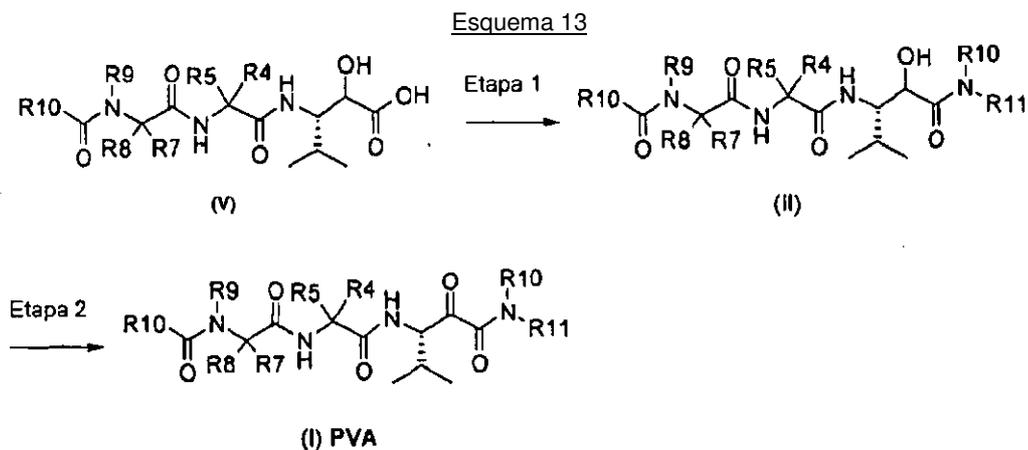
- 25 En algunos casos, EDC y HOBT pudieron reemplazarse con otros reactivos de acoplamiento amida tal como HATU. Las Boc- $\beta$ -amino- $\alpha$ -hidroxiamidas también pudieron formarse haciendo reaccionar el ácido hidroxilo (**12A**) y/o (**12B**) con difosgeno para formar el intermedio 1,3-dioxolano-2,4-dionas que pudieron ser anillos abiertos con las aminas requeridas para proporcionar las hidroxiamidas.

- 30 *Etapa 2 - Síntesis de  $\beta$ -Amino- $\alpha$ -Hidroxiamidas (26):*

Una solución del compuesto (**14**) (1 equiv.) en DCM (~100 mg/ml) se trató con TFA (6 equiv.) a 0 °C y se dejó agitar a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó al vacío para obtener el compuesto (**IV**) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 35 Como alternativa, la desprotección se realizó tratando las Boc  $\beta$ -amino- $\alpha$ -hidroxiamidas con una solución de HCl 4 M en dioxano después de disolver el compuesto en DCM.

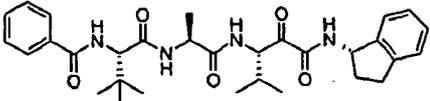
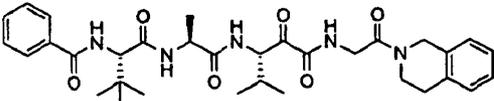
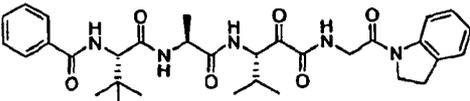
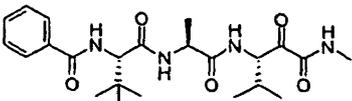
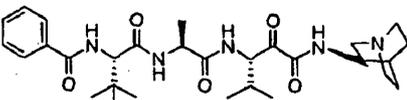
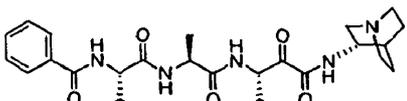
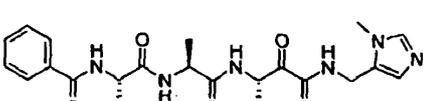
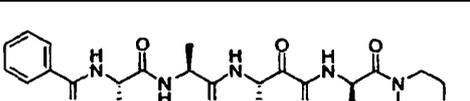
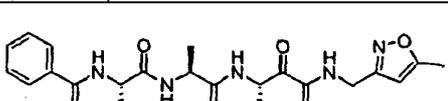
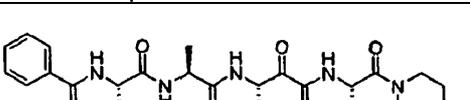
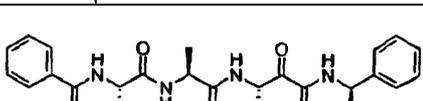
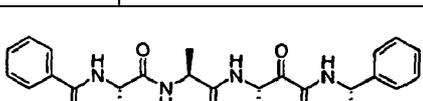
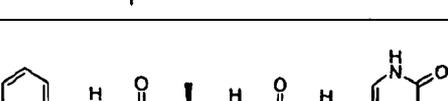
Ruta 5: Síntesis de los compuestos PVA (I) a través de hidroxi ácido tri-péptido

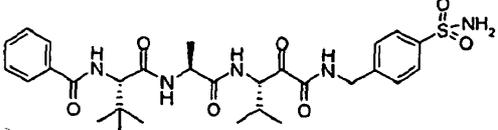
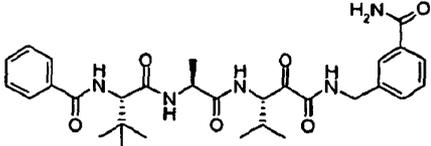
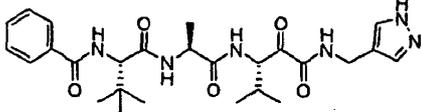
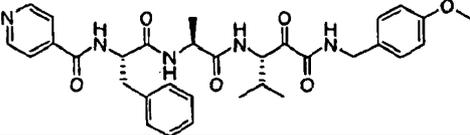
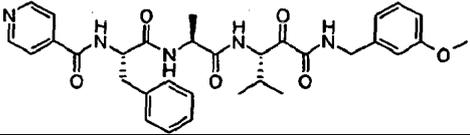
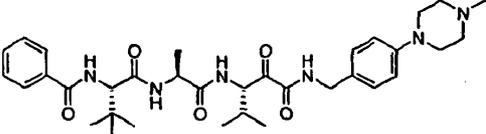
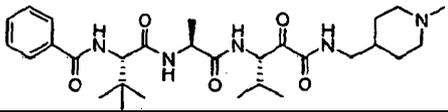
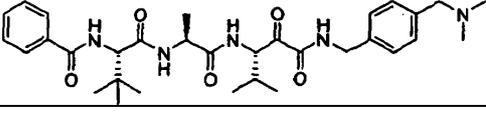
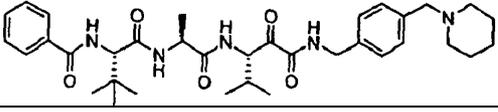
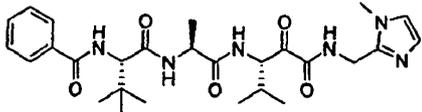
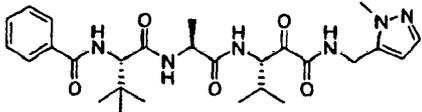


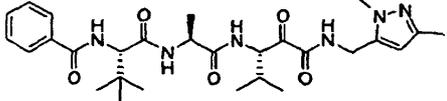
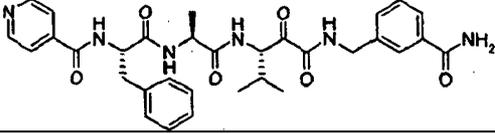
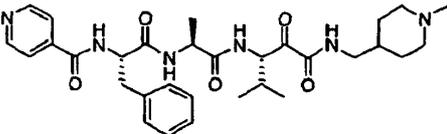
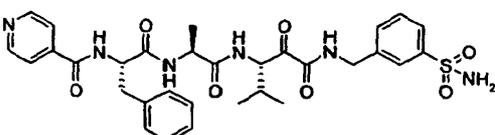
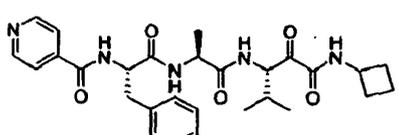
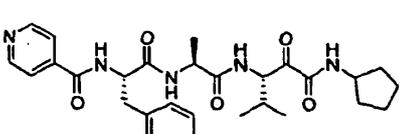
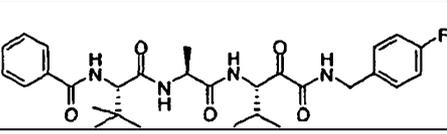
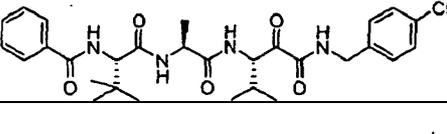
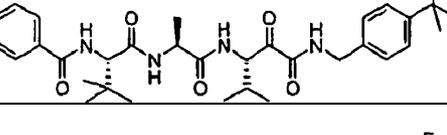
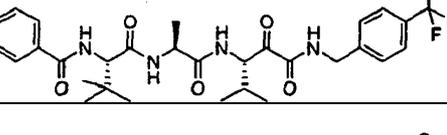
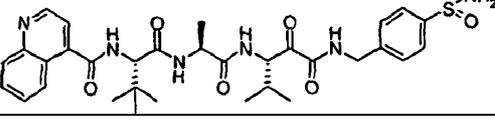
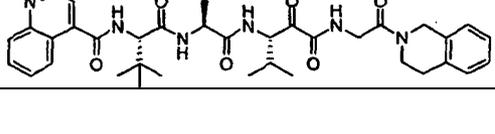
- 5 Procedimiento típico
- Etapa 1:*
- 10 Se realizó normalmente usando una reacción de acoplamiento de amina de ácido convencional de forma análoga a la Etapa 1/Ruta 4.
- Etapa 2 - Síntesis de los compuestos PVA (I):*
- 15 Véase el método A.

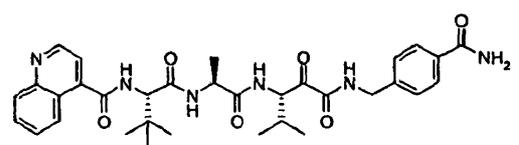
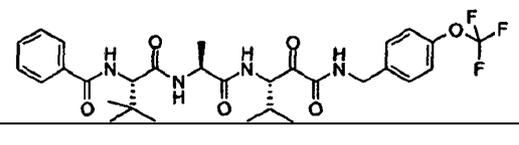
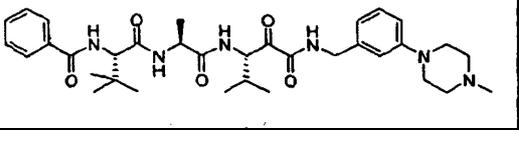
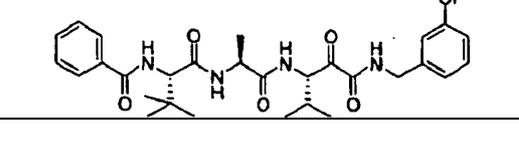
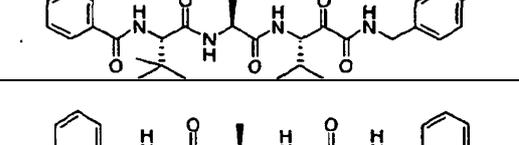
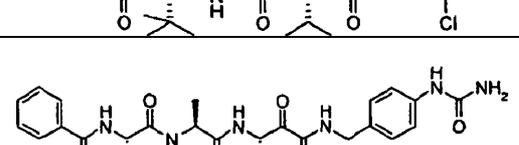
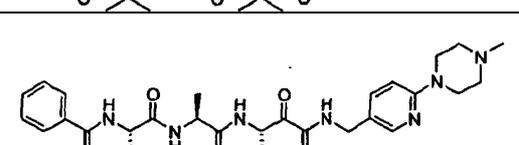
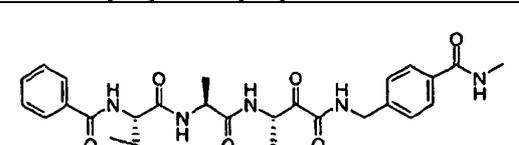
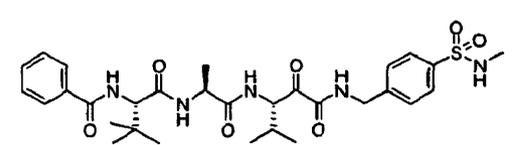
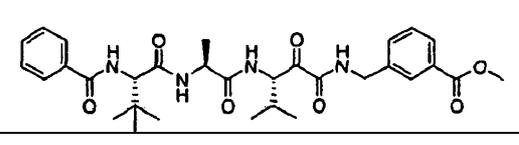
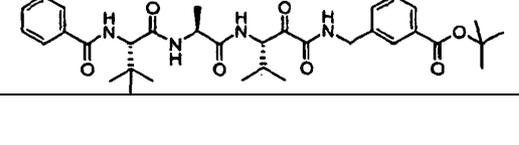
Compuestos PVA preparados por la Ruta 5

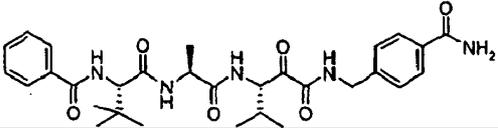
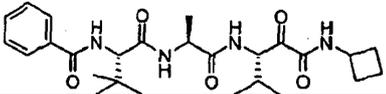
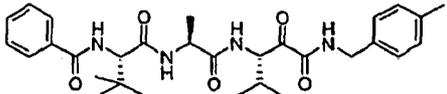
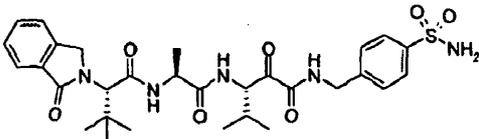
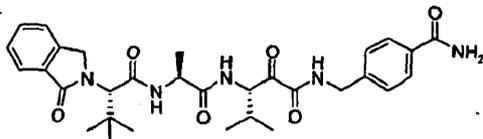
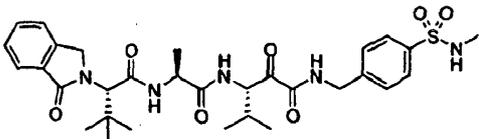
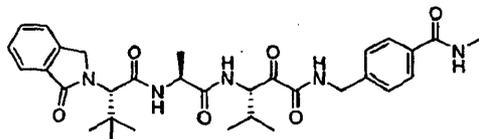
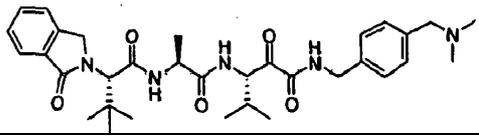
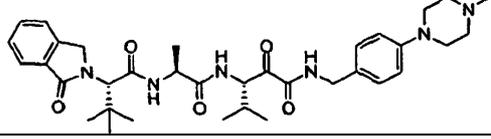
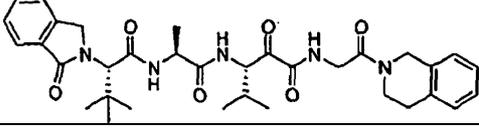
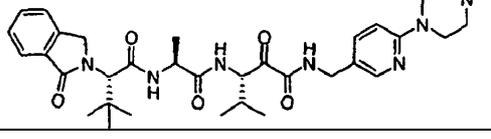
Compuesto	Código	Datos Analíticos	Rendimiento
	PVA-092	Aldehído_QC_2; Tr = 5,05 min; m/z 635 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	10 mg, 15 %
	PVA-098	Aldehído QC_2; Tr 4,70 min; m/z 593 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	19 mg, 19 %
	PVA-103	Aldehído_QC (Gemini)_2; Tr 6,13 min; m/z 583 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	3 mg, 2 %
	PVA-105	Aldehído QC_2; Tr 4,69 min; m/z 587 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	14 mg, 18 %
	PVA-109	Aldehído QC_2; Tr 7,50 min; m/z 549 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	21 mg, 34 %

	PVA-110	Aldehído QC_2; Tr 7,50 min; m/z 549 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	20 mg, 21 %
	PVA-111	Aldehído QC_2; Tr 6,93 min; m/z 606 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	84 mg, 31 %
	PVA-112	Aldehído QC_2; Tr 7,03 min; m/z 592 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	21 mg, 34 %
	PVA-117	Aldehído QC_2; Tr 5,91 min; m/z 447 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	10 mg, 26 %
	PVA-119	Aldehído QC_2; Tr 4,85 min; m/z 542 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	16 mg, 33 %
	PVA-120	Aldehído QC_2; Tr 4,90 min; m/z 542 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	18 mg, 36 %
	PVA-124	Aldehído QC_2; Tr 4,81 min; m/z 527 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	13 mg, 17 %
	PVA-125	Aldehído QC_2; Tr 4,75 min; m/z 587 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	9 mg, 11 %
	PVA-126	Aldehído QC_2; Tr 6,42 min; m/z 528 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	11 mg, 18 %
	PVA-127	Aldehído QC_2; Tr 5,23 min; m/z 615 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	15 mg, 20 %
	PVA-132	Aldehído_QC (Gemini)_2; Tr 6,04 min; m/z 537 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	14 mg, 24 %
	PVA-133	Aldehído_QC (Gemini)_2, TFA; Tr 6,05 min; m/z 537 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	17 mg, 27 %
	PVA-134	Aldehído_QC (Gemini)_2; Tr 4,57 min; m/z 540 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	5 mg, 8 %

	PVA-135	Aldehído QC_2; Tr 5,98 min; m/z 601 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	3 mg, 4 %
	PVA-155	Aldehído QC_2; Tr 5,84 min; m/z 566 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	1 mg 0,3 %
	PVA-158	Aldehído QC_2; Tr 5,41 min; m/z 513 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	8 mg 3 %
	PVA-159	Aldehído QC_2; Tr 5,37 min; m/z 588 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	2 mg, 4 %
	PVA-160	Aldehído QC_2; Tr 5,42 min; m/z 588 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	8 mg, 15 %
	PVA-162	Analph9_MeOH_QC; Tr 8,15 min; m/z 621 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	8 mg 7 %
	PVA-163	Analph9_MeOH_QC_2; Tr 8,01 min; m/z 544 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	6 mg 7 %
	PVA-164	Analph9_meOH_QC_2; Tr 8,24 min; m/z 581 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	4 mg 4 %
	PVA-165	Analph9_MeOH_QC_2; Tr 8,72 min; m/z 620 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco;	12 mg 11 %
	PVA-166	Analph9_MeOH_QC_2; Tr 7,66 min; m/z 528 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	4 mg 4 %
	PVA-167	Analph9_MeOH_QC_2; Tr 7,67 min; m/z 527 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	9 mg 10 %

	PVA-168	Analp9_MeOH_QC_2; Tr 7,85 min; m/z 542 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	10 mg 10 %
	PVA-169	Analp9_MeOH_QC; Tr 6,93 min; m/z 601 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	5 mg, 10 %
	PVA-170	Analp9_MeOH_QC; Tr 7,39 min; m/z 579 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	5 mg, 11 %
	PVA-171	Analp9_MeOH_QC; Tr 6,82 min; m/z 637 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	9 mg, 11 %
	PVA-174	Aldehído QC_2; Tr 5,08 min; m/z 522 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	22 mg, 45 %
	PVA-175	Aldehído QC_2; Tr 5,33 min; m/z 536 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	19 mg, 36 %
	PVA-178	Aldehído QC_2; Tr 7,10 min; m/z 541 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	9 mg 16 %
	PVA-179	Aldehído QC_2; Tr 7,42 min; m/z 557, 559 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	10 mg 19 %
	PVA-180	Aldehído QC_2; Tr 8,13 min; m/z 579 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	12 mg 21 %
	PVA-181	Aldehído QC_2; Tr 7,56 min; m/z 591 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	9 mg 15 %
	PVA-185	Aldehído QC_2; Tr 4,73 min; m/z 653 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	7 mg, 13 %
	PVA-186	Aldehído QC_2; Tr 5,64 min; m/z 657 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	6 mg, 3 %

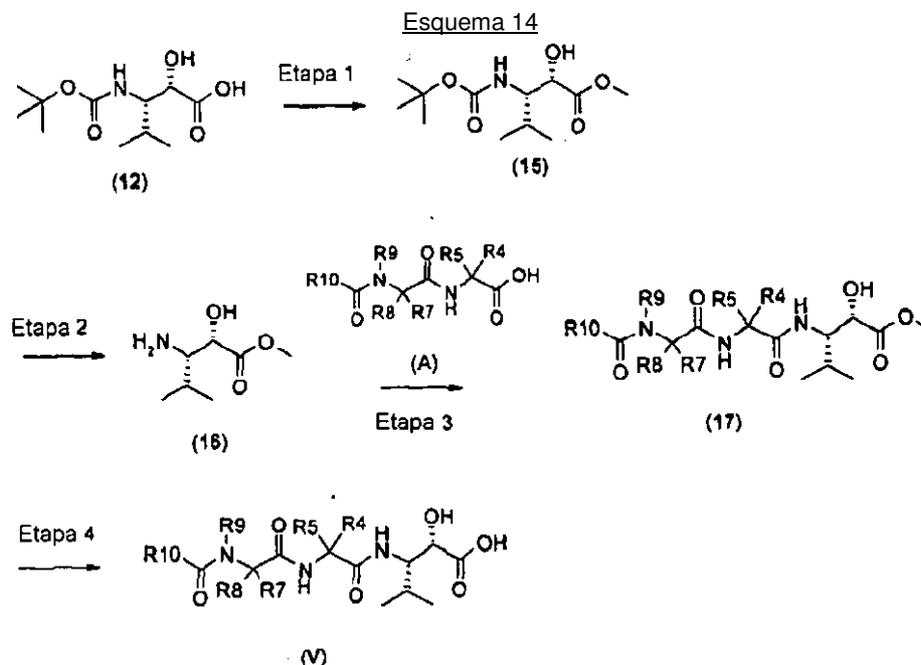
	PVA-188	Aldehído QC_2; Tr 4,55 min; m/z 617 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	10 mg, 19 %
	PVA-189	Aldehído QC_2; Tr 7,67 min; m/z 607 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	9 mg 16 %
	PVA-190	Aldehído QC_2; Tr 5,29 min; m/z 621 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	1 mg 2 %
	PVA-191	Aldehído QC_2; Tr 7,41 min; m/z 557, 559 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	3 mg 6 %
	PVA-192	Aldehído QC_2; Tr 6,76 min; m/z 548 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	3 mg 5 %
	PVA-193	Aldehído QC_2; Tr 7,39 min; m/z 557, 559 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	4 mg 8 %
	PVA-194	Analph2_MeOH_QC_2; Tr 7,57 min; m/z 581 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color crema	1 mg 2 %
	PVA-195	Aldehído QC_2; Tr 4,59 min; m/z 622 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	3 mg 4 %
	PVA-196	Aldehído QC_2; Tr 5,96 min; m/z 580 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	2 mg 3 %
	PVA-197	Analph2_MeOH_QC_2; Tr 7,67 min; m/z 616 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	2 mg 2 %
	PVA-199	Analph2_meOH_QC_2; Tr 8,23 min; m/z 581 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	13 mg 20 %
	PVA-200	Analph2_MeOH_QC_2; Tr 8,71 min; m/z 623 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	12 mg 18 %

	PVA-202	Analph2_MeOH_QC_2; Tr 7,55 min; m/z 566 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	1 mg 2 %
	PVA-203	Analph2_MeOH_QC_2; Tr 8,71 min; m/z 487 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	2 mg 4 %
	PVA-205	Anatph9_MeOH_QC_2; Tr 8,41 min; m/z 537 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color crema	3 mg 4 %
	PVA-206	Analph2_MeOH_QC_2; Tr 7,63 min; m/z 614 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	13 mg 6 %
	PVA-207	Aldehído QC_2; Tr 5,88 min; m/z 578 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	1 mg, 1 %
	PVA-208	Aldehído QC_2; Tr 6,43 min; m/z 628 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	1 mg, 2 %
	PVA-209	Analph2_MeOH_QC_2; Tr 7,85 min; m/z 592 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	14 mg 6 %
	PVA-210	Aldehído QC_2; Tr 5,25 min; m/z 592 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	8 mg, 9 %
	PVA-211	Aldehído QC_2; Tr 5,35 min; m/z 633 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	1 mg, 2 %
	PVA-212	Aldehído QC_2; Tr 7,09 min; m/z 618 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	1 mg, 2 %
	PVA-213	Aldehído QC_2; Tr 4,07 min; m/z 634 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	58 mg 24 %

Síntesis de los compuestos anteriores a través de la ruta 5 requiere el intermedio (V).

Síntesis del intermedio (V)

5



Procedimiento típico

10 **Etapa 1 - Síntesis de éster metílico del Boc β-amino-α-hidroxi ácido (15)**

A una solución de (12A) (2,0 g, 1 equiv.) en DMF (18 ml) y MeOH (2 ml) a 0 °C se le añadió lentamente gota a gota TMS-diazometano (4,9 ml, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 22 h. Se añadió lentamente gota a gota ácido acético (5 equiv.) con refrigeración (baño de hielo) para inactivar el exceso de TMS-diazometano. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (ac.), H<sub>2</sub>O y salmuera. La capa orgánica se secó posteriormente sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó para proporcionar el éster metílico deseado (15A) (1,7 g, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4,64 (1H, d, *J* = 9,3 Hz), 4,15 (1H, d, *J* = 4,0 Hz), 3,66 (3H, s), 3,65-3,59 (1H, m), 1,8-1,72 (1H, m), 1,31 (9H, s), 0,81 (6H, m).

20

**Etapa 2 - Síntesis de éster metílico del β-amino-α-hidroxi ácido (16)**

Una solución de (15A) (1,7 g, 1 equiv.) en DCM (20 ml) se trató con una solución de HCl en dioxano (4 M, 16,8 ml, 10 equiv.) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color naranja que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) eluyendo con EtOAc y después MeOH al 5 %/EtOAc para proporcionar el producto deseado (16A) (1,2 g, 92 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 7,88 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 4,34 (1H, d, *J* = 3,5 Hz), 3,62 (3H, s), 3,11-3,08 (1H, m), 3,44-3,42 (1H, m), 0,86 (3H, d, *J* = 6,8 Hz), 0,82 (3H, d, *J* = 6,8 Hz) (16) también puede prepararse usando 5-10 equiv. de TFA en DCM.

30

**Etapa 3 - Síntesis de ésteres metílicos de peptidil α-hidroxiácidos protegidos (17)**

A una solución de ácido dipéptido protegido (A) (1 equiv.) en THF (5 ml) se le añadieron cloroformiato de iso-butilo (1 equiv.) y NMM (2,5 equiv.) a -40 °C. Después de 40 min, se añadió una solución de amina (16) (1 equiv.) en THF (2 ml) y se agitó a -40 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (ac.) al 5 % (10 ml) y una solución de salmuera (10 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo se purificó generalmente por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto deseado (17).

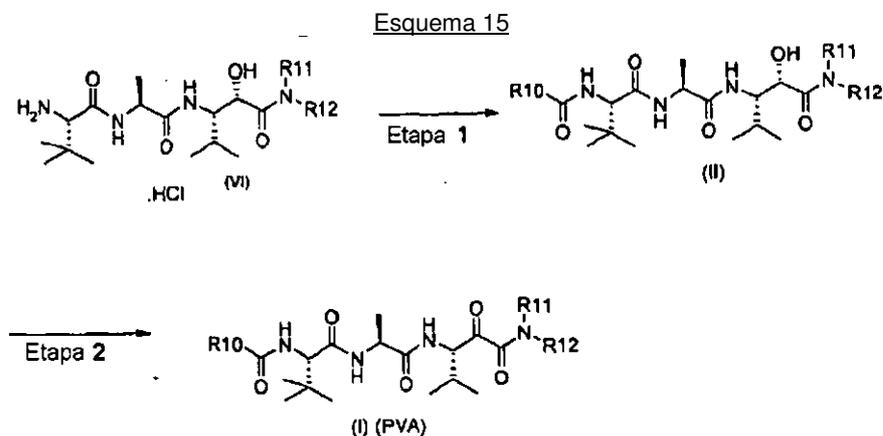
35

40 **Etapa 4 - Síntesis de peptidil α-hidroxiácidos protegidos (V)**

A una solución de éster metílico de peptidil α-hidroxiácido protegido (17) en THF y H<sub>2</sub>O se le añadió hidróxido de litio (2 equiv.) con refrigeración (baño de hielo). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y

se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido acético acuoso al 10 % y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 volúmenes). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O (5 volúmenes) y salmuera (5 volúmenes), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto deseado.

5 Ruta 6: Síntesis de los compuestos PVA (I) a través de hidroxiamida tripéptido



10 Procedimiento típico

Etapa 1 - Síntesis de peptidil  $\alpha$ -hidroxiamida protegida (II)

Se realizó de forma análoga a la Etapa 3/Ruta 2

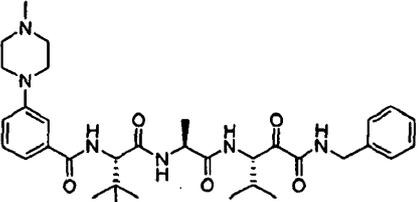
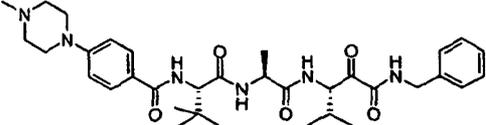
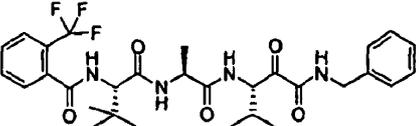
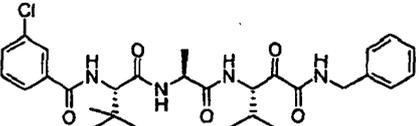
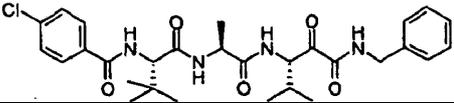
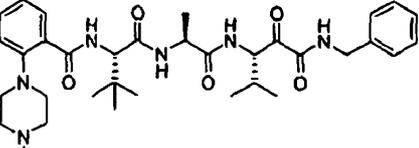
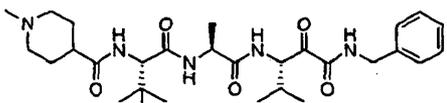
15

Etapa 2 - Síntesis de los compuestos PVA (I)

Véase el método A.

20 Compuestos PVA preparados por la Ruta 6

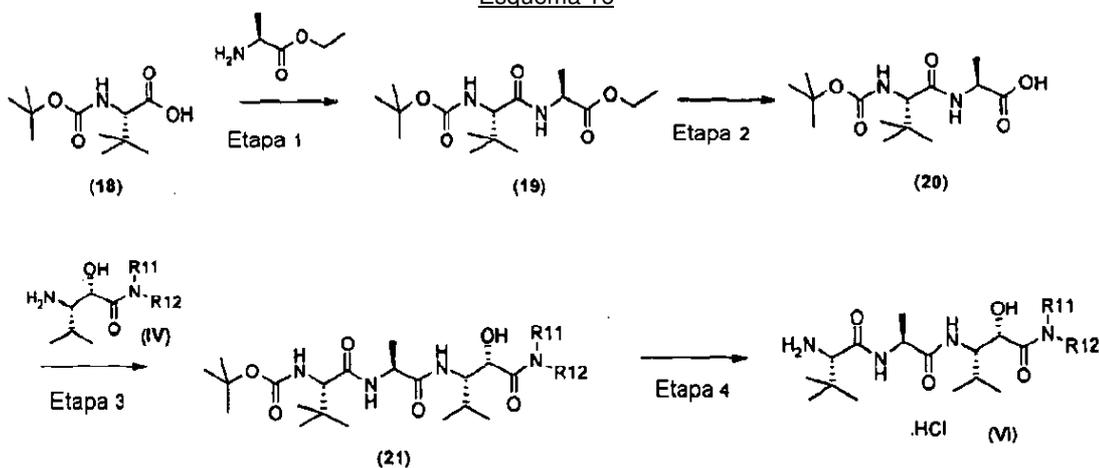
Compuesto	Código	Datos Analíticos	Rendimiento
	PVA-130*	Aldehído QC_2; Tr 4,28 min; m/z 617 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	14 mg, 13 %
	PVA-131*	Aldehído QC_2; Tr 4,23 min; m/z 617 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	7 mg, 7 %
	PVA-149	Aldehído QC_2; Tr 6,39 min; m/z 563 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	278 mg, 32 %
	PVA-150	Aldehído QC_2; Tr 5,39 min; m/z 574 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	34 mg, 27 %
	PVA-157	Aldehído QC_2; Tr 5,49 min; m/z 563 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	14 mg, 11 %
	PVA-172	Analph9_MeOH QC_2; Tr 8,16 min; m/z 572 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	23 mg 25 %

	PVA-173	AnalpH9_MeOH_QC; Tr 8,31 min; m/z 621 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	14 mg 13 %
	PVA-176	AnalpH2_MeOH_QC; Tr 8,31 min; m/z 621 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	17 mg, 21 %
	PVA-182	Aldehído QC_2; Tr 7,28 min; m/z 591 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	16 mg, 31 %
	PVA-183	Aldehído QC_2; Tr 7,49 min; m/z 557, 559 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	12 mg, 25 %
	PVA-184	Aldehído QC_2; Tr 7,49 min; m/z 557, 559 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	11 mg, 23 %
	PVA-201	AnalpH2_MeOH_QC_2; Tr 6,25 min; m/z 621 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	13 mg 20 %
	PVA-216	AnalpH2_MeOH_QC_2; Tr 5,73 min; m/z 544 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	12 mg, 1 %

(\*) PVA-130 y PVA-131 se prepararon a partir del mono-metil éster; la hidrólisis del éster metílico se realizó usando LiOH THF/H<sub>2</sub>O antes de la oxidación con peryodinano de Dess-Martin.

5

Esquema 16



La síntesis de los compuestos anteriores a través de la ruta 6 requiere el intermedio (VI). Los compuestos de fórmula (VI) se prepararon como se indica a continuación:

**Etapa 1 - Síntesis de éster etílico del ácido (S)-2-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3,3-dimetil-butirilamino)-propiónico (19)**

A una solución de ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico (**18**) (10 g, 43,3 mmol) en THF (100 ml) a -40 °C se le añadió cloroformiato de isobutilo (5,9 ml, 45,5 mmol) seguido de NMM (10,45 ml, 95,23 mmol) y se agitó a -40 °C durante 1 h. A la mezcla anterior se le añadió una solución de H-Ala-OMe (7,3 g, 47,6 mmol) en DMF (5 ml) y se agitó a -40 °C. Después de 2,5 h, a la mezcla de reacción se le añadió EtOAc (500 ml), se agitó durante 10 min y se filtró para retirar las sales. El filtrado se lavó con ácido cítrico al 10 % (3 x 100 ml), una solución al 5 % de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 100 ml) y una solución de salmuera (100 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo obtenido se agitó con éter de pet. (100 ml) durante 30 min, y el sólido resultante se aisló por filtración para obtener el compuesto deseado (6 g, 43 %) en forma de un sólido de color blanco. F<sub>r</sub>: 0,3 (EtOAc al 20 %/éter de pet.); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,3 (1H, d, J = 6 Hz), 6,36 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,22 (1H, m), 4,1-4,03 (2H, m), 3,89 (1H, d, J = 9,6 Hz), 1,38 (9H, s), 1,27 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,16 (3H, t, J = 6,8 Hz), 0,91 (9H, s); m/z 331 (MH)<sup>+</sup>.

**Etapa 2 - Síntesis de ácido (S)-2-((S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3,3-dimetil-butirilamino)-propiónico (20)**

A una solución de ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico (**18**) (6,5 g, 19,7 mmol) en THF (30 ml) se le añadió NaOH (1,7 g, 43,8 mmol) en H<sub>2</sub>O (60 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Posteriormente, el THF se eliminó al vacío y la fase acuosa se lavó con EtOAc (50 ml). Después, la fase acuosa se ajustó a pH ~2 mediante la adición de HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron para dar el compuesto deseado (**20**) en forma de un sólido de color blanco (5,7 g, 95 %); AnalpH<sub>2</sub>\_MeOH; Tr 2,61 min; m/z 303 (MH)<sup>+</sup>; sólido de color blanco

**Etapa 3 - Síntesis de Boc-peptidil α-Hidroxiámidas (21)**

A una solución de (**20**) (1,1 g, 1 equiv.) en THF (20 ml) se le añadieron cloroformiato de iso-butilo (496 μl, 1 equiv.), NMM (2,5 equiv.) a -40 °C. Después de 40 min, se añadió una solución del compuesto (IV) (1 equiv.) en THF (20 ml) y se agitó a -40 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con una solución (ac.) al 5 % de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) y una solución de salmuera (100 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo se purificó normalmente por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto deseado (**21**).

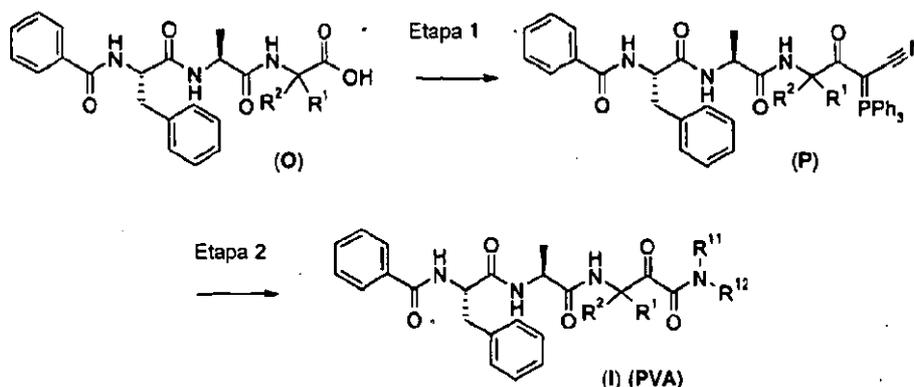
**Etapa 4 - Síntesis de peptidil α-Hidroxiámidas (VI)**

Una solución de la Boc-peptidil α-hidroxiáamida (**21**) (1 equiv.) en DCM (10 volúmenes) se trató con TFA (6 equiv.) a 0 °C y se dejó agitar a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con Et<sub>2</sub>O (2 x 10 volúmenes) y se secó al vacío para obtener el compuesto deseado (VI) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

En algunos casos, la desprotección se realizó con una solución de HCl 4 M en dioxano después de disolver el compuesto Boc (**21**) en DCM.

**Método B: Síntesis de los compuestos PVA (I) a través de química de ozonólisis**

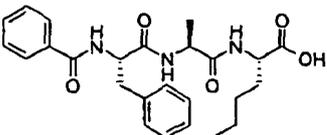
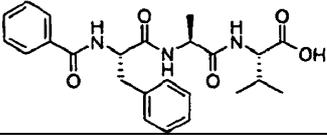
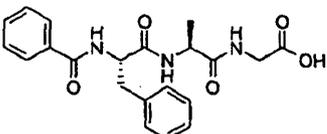
Esquema 17



Procedimiento típico

*Síntesis de intermedios tripéptido:*

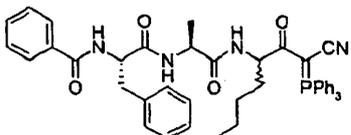
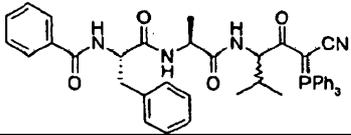
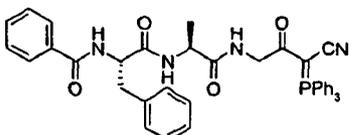
- 5 Los siguientes tripéptidos (**O**) se prepararon usando la misma metodología que se ha descrito en la Ruta 1 para la síntesis de intermedios dipéptido (**A**).

Compuesto	Código	Datos Analíticos	Rendimiento
	<b>O1</b>	AnalpH2_MeOH; Tr = 3,15 min; m/z 454 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	1,05 g, 36 %
	<b>O2</b>	AnalpH2_MeOH; Tr = 4,06 min; m/z 440 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	1,54 g, 27 %
	<b>O3</b>	AnalpH2_MeOH; Tr = 3,55 min; m/z 398 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	0,73 g, 14 %

*Etapa 1 - Síntesis del intermedio cianofosforanilo (P):*

- 10 A una solución del intermedio tripéptido (**O**) (1 equiv.) en DCM (1 g/30 ml) se le añadieron EDC.HCl (2 equiv.), (trifenilfosforanilideno)acetonitrilo (2 equiv.) y DMAP (0,1 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 22 °C después de lo cual el disolvente se retiró y el material en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto deseado (**P**).

- 15 Los siguientes compuestos de fórmula (**P**) se prepararon usando este método.

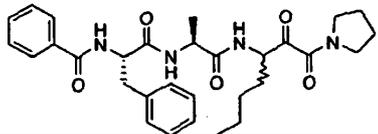
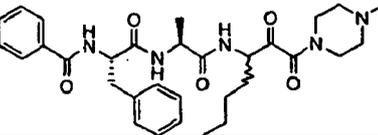
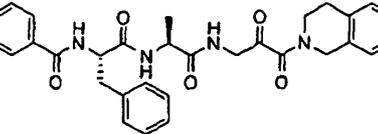
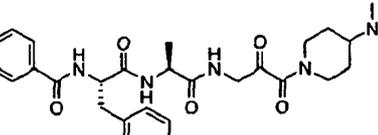
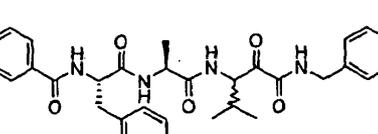
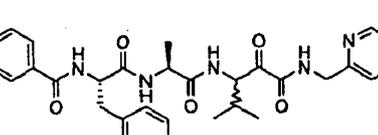
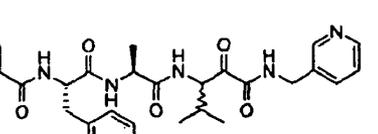
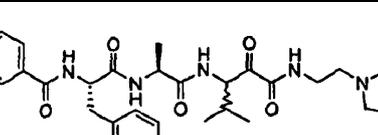
Compuesto	Código	Datos Analíticos	Rendimiento
	<b>P1</b>	AnalpH2_MeOH; Tr = 4,03 min; m/z 737 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color pardo	210 mg, 25 %
	<b>P2</b>	AnalpH2_MeOH; Tr = 4,59 min; m/z 723 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color naranja pálido-pardo	320 mg, 20 %
	<b>P3</b>	AnalpH2_MeOH; Tr = 4,37 min; m/z 681 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color pardo pálido	250 mg, 27 %

*Etapa 2 - Síntesis de los compuestos PVA (I):*

- 20 A través de una solución del intermedio (**P**) (1 equiv.) en DCM (100 volúmenes) a -78 °C se burbujeó ozono gaseoso durante 5-10 min. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min seguido de la adición de una solución de la amina (R<sup>11</sup>R<sup>12</sup>NH) (1 equiv.) en DCM (20 volúmenes) después de lo cual la reacción se agitó durante 30 min a -78 °C antes de la eliminación del disolvente. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa seguido de liofilización para proporcionar el compuesto deseado (**I**).

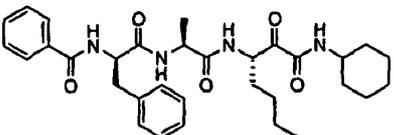
25

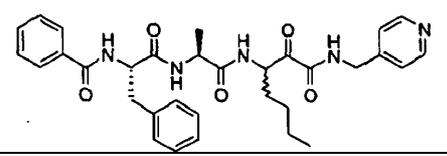
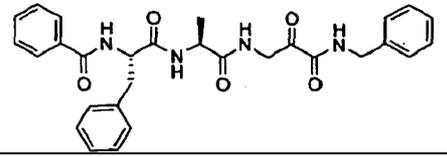
## Compuestos PVA preparados por el método B

Compuesto	Código	Datos Analíticos	Rendimiento
	PVA-006	AnalpH2_QC; Tr = 6,82 min; m/z 535 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	1 mg, 4 %
	PVA-007	AldehídoQC_1A; Tr = 5,50 min; m/z 564 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	4 mg, 10 %
	PVA-014	AnalpH2_A1B1_QC; Tr = 7,45 min; m/z 541 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	3 mg, 7 %
	PVA-018	Aldehído_QC (Gemini)_1; Tr = 4,18 min; m/z 536 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	9 mg, 22 %
	PVA-022	Aldehído_QC (Gemini)_1; Tr = 5,43 min; m/z 558 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	3 mg, 8 %
	PVA-023	AldehídoQC_1; Tr = 6,24 min; m/z 558 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	3 mg, 9 %
	PVA-024	AldehídoQC_1; Tr = 5,97 min; m/z 558 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color crema	1 mg 3 %
	PVA-025	AldehídoQC_1; Tr = 5,09 min; m/z 664 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color crema	4 mg, 12 %

## Compuestos PVA sintetizados por rutas alternativas

- 5 Los siguientes compuestos PVA se sintetizaron mediante rutas alternativas. No obstante, los métodos que se han descrito anteriormente también son aplicables igualmente a la síntesis de estos compuestos.

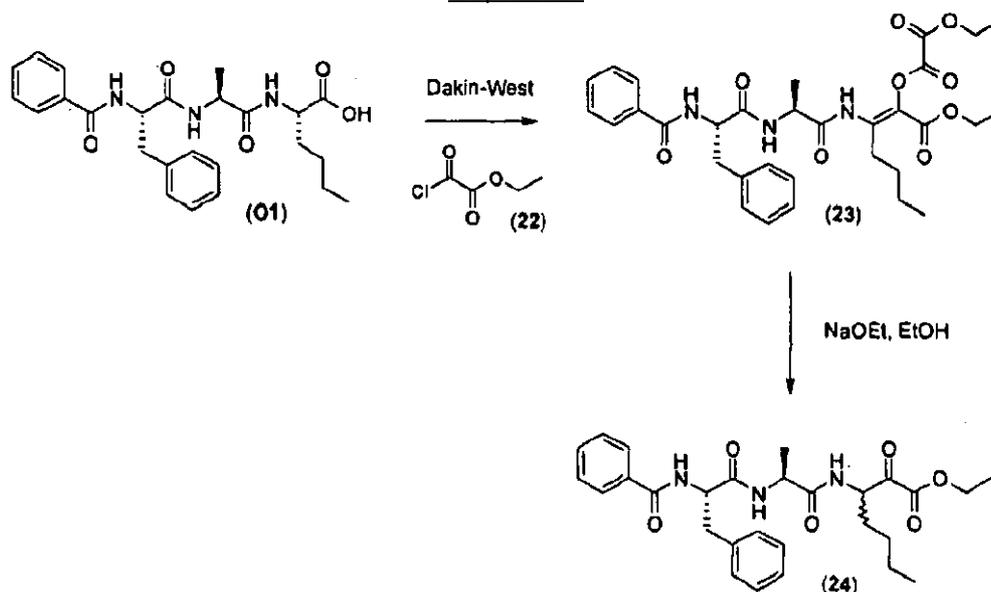
Compuesto	Código	Datos Analíticos	Rendimiento
	PVA-017	Aldehído_QC (Gemini)_1; Tr = 7,22 min; m/z 563 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	5 mg

	PVA-040	Aldehído_QC_1 Tr = 7,28 min; m/z 572 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color blanco	1 mg
	PVA-102	AnalpH2_MeOH_Q C; Tr = 7,65 min; m/z 515 (MH <sup>+</sup> ); sólido de color beige	25 mg

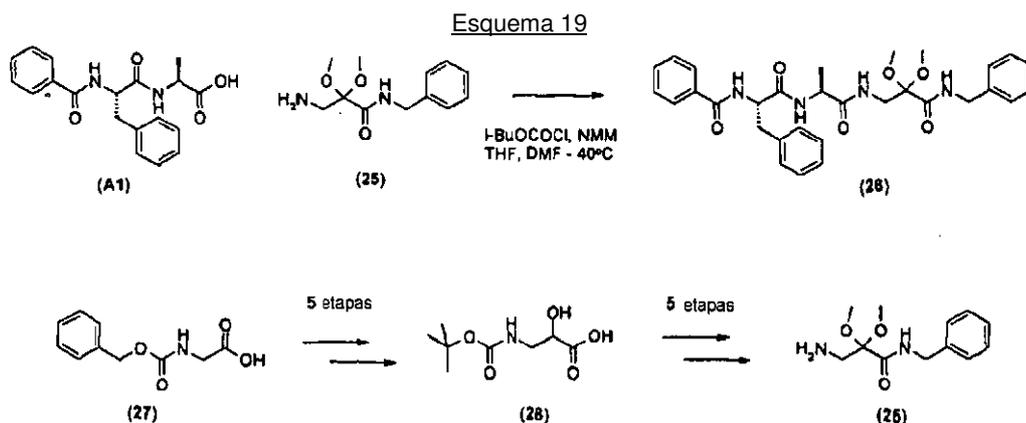
PVA-017 se preparó sintetizando Bz-D-Phe-Ala-OH (**A2**) en una resina Wang (Ruta 1) y acoplándola al componente básico  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -amino ciclohexilamida apropiado que, a su vez, se hizo por química de Passerini en un precursor de aldehído de norleucina protegido por Cbz. Este precursor se desprotegió (hidrogenólisis), se acopló (condiciones de cloroformiato de iso-butilo) y se oxidó (periyodinano de Dess-Martin) para dar la piruvamida deseada.

PVA-040 se preparó a partir del ácido pirúvico protegido con ditiolano correspondiente y 4-picolilamina (HOAT, EDC) seguido de hidrólisis del grupo ditiolano con HCl 1 M (ac.) usando acetato de etilo como un co-disolvente. El ácido pirúvico protegido con ditiolano se preparó a partir del éster etílico correspondiente por hidrólisis (NaOH 1 M, MeOH) que, a su vez, se preparó a partir del piruvato de etilo correspondiente (**24**) (etano-1,2-ditiol, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O). El piruvato de etilo (**24**) se preparó en dos etapas a partir de BzPheAlaNleOH (**O1**). En primer lugar, se realizó una reacción de Dakin West con oxalilcloruro de etilo (**22**) para generar el enolato de etiloxalilo (**23**). Posteriormente, se hidrolizó con etóxido sódico en etanol para dar el piruvato de etilo deseado (**24**).

Esquema 18



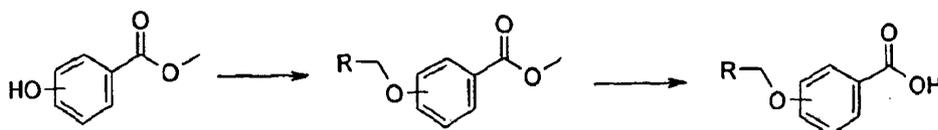
PVA-102 se preparó a partir del acoplamiento de dimetilacetal (**25**) con BzPheAlaOH (**A1**) usando las condiciones de cloroformiato de iso-butilo convencionales. La hidrólisis del acetal (**26**) usando una mezcla de TFA:acetona:agua dio el compuesto final deseado el PVA-102. El dimetil acetal (**25**) se preparó en 10 etapas a partir de glicina Cbz-protégida (**27**). Se convirtió en primer lugar en el hidroxil-ácido Boc-protégido correspondiente (**28**) usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis de **12A** y **12B** (Esquema 10). Después, **28** se convirtió en el acetal deseado (**25**) en 5 etapas. El primer acoplamiento con bencilamina se realizó en condiciones de acoplamiento de ácida-amina convencionales para dar la bencil amida correspondiente. Después, el grupo protector Boc se cambió a F-moc en dos etapas (Boc desprotección seguido de Fmoc-protección usando condiciones convencionales). Después, el alcohol se oxidó usando periyodinano de Dess-Martin y después se convirtió en el acetal usando ortoformato de metilo y ácido p-toluenosulfónico en metanol. Finalmente, el grupo protector F-moc se retiró usando piperidina en DCM para dar el compuesto **25**.



#### Detalles de síntesis adicionales

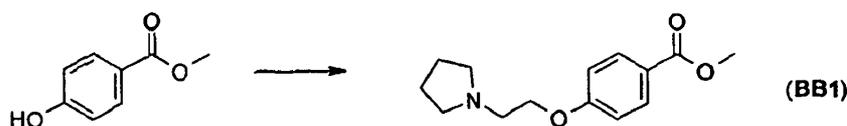
- 5 A continuación se describen las síntesis de materiales y reactivos que pueden no estar fácilmente disponibles o disponibles en el mercado y las secuencias sintéticas fuera del alcance de las descritas anteriormente.

#### Síntesis de intermedios de ácido benzoico enlazados a éter - Procedimiento general:



10

#### Síntesis de Metil-4-(2-pirrolidin-1-il)etoxi Benzoato (BB1):



15

- Una suspensión de éster metílico del ácido 4-hidroxi benzoico (20 g, 132 mmol, 1 equiv.) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro en polvo (2,5 equiv.) en DMF seca (160 ml) se calentó a 100 °C. Se añadió en porciones 1-(2-cloroetil)pirrolidina (1,3 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con H<sub>2</sub>O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (4 x 50 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (malla de 100-200 de gel de sílice, EtOAc al 20 %-DCM) para proporcionar (BB1) (17,1 g, 52 %) en forma de un líquido de color amarillo. F<sub>r</sub>: 0,2 (EtOAc al 50 %/éter de pet.). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,98 (2H, d, J = 9,4 Hz), 6,93 (2H, d, J = 9,4 Hz), 4,16 (2H, t, J = 6 Hz), 3,88 (3H, s), 2,92 (2H, t, J = 6 Hz), 2,65-2,61 (4H, m), 1,85-1,78 (4H, m); m/z 250 (MH)<sup>+</sup>.

25

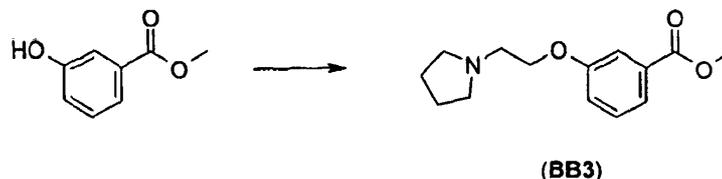
#### Síntesis de clorhidrato del ácido metil-4-(2-pirrolidin-1-il)etoxi benzoico (BB2):



- 30 A una solución del compuesto (BB1) (16,9 g, 68 mmol) en MeOH (150 ml) se le añadió NaOH ac. 5 N (40 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h y se concentró al vacío. El residuo obtenido se disolvió en H<sub>2</sub>O (25 ml), se enfrió a 0 °C (baño de hielo) y se acidificó con HCl ac. 6 N (pH ~6). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con MeOH frío (25 ml) y se secó para proporcionar (BB2) (8,45 g, 53 %) en forma de un sólido de color blanquecino. F<sub>r</sub>: 0,2 (84:15:1 de MeOH/CHCl<sub>3</sub>/AcOH). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,92 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,1 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,43-4,42 (2H, m), 3,6-3,55 (2H, m), 3,2-3,1 (4H, s a), 2,0-1,9 (4H, m); m/z 236 (MH)<sup>+</sup>.

35

Síntesis de 3-(2-pirrolidin-1-il)etoxi benzoato de metilo (**BB3**):

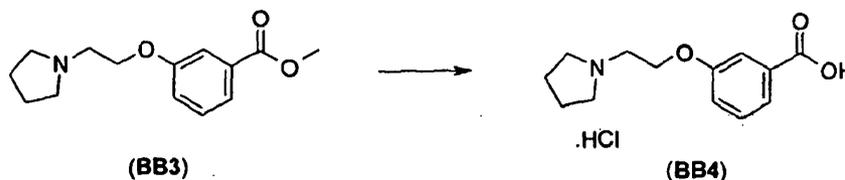


5 Una suspensión de éster metílico del ácido 3-hidroxi benzoico (20 g, 131,57 mmol) y  $K_2CO_3$  anhidro en polvo (45,3 g, 328,26 mmol) en DMF seca (160 ml) se calentó a 100 °C. A la mezcla de reacción se le añadió en seis porciones 1-(2-Cloroetil)pirrolidina (29,1 g, 171 mmol) que se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se disolvió en  $H_2O$  (200 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml), se lavó con una solución de salmuera (4 x 50 ml), se secó ( $Na_2SO_4$ ) y se concentró al vacío. El compuesto en bruto

10 resultante se purificó por cromatografía en columna (malla 100-200, gel de sílice, EtOAc al 20 %-DCM) para proporcionar el compuesto (**BB3**) (11,8 g, 36 %) en forma de un líquido de color amarillo.  $F_r$ : 0,2 (EtOAc al 50 %/éter de pet.).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,63 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 7,58 (1H, s), 7,32 (1H, t,  $J = 4$  Hz), 7,13 (1H, dd,  $J = 2,4, 8$  Hz), 4,15 (2H, d,  $J = 6$  Hz), 3,91 (3H, s), 2,92 (2H, t,  $J = 6$  Hz), 2,63-2,60 (4H, m), 1,85-1,77 (4H, m);  $m/z$  250 ( $MH^+$ ).

15

Síntesis de clorhidrato del ácido 4-(2-pirrolidin-1-il)etoxi benzoico (**BB4**):

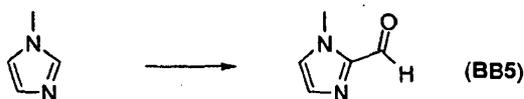


20 A una solución de (**BB3**) (11,7 g, 46,98 mmol) en MeOH (150 ml) se le añadió una solución ac. 5 N de NaOH (40 ml) a temperatura ambiente, se agitó durante 5 h y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en  $H_2O$  (10 ml), se enfrió en un baño de hielo, se acidificó con HCl ac. 6 N (pH ~6), se extrajo con MeOH al 10 %- $CHCl_3$  (3 x 50 ml), los extractos orgánicos combinados se concentraron y el residuo se trató con HCl etéreo (100 ml) para obtener un sólido precipitado que se filtró y se secó para proporcionar (**BB4**) (5,5 g, 49 %) en forma de un sólido de color blanco.  $F_r$ : 0,2 (MeOH al 15 %/ $CHCl_3$ ).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  13,01 (1H, s a), 7,58 (1H, d,  $J = 7,6$  Hz), 7,51 (1H, s), 7,46 (1H, t,  $J = 8,4$  Hz), 7,13 (1H, d,  $J = 2,4, 8$  Hz), 4,45-4,35 (2H, m), 3,65-3,50 (4H, m), 3,15-3,05 (2H, m), 2,05-1,85 (4H, m).

25

Síntesis de 1-Metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (**BB5**):

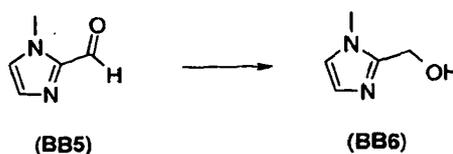
30



35 A una solución de 1-metilimidazol (57 g, 0,7 mmol) en THF (250 ml) se le añadió LDA (solución 2 M en THF, 348 ml) a -60 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió -78 °C, se añadió rápidamente DMF (75 ml), y la mezcla de reacción se dejó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió una solución de  $NaH_2PO_4$  (100 g en 350 ml  $H_2O$ ) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró para retirar el material insoluble y el filtrado se extrajo con DCM (4 x 400 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 100-200, EtOAc al 30 %/éter de pet.) para proporcionar (**BB5**) (41 g, 53 %) en forma de un sólido de color amarillo.  $F_r$ : 0,3 (MeOH al 15 %/ $CHCl_3$ ).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,82 (1H, s), 7,28 (1H, d ap.), 7,13 (1H, d ap.), 4,04 (3H, s);  $m/z$  111 ( $MH^+$ ).

40

Síntesis de (1-Metil-1H-imidazol-2-il)metanol (**BB6**):



45

A una solución del compuesto (**BB5**) (40,5 g, 368 mmol) en MeOH (300 ml) a 0 °C se le añadió en porciones  $NaBH_4$  (20,89 g, 551 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h.

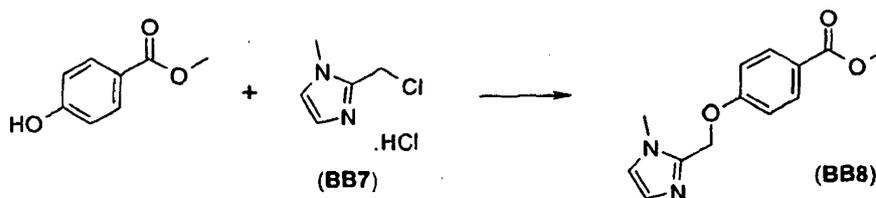
La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió H<sub>2</sub>O (150 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo en bruto se disolvió en H<sub>2</sub>O (150 ml) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (4 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se agitó con Et<sub>2</sub>O (150 ml) y se filtró para proporcionar **(BB6)** (36 g, 87 %) en forma de un sólido de color blanco. F<sub>r</sub>: 0,4 (MeOH al 15 %/CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,89 (1H, d ap.), 6,83 (1H, d ap.), 4,66 (2H, s), 3,72 (3H, s); m/z 113 (MH)<sup>+</sup>.

*Síntesis de clorhidrato de 2-(Clorometil)-1-metil-1H-imidazol (BB7):*



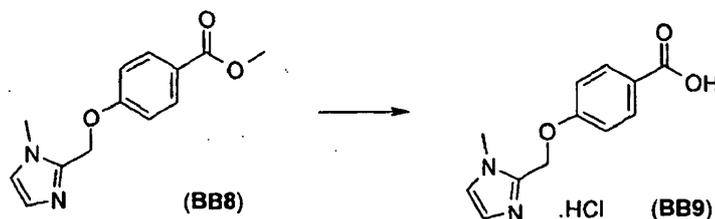
A una solución de **(BB6)** (35,5 g, 316,96 mmol) en DCM (1500 ml) se le añadió SOCl<sub>2</sub> (330 ml, 4436 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se lavó con DCM (2 x 500 ml) seguido de Et<sub>2</sub>O (2 x 200 ml) para obtener **(BB7)** (50 g, 95 %) en forma de un sólido de color blanquecino. F<sub>r</sub>: 0,4 (EtOAc). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,76 (1H, d ap.), 7,70 (1H, d ap.), 5,17 (2H, s), 3,87 (3H, s); m/z 131 (MH)<sup>+</sup>.

*Síntesis de 4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi)benzoato de metilo (BB8):*



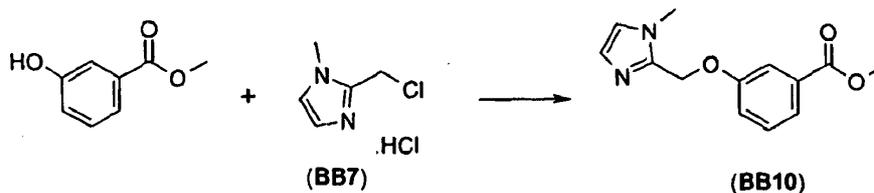
Una suspensión de éster metílico del ácido 4-hidroxi benzoico (18 g, 118,42 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro en polvo (40,85 g, 296 mmol) en DMF seca (150 ml) se calentó a 100 °C. A la mezcla de reacción agitada se le añadió en seis porciones **(BB7)** (25,5 g, 153,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 6 h y después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se disolvió en H<sub>2</sub>O (200 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El compuesto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (malla de 100-200 de gel de sílice, eluida con MeOH al 2 %/CHCl<sub>3</sub>) para proporcionar **(BB8)** (17,1 g, 52 %) en forma de un sólido de color blanquecino. F<sub>r</sub>: 0,2 (EtOAc al 50 %/éter de pet.). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,0 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,02 (1H, d ap.), 6,91 (1H, d ap.), 5,22 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,73 (3H, s); m/z 247 (MH)<sup>+</sup>.

*Síntesis de clorhidrato del ácido 4-(1-Metil-1-H-imidazol-2-il)metoxibenzoico (BB9):*



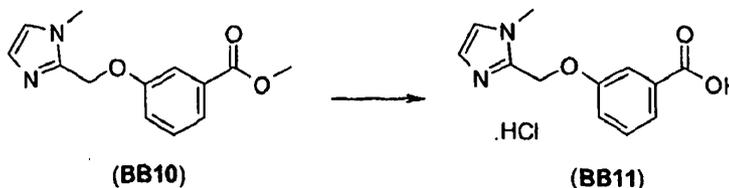
A una solución de **(BB8)** (24,1 g, 97,96 mmol) en MeOH (180 ml) se le añadió una solución ac. 5 N de NaOH (70 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en H<sub>2</sub>O (100 ml) y se lavó con Et<sub>2</sub>O (2 x 100 ml), la capa acuosa se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con HCl ac. 6 N (pH ~6). El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter de pet. (200 ml) y se secó para proporcionar **(BB9)** (20,7 g, 76 %) en forma de un sólido de color blanco. F<sub>r</sub>: 0,6 (MeOH al 5 %/CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,42 (1H, s), 7,21-7,19 (3H, m), 5,36 (2H, s), 3,76 (3H, s); m/z 233 (MH)<sup>+</sup>.

Síntesis de 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi benzoato de metilo (**BB10**):



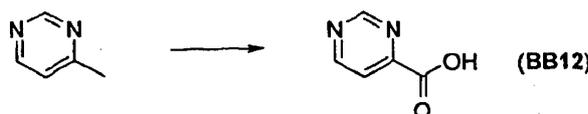
- 5 Una suspensión de éster metílico del ácido 3-hidroxi benzoico (18 g, 118,42 mmol) y  $K_2CO_3$  anhidro en polvo (40,85 g, 296 mmol) en DMF seca (150 ml) se calentó a 100 °C. A la mezcla de reacción se le añadió en seis porciones (**BB7**) (25,5 g, 153,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 6 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se disolvió en  $H_2O$  (200 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron ( $Na_2SO_4$ ) y se concentraron al vacío. El
- 10 compuesto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (malla 100-200 de gel de sílice, MeOH al 2 %- $CHCl_3$ ) para proporcionar (**BB10**) (15,3 g, 52 %) en forma de un sólido de color blanquecino.  $F_r$ : 0,2 (EtOAc al 50 %/éter de pet.).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,67-7,55 (2H, m), 7,36 (1H, t,  $J = 7,6$  Hz), 7,25 (1H, d ap.), 7,02 (1H, d ap.), 6,91 (1H, d ap.), 5,19 (2H, s), 3,92 (3H, s), 3,74 (3H, s);  $m/z$  247 ( $MH^+$ ).

15 Síntesis de clorhidrato del ácido metil-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi benzoico (**BB11**):



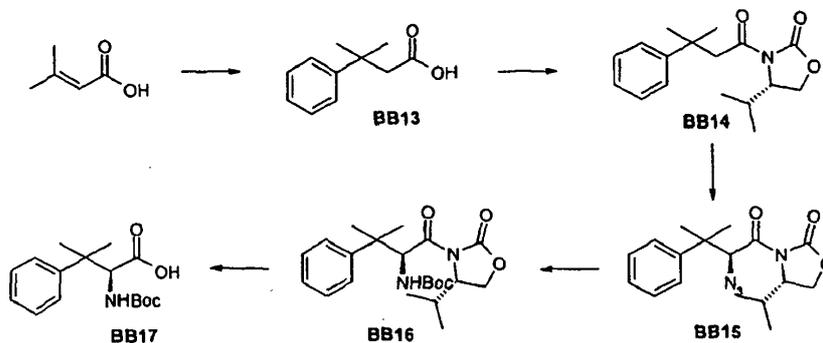
- 20 A una solución de (**BB10**) (15,1 g, 61,38 mmol) en MeOH (150 ml) se le añadió una solución ac. 5 N de NaOH (40 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en  $H_2O$  (150 ml) y se lavó con  $Et_2O$  (2 x 100 ml), la capa acuosa se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con HCl ac. 6 N (pH ~6). El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con  $H_2O$  enfriado (50 ml) y éter de pet. (200 ml) y se secó para proporcionar (**BB11**) (7,8 g, 46 %) en forma de un sólido de color blanquecino.  $F_r$ : 0,6 (MeOH al 15 %/ $CHCl_3$ ).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  7,65-7,56 (2H, m), 7,43 (1H, t,  $J = 8$  Hz), 7,35-7,30 (1H, m), 7,26-7,20 (m, 1 H), 6,92-6,90 (m, 1H), 5,21 (2H, s), 3,7 (3H, s);  $m/z$  233 ( $MH^+$ ).
- 25

Síntesis de ácido pirimidin-4-carboxílico (**BB12**):



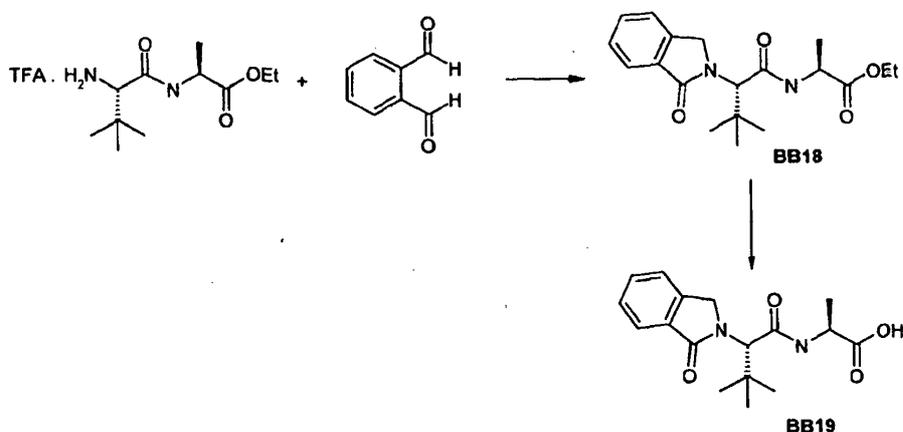
- 30 A una solución de 4-metilpirimidina (4 g, 46,5 mmol) en piridina (20 ml) se le añadió  $SeO_2$  (8,7 g, 79,06 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 h, y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se filtró para retirar el residuo de selenio. El filtrado se concentró para dar un residuo que se agitó con  $H_2O$  (20 ml), el sólido precipitado se
- 35 filtró, se lavó con acetona (2 x 20 ml) y se secó para proporcionar (**BB12**) (3,1 g, 58 %) en forma de un sólido de color pardo.  $F_r$ : 0,2 (MeOH al 40 %/ $CHCl_3$ ).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  13,8 (1H, s a), 9,37 (1H, s), 9,07 (1 H, d,  $J = 5,2$  Hz), 8,01 (1H, d,  $J = 4$  Hz);  $m/z$  123 ( $M-H$ ).

Síntesis de ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metil-3-fenilbutanoico (**BB17**):



5 **BB17** se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en la solicitud de patente US 2009/0264487 A1.

Síntesis de (BB19):



10

Síntesis de (BB18)

15 Se suspendió NH<sub>2</sub>-Tle-Ala-OEt dipéptido (1,5 g, 1 equiv.) en MeCN (30 ml). A la suspensión agitada se le añadieron italdialdehído (584 mg, 1 equiv.) y ácido acético (25 ml, 0,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo en bruto se disolvió en EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con HCl (ac.) (2 M, 3 x 20 ml), NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml) y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El material en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 0-40 %/iso-hexano) para proporcionar el compuesto deseado (**BB18**) (1,18 g, 78 %) en forma de un sólido de color crema. Pureza por LC-MS 95 %; *m/z* 347 [MH]<sup>+</sup>.

20

Síntesis de (BB19)

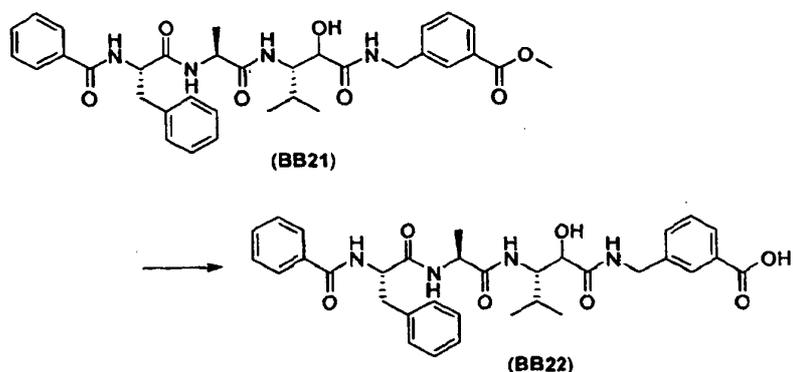
25 A una solución agitada de (**BB18**) (1,18 g, 1 equiv.) en THF/H<sub>2</sub>O (1:1; 20 ml) se le añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (173 mg, 1,2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 h. El THF se retiró al vacío y la fase acuosa se lavó con EtOAc (5 ml) y se acidificó a pH 4-5 (HCl 2 M, ~1-2 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto deseado (**BB19**) (669 mg, 62 %) en forma de una espuma de color crema. Pureza por LC-MS 98,8 %; *m/z* 319 [MH]<sup>+</sup>.

30

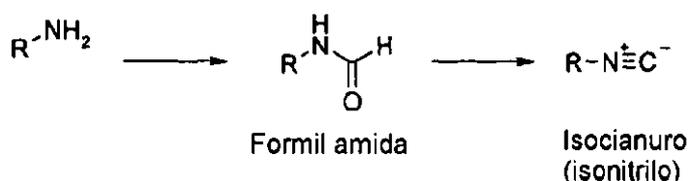
Síntesis de (BB20)



**BB20** se sintetizó usando química análoga a la descrita anteriormente para **BB19**.

Etapa de hidrólisis del intermedio en la síntesis de PVA-081:

- 5 Se añadió LiOH (20 mg) a una solución agitada de éster **(BB21)** (130 mg) en THF/H<sub>2</sub>O (3:1, 8 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar aproximadamente 1 ml. El pH se ajustó a 2-3 mediante la adición de HCl (1,0 M acuoso). El precipitado resultante se filtró y se lavó con H<sub>2</sub>O (10 ml) y éter dietílico (5 ml) y después se secó en un horno de vacío a 50 °C para producir **(BB22)** (90 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS, Tr = 2,81 min (AnapH2\_MeOH), m/z 603 (MH<sup>+</sup>).
- 10

Síntesis de isocianuro - Procedimiento general:

- 15 Síntesis de formil amidas:

Un procedimiento típico implica:

- 20 A una solución de la amina (1 g, 1 equiv.) a 0 °C se le añadió formiato de etilo (1,2 equiv.) después de lo cual la reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió DCM (5 ml) y la reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, después de lo cual la reacción en bruto se trituró con *iso*-hexano para proporcionar el compuesto deseado.

- 25 Síntesis de isocianuros:

- A una solución de formil amida (100 mg, 0,58 mmol, 1 equiv.) en DCM (5 ml) se le añadieron cloruro de PS-tosilo (3 equiv.) y piridina (1,5 ml), tiempo después del cual la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min antes de la retirada del cloruro de PS-tosilo por filtración. La capa orgánica se lavó con KHSO<sub>4</sub> (ac.) 2 M (3 x 30 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el isocianuro deseado que se usó "tal cual" sin purificación adicional.
- 30

Métodos biológicos- Ensayos enzimáticos

- 35 Muchos de los compuestos contienen un centro que es suficientemente básico, y se han purificado de tal manera, que es probable que se obtuvieran como la sal del ácido trifluoroacético (TFA) correspondiente. En consecuencia, en los estudios biológicos descritos en el presente documento, se cree que los siguientes compuestos se han estudiado en la forma de la sal de TFA correspondiente: PVA-007, PVA-018, PVA-020, PVA-022, PVA-023, PVA-024, PVA-025, PVA-035, PVA-036, PVA-038, PVA-039, PVA-040, PVA-043, PVA-047, PVA-048, PVA-049, PVA-055, PVA-059, PVA-060, PVA-061, PVA-062, PVA-063, PVA-064, PVA-065, PVA-069, PVA-070, PVA-071, PVA-072, PVA-073, PVA-074, PVA-083, PVA-086, PVA-089, PVA-092, PVA-093, PVA-099, PVA-105, PVA-119, PVA-120, PVA-124, PVA-125, PVA-127, PVA-128, PVA-130, PVA-131, PVA-136, PVA-137, PVA-138, PVA-140, PVA-145, PVA-146, PVA-147, PVA-150, PVA-159, PVA-160, PVA-172, PVA-173, PVA-174, PVA-175, PVA-176, PVA-185, PVA-186, PVA-187, PVA-188, PVA-195, PVA-210, PVA-211, PVA-216.
- 40
- 45

Muchos de los compuestos contienen un centro que es suficientemente básico, y se han purificado de tal manera, que es probable que se hayan obtenido como la sal de ácido fórmico correspondiente. En consecuencia, en los

estudios biológicos descritos en el presente documento, se cree que los siguientes compuestos se han estudiado en la forma de la sal del ácido fórmico correspondiente: PVA-098.

Algunos de los compuestos contienen un grupo amonio cuaternario, y se han purificado de tal manera que se han obtenido con tanto un contraión de trifluoroacetato como un contraión de formiato. En consecuencia, en los estudios biológicos descritos en el presente documento, se cree que los siguientes compuestos se han estudiado en la forma de la sal con el contraión de trifluoroacetato correspondiente: PVA-153, PVA-154. Análogamente, en los estudios biológicos descritos en el presente documento, se cree que los siguientes compuestos se han estudiado en la forma de la sal con el contraión de formiato correspondiente: PVA-096,

#### Ensayo de Der p1

##### *Purificación de Der p 1:*

Ácaros del polvo doméstico de la especie *Dermatophagoides pteronyssinus* se cultivaron como se describe (véase Zhang et al., 2007). Der p 1 se purificó cromatográficamente y se confirmó su identidad mediante SDS-PAGE y espectrometría de masas MALDI-TOF (véase Zhang et al., 2007). Se determinó su concentración en solución en una cubeta de cuarzo mediante absorbancia a 280 nm usando un coeficiente de extinción de  $47,705 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ .

##### *Ensayo de actividad de la enzima Der p 1:*

El sustrato fluorógeno utilizado para medir la actividad proteolítica de Der p 1 fue 2-aminobenzoilvalilalanilnorleucilseril-(3-nitro)tirosinil aspartamida. Este compuesto se inactivó internamente mediante transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET), pero tras la escisión, su emisión a 420 nm aumenta cuando se excita el sustrato a 330 nm (véase Zhang et al., 2007).

Se disolvieron los compuestos de ensayo en DMSO seco y se mantuvieron a 4 °C como soluciones madre hasta que se diluyeron para su uso en ensayos de selección. La concentración final de DMSO en todos los ensayos enzimáticos fue de 0,5% en v/v.

Las mezclas de reacción se ensamblaron en un formato de placas de 96 pocillos (Perkin Elmer Optiplate 96F, Perkin Elmer IAS, Seer Green, Buckinghamshire, Reino Unido) utilizando un robot MultiPROBE II Plus HTS EX Perkin Elmer con unión Gripper. Se preformaron las placas con diluciones en serie (10 µl/pocillo) de compuesto de ensayo o el control adecuado en tampón de reacción (composición: tampón fosfato de potasio pH 8,25 que contiene EDTA 1 mM), al cual se añadieron 60 µl de tampón de reacción adicional. A continuación se añadió ditioneitol (DTT), 10 µl/pocillo, concentración final 1 mM) junto con 10 µl de Der p 1 disuelto a 2,5 µg/ml en tampón de reacción suplementado con DTT 1 mM. A continuación se incubaron las mezclas de reacción a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de iniciar la reacción mediante la adición de 10 µl de sustrato (concentración final de 12,5). La placa se transfirió inmediatamente a un lector de fluorescencia de placas (Perkin Elmer Fusion Alpha-FP o Perkin Elmer Envision) equipado con un conjunto vehículo controlado por temperatura a 30 °C y la reacción continuó mediante excitación/emisión a 330/420 nm.

##### Análisis de datos del ensayo enzimático

Se analizó la actividad inhibitora a partir de las curvas de progreso de las reacciones en presencia de una gama de concentraciones de inhibidor. Se calcularon las velocidades de reacción iniciales mediante regresión no lineal computacional y se determinó el grado de inhibición producido por los compuestos, a partir del cual se calculó la concentración requerida para inhibir la reacción en un 50% (CI50) de acuerdo con el esquema siguiente:

Se convirtió la velocidad inicial de cada pocillo a actividad fraccional mediante la Ecuación 1:

##### **Ecuación 1:**

$$\text{Actividad fraccional} = \left( \frac{\text{Tasa inicial a la concentración de inhibidor [X]}}{\text{tasa inicial a la concentración de inhibidor cero}} \right) * 100$$

Después, Se determinó la CI50 mediante el ajuste de los datos de la actividad fraccional y la concentración del inhibidor en una curva logística de 4 parámetros, usando la Ecuación 2:

##### **Ecuación 1:**

$$V = V_{\min} + \frac{[V_{\max} - V_{\min}]}{\left[ 1 + \left( \frac{X}{CI_{50}} \right)^{\text{Pendiente de Hill}} \right]}$$

en la que:

V es la actividad fraccional de la enzima en presencia de un inhibidor a la concentración [X];

[X] es la concentración del inhibidor;

5 V<sub>min</sub> es el mínimo de y observado a una concentración elevada de inhibidor;

V<sub>max</sub> es el máximo de y observado a una concentración cero de inhibidor; y

La pendiente de Hill es la pendiente de la curva dosis-respuesta (inhibición).

Datos biológicos - Ensayo de la enzima Der p 1

10 Se estudiaron los siguientes compuestos usando el ensayo de Der p 1 descrito anteriormente: PVA-001 a PVA-216.

se encontró que todos los compuestos tenían un CI<sub>50</sub> de Der p 1 menor de 10 µM.

15 Se encontró que los siguientes compuestos tenían una CI<sub>50</sub> de Der p 1 menor de 2 µM:

20 PVA-001, PVA-002, PVA-003, PVA-004, PVA-005, PVA-006, PVA-007, PVA-009, PVA-010, PVA-011, PVA-012, PVA-015, PVA-016, PVA-017, PVA-018, PVA-019, PVA-020, PVA-021, PVA-022, PVA-023, PVA-024, PVA-025, PVA-026, PVA-027, PVA-028, PVA-029, PVA-030, PVA-031, PVA-032, PVA-033, PVA-034, PVA-035, PVA-036, PVA-037, PVA-038, PVA-039, PVA-040, PVA-041, PVA-042, PVA-043, PVA-044, PVA-045, PVA-046, PVA-047, PVA-048, PVA-049, PVA-050, PVA-051, PVA-052, PVA-053, PVA-054, PVA-055, PVA-056, PVA-057, PVA-058, PVA-059, PVA-060, PVA-061, PVA-062, PVA-063, PVA-064, PVA-065, PVA-066, PVA-067, PVA-068, PVA-069, PVA-070, PVA-071, PVA-072, PVA-073, PVA-074, PVA-075, PVA-076, PVA-077, PVA-078, PVA-079, PVA-080, PVA-081, PVA-082, PVA-083, PVA-084, PVA-085, PVA-086, PVA-088, PVA-089, PVA-090, PVA-091, PVA-092, PVA-093, PVA-094, PVA-095, PVA-096, PVA-097, PVA-098, PVA-099, PVA-100, PVA-101, PVA-102, PVA-103, PVA-104, PVA-105, PVA-106, PVA-107, PVA-108, PVA-109, PVA-110, PVA-111, PVA-112, PVA-113, PVA-114, PVA-115, PVA-116, PVA-117, PVA-118, PVA-119, PVA-120, PVA-121, PVA-122, PVA-123, PVA-124, PVA-125, PVA-126, PVA-127, PVA-128, PVA-129, PVA-130, PVA-131, PVA-132, PVA-133, PVA-134, PVA-135, PVA-136, PVA-137, PVA-138, PVA-140, PVA-141, PVA-142, PVA-143, PVA-144, PVA-145, PVA-146, PVA-147, PVA-148, PVA-149, PVA-150, PVA-151, PVA-152, PVA-153, PVA-154, PVA-155, PVA-156, PVA-157, PVA-158, PVA-159, PVA-160, PVA-161, PVA-162, PVA-163, PVA-164, PVA-165, PVA-166, PVA-167, PVA-168, PVA-169, PVA-170, PVA-171, PVA-172, PVA-173, PVA-174, PVA-175, PVA-176, PVA-177, PVA-178, PVA-179, PVA-180, PVA-181, PVA-182, PVA-183, PVA-184, PVA-185, PVA-186, PVA-187, PVA-188, PVA-189, PVA-190, PVA-191, PVA-192, PVA-193, PVA-194, PVA-195, PVA-196, PVA-197, PVA-198, PVA-199, PVA-200, PVA-201, PVA-202, PVA-203, PVA-204, PVA-205, PVA-206, PVA-207, PVA-208, PVA-209, PVA-210, PVA-211, PVA-212, PVA-213, PVA-214, PVA-215, PVA-216.

Se encontró que los siguientes compuestos tenían una CI<sub>50</sub> de Der p 1 menor de 200 nM:

40 PVA-001, PVA-002, PVA-003, PVA-004, PVA-005, PVA-009, PVA-010, PVA-011, PVA-015, PVA-017, PVA-019, PVA-020, PVA-022, PVA-023, PVA-024, PVA-026, PVA-027, PVA-028, PVA-030, PVA-031, PVA-032, PVA-033, PVA-035, PVA-036, PVA-037, PVA-038, PVA-039, PVA-041, PVA-042, PVA-044, PVA-045, PVA-046, PVA-047, PVA-048, PVA-049, PVA-050, PVA-051, PVA-052, PVA-053, PVA-054, PVA-055, PVA-056, PVA-057, PVA-058, PVA-059, PVA-060, PVA-061, PVA-062, PVA-063, PVA-064, PVA-065, PVA-066, PVA-067, PVA-068, PVA-071, PVA-072, PVA-073, PVA-074, PVA-075, PVA-076, PVA-077, PVA-078, PVA-079, PVA-080, PVA-081, PVA-082, PVA-083, PVA-084, PVA-085, PVA-086, PVA-088, PVA-089, PVA-091, PVA-092, PVA-093, PVA-094, PVA-095, PVA-096, PVA-097, PVA-098, PVA-099, PVA-100, PVA-101, PVA-102, PVA-103, PVA-104, PVA-105, PVA-106, PVA-107, PVA-108, PVA-109, PVA-110, PVA-111, PVA-112, PVA-113, PVA-114, PVA-115, PVA-116, PVA-117, PVA-118, PVA-119, PVA-120, PVA-121, PVA-122, PVA-123, PVA-124, PVA-125, PVA-126, PVA-127, PVA-128, PVA-129, PVA-130, PVA-131, PVA-132, PVA-133, PVA-134, PVA-135, PVA-136, PVA-137, PVA-138, PVA-141, PVA-142, PVA-143, PVA-144, PVA-145, PVA-146, PVA-147, PVA-148, PVA-149, PVA-150, PVA-151, PVA-152, PVA-153, PVA-154, PVA-155, PVA-156, PVA-157, PVA-158, PVA-159, PVA-160, PVA-161, PVA-162, PVA-163, PVA-164, PVA-165, PVA-166, PVA-167, PVA-168, PVA-169, PVA-170, PVA-171, PVA-172, PVA-173, PVA-174, PVA-175, PVA-176, PVA-177, PVA-178, PVA-179, PVA-180, PVA-181, PVA-182, PVA-183, PVA-184, PVA-185, PVA-186, PVA-187, PVA-188, PVA-189, PVA-190, PVA-191, PVA-192, PVA-193, PVA-194, PVA-195, PVA-196, PVA-197, PVA-198, PVA-199, PVA-200, PVA-201, PVA-202, PVA-203, PVA-204, PVA-205, PVA-206, PVA-207, PVA-208, PVA-209, PVA-210, PVA-211, PVA-212, PVA-213, PVA-214, PVA-215, PVA-216.

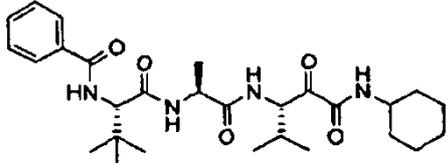
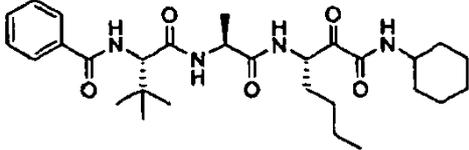
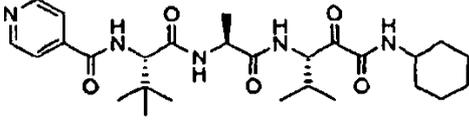
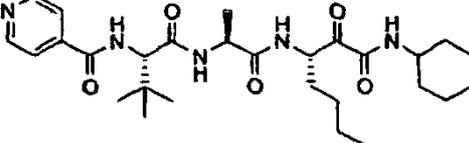
Se encontró que los siguientes compuestos tenían una CI<sub>50</sub> de Der p 1 menor de 20 nM:

60 PVA-001, PVA-003, PVA-005, PVA-009, PVA-026, PVA-035, PVA-037, PVA-038, PVA-039, PVA-042, PVA-047, PVA-055, PVA-066, PVA-067, PVA-068, PVA-071, PVA-072, PVA-073, PVA-074, PVA-078, PVA-079, PVA-080, PVA-092, PVA-093, PVA-094, PVA-096, PVA-097, PVA-099, PVA-104, PVA-105, PVA-108, PVA-111, PVA-112, PVA-116, PVA-118, PVA-128, PVA-129, PVA-130, PVA-132, PVA-134, PVA-135, PVA-136, PVA-137, PVA-143, PVA-144, PVA-146, PVA-147, PVA-149, PVA-150, PVA-151, PVA-153, PVA-154, PVA-155, PVA-156, PVA-157, PVA-158, PVA-161, PVA-162, PVA-164, PVA-169, PVA-177, PVA-178, PVA-182, PVA-183, PVA-185, PVA-186,

PVA-187, PVA-188, PVA-192, PVA-194, PVA-195, PVA-196, PVA-197, PVA-199, PVA-202, PVA-204, PVA-205, PVA-206, PVA-207, PVA-208, PVA-209, PVA-210, PVA-211, PVA-212, PVA-213, PVA-214, PVA-215, PVA-216.

Se muestran en la siguiente tabla los datos para los cuatro compuestos de PVA.

5

Tabla 1		
Datos de CI50 de Der p 1 para los compuestos de PVA		
Código	Compuesto	CI50 de Der p 1 (nM)
PVA-026		14
PVA-037		7,85
PVA-038		13,3
PVA-039		6,3

#### Métodos biológicos - Estudios in vivo de estímulo de alérgenos

##### *Identificación y aleatorización animal:*

10

Se llevaron a cabo los estudios en ratas Brown Norway machos (peso aproximado 350 g en el momento del estímulo del alérgeno) obtenidas de Harlan UK Ltd. Se asignó a cada animal un único número de identificación tras la sensibilización, se identificaron mediante una marca resistente al agua en la cola, y se asignaron aleatoriamente a un grupo de tratamiento. Todos los estudios se llevaron a cabo de acuerdo con la ley de Animales (Procedimientos Científicos) de 1986, según las directrices de la UK Home Office Guidance sobre la implementación de la Ley y con los Códigos de Prácticas aplicables para el cuidado y el alojamiento de los animales de laboratorio.

15

##### *Alojamiento y entorno:*

20

Los animales se alojaron inicialmente en una sala de colonias con aire acondicionado en el animalario hasta que se transfirieron a una sala de procedimientos. Los animales se distribuyeron en jaulas en grupos de hasta 5. Durante el estudio, las salas y las jaulas se limpiaron a intervalos regulares para mantener la higiene. Las salas se iluminaron mediante un conjunto de luces fluorescentes para proporcionar un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas (encendido a las 07,00, apagado a las 19,00), como se recomienda en el acta de la Home Office Animals (Procedimiento científico) 1986. Se midieron la temperatura del aire (temperatura objetivo  $21 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ) y la humedad relativa (que no se controló) durante la aclimatación y en la fase en vida. Una dieta de RM-1 (Special Diets Services, Witham, Reino Unido) y se sigue suministrando agua corriente a voluntad.

25

##### *Procedimiento de sensibilización al alérgeno del polvo doméstico (HOM):*

30

Se recogieron una mezcla de alérgenos HDM de un cultivo de laboratorio de *Dermatophagoides pteronyssinus*. Se normalizó la dosis de alérgeno de acuerdo con el contenido de Der p 1 de la mezcla que se determinó mediante una medida de ELISA citada frente a la norma Der p 1. La dosis de sensibilización del alérgeno para cada animal en cada día contenía  $10 \text{ } \mu\text{g}$  de Der p 1. Los depósitos criocongelados de la mezcla de alérgeno HDM almacenados a -

20 °C se reconstituyeron en sus volúmenes originales de agua desionizada esterilizada con un filtro de 0,22 µm que contenía L-cisteína 5 mM y Tween 20 al 0,05% en v/v y se diluyeron a concentración de trabajo utilizando solución salina tamponado con fosfato de Dulbecco estéril que contenía L-cisteína 5 mM y Tween 20 al 0,05% en v/v . Los animales se sensibilizaron a una mezcla de todos los alérgenos HDM en los Días 0, 7, y 14 mediante inyección intraperitoneal (0,5 ml) de la mezcla formulada como se ha descrito anteriormente.

#### *Registros fisiológicos:*

En el Día 21 del protocolo de sensibilización y estímulo, se anestesiaron la ratas con pentobarbitona (100 mg/kg, i.p.) y se ventilaron mediante cánula traqueal (aproximadamente 7 ml/kg, 1 Hz) con una mezcla de aire y oxígeno (50:50). Los animales ventilados anestesiados, se paralizaron con norcuron (4 mg/kg, i.m.). Se vigiló la ventilación mediante un transductor de flujo (Fleisch, tipo 0000) en línea con la bomba respiratoria. Se vigilaron los cambios de presión coincidentes en el tórax directamente mediante una cánula intratorácica, de tal manera que se pueda medir y expresar la diferencia de presión entre la tráquea y el tórax. A partir de las medidas de flujo y presión diferencial, se calcularon la resistencia de las vías aéreas (RL) y el cumplimiento dinámico (Cdyn) para cada ciclo respiratorio en un analizador respiratorio electrónico digital (PMS, Mumed Ltd, Reino Unido). Se registraron la tensión arterial y la frecuencia cardiaca en la arteria carótida por medio de un transductor.

#### *Administración de fármacos y estímulo de alérgenos:*

Se disolvieron los fármacos en DMSO como soluciones madre 10 mM y a continuación se diluyeron en solución salina estéril (Baxter Healthcare, Berkshire, Reino Unido) para uso en tratamiento. se administraron las soluciones de fármacos (100 µl de una solución 40 µM) mediante la ruta intratraqueal (i.t.) utilizando un aerosolidizador Penn Century IA-1C con un orificio de zafiro ajustado a una jeringuilla FMJ-250 de alta presión (Penn Century, Filadelfia, PA, EE.UU.). Para estos estudios, la punta del aerosolidizador IA-1C se insertó en el interior de la cánula traqueal y el volumen del fármaco administrado se reguló por medio de paradas volumétricas en el émbolo de la jeringuilla. Esta combinación de aerosolidizador y jeringuilla genera una pluma de líquido con gotículas de 16-22 µm de diámetro aerodinámico promedio en masa.

El estímulo de alérgenos fue con una mezcla de alérgenos HDM que contenía una dosis de 10 µg de Der p 1. Los depósitos criocongelados de la mezcla de alérgenos HDM almacenados a -20 °C se reconstituyeron en sus volúmenes originales de agua desionizada con un filtro de 0.22 µm que contenía L-cisteína 5 mM y Tween 20 al 0,05% en v/v y se diluyó a una concentración de trabajo utilizando la solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco estéril que contenía L-cisteína 5 mM y Tween 20 al 0.05% v/v. Se llevó a cabo el estímulo de los alérgenos (100 µl) mediante la vía intratraqueal (i.t.) utilizando un aerosolidizador Penn Century como se ha descrito anteriormente.

#### *Diseño del estudio:*

El diseño del estudio comprendió grupos de 12 animales que se habían sensibilizado activamente con alérgenos HDM descritos anteriormente. En el día 21 del estudio, los grupos recibieron dos estímulos separados con alérgenos HDM mediante la vía intratraqueal (i.t.). En todos los casos, el efecto del estímulo 1 se resolvió completamente antes de que se hiciera el segundo estímulo. en un intervalo de 2 horas antes del estímulo del segundo alérgeno, los animales recibieron una dosis de los compuestos de ensayo.

#### *Análisis de los datos:*

Para evaluar el efecto del estímulo de los alérgenos y su modificación por los compuestos de ensayo, se midieron los parámetros de la función pulmonar antes de la administración del alérgeno (valor inicial) en la máxima respuesta. Se registró la diferencia numérica en el cambio en los parámetros de la función pulmonar (por ejemplo, cambio en la resistencia de las vías respiratorias) y la magnitud del estímulo de los alérgenos. Se repitió este proceso después que se hubo dosificado a los animales con el compuesto de ensayo. Se utilizó el análisis estadístico de las respuestas antes y después de la administración del compuesto de ensayo para determinar si el compuesto ejerció un efecto significativo. El experimento ha encontrado igualmente válido llevar a cabo estas comparaciones estadísticas comparando tanto el cambio en los parámetros de la función pulmonar per se antes y después del tratamiento con el compuesto de ensayo, como expresando la magnitud del segundo estímulo del alérgeno como un porcentaje del primer estímulo y llevando a cabo la evaluación estadística utilizando los datos transformados.

#### Datos biológicos - Estudios in vivo del estímulo de alérgenos

##### *Validación del diseño del estudio*

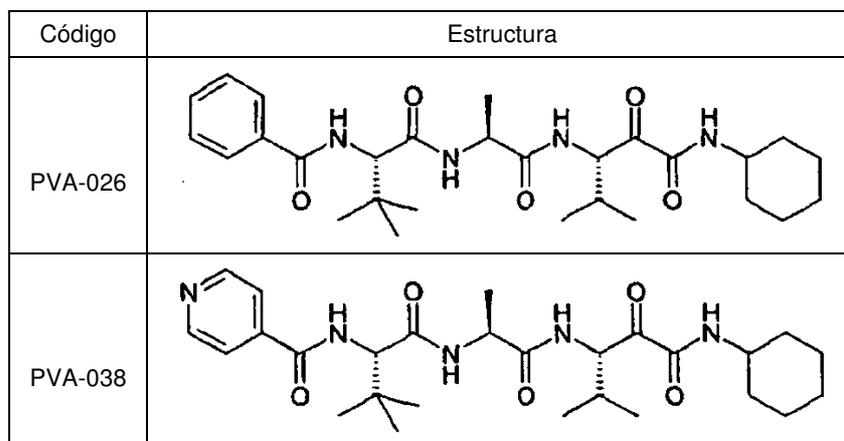
La Figura 1 es un gráfico de barras de la magnitud de la respuesta después del Estímulo 1 (izquierda) y Estímulo 2 (derecha), expresado como porcentaje de la magnitud de la respuesta después del Estímulo 1.

La Figura 1 ilustra los resultados obtenidos cuando un grupo de ratas sensibilizadas a alérgenos HDM se sometieron a dos estímulos sucesivos con la misma mezcla de alérgenos por la vía intratraqueal (i.t.) en el Día 21 después de comenzar la sensibilización. Se determinó la respuesta media promedio para el estímulo 1 y se definió como 100%. En cada rata, se determinó a continuación la magnitud de la segunda respuesta y se expresó como el porcentaje de la respuesta al estímulo 1. A fines de ilustración de la respuesta al segundo estímulo, se muestran los datos como la media y el intervalo intercuartil determinados en 12 animales.

Estos datos indican que la magnitud del segundo estímulo es similar a la que se observa entre los dos tratamientos en el primer estímulo, permitiendo determinar el efecto de modulación de un fármaco administrado entre los dos tratamientos.

*Efectos de los compuestos en la broncoconstricción alérgica aguda:*

Se estudiaron dos compuestos (PVA-026 and PVA-038) utilizando los métodos in vivo de estímulos de alérgenos descritos anteriormente. (Se usó PVA-038 en la forma de la sal del ácido trifluoroacético (TFA) correspondiente.)



La Figura 2 es un gráfico de barras de cambio en la resistencia de las vías respiratorias ( $\text{cm H}_2\text{O L}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) tras el estímulo del alérgeno del control (izquierda) y el estímulo del alérgeno 120 minutos después del tratamiento con el compuesto de ensayo PVA-026. (Medias notificadas. los errores son para los percentiles 25<sup>o</sup>/75<sup>o</sup>. Para (\*):  $P < 0,05$ , prueba de la suma de rangos de Mann-Whitney, con respecto al estímulo del alérgeno de control).

Los datos de la Figura 2 ilustran el cambio en la resistencia de las vías respiratorias en un estímulo del alérgeno del control y que se observan en estímulos sucesivos realizados 2 horas después de que se dosificara a los animales por vía intratraqueal (i.t.) con el compuesto de ensayo PVA-026. Los datos se presentan como respuestas medias con barras de errores indicando el intervalo intercuartil. La magnitud del estímulo del segundo alérgeno se redujo significativamente en comparación con el primer estímulo ( $P < 0,05$ , Prueba de la suma de rangos de Mann-Whitney). Los expertos en la materia saben que la inhibición de la broncoconstricción aguda tras la provocación alérgica en modelos experimentales tales como este es indicativa del efecto clínicamente beneficioso en el asma.

La Figura 3 es un gráfico de barras del cambio en la resistencia de las vías respiratorias ( $\text{cm H}_2\text{O l}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) tras el estímulo del alérgeno del control (izquierda) y el estímulo del alérgeno 120 minutos después del tratamiento con el compuesto de ensayo PVA-038 (como la sal de TFA). (Medias notificadas. los errores son para los percentiles 25<sup>o</sup>/75<sup>o</sup>. Para (\*):  $P < 0,05$ , prueba de la suma de rangos de Mann-Whitney, con respecto al estímulo del alérgeno de control).

Los datos de la Figura 3 ilustran el cambio en la resistencia de las vías respiratorias en un estímulo del alérgeno del control y que se observan en estímulos sucesivos realizados 2 horas después de que se dosificara a los animales por vía intratraqueal (i.t.) con el compuesto de ensayo PVA-038 (como la sal de TFA). Los datos se presentan como respuestas medias con barras de errores que representan gráficamente el intervalo intercuartil. La magnitud del estímulo del segundo alérgeno se redujo significativamente en comparación con el primer estímulo ( $P < 0,05$ , Prueba de la suma de rangos de Mann-Whitney). Los expertos en la materia saben que la inhibición de la broncoconstricción aguda tras la provocación alérgica en modelos experimentales tales como este es indicativa del efecto clínicamente beneficioso en el asma.

## Referencias

Se citan en el presente documento un número de patentes y publicaciones para describir en más detalle y divulgar la invención y el estado de la técnica al que la invención pertenece. Se proporcionan a continuación las citas completas para estas referencias.

- Arasappan et al., 2009, "Toward second generation hepatitis C virus NS3 serine protease inhibitors: Discovery of novel P4 modified analogues with improved potency and pharmacokinetic profile", *J. Med. Chem.*, pp. 2806-2897.
- Arruda et al., 1991, "Exposure and sensitization to alérgenos de los ácaros del polvo among asthmatic children in Sao Paulo, Brasil, *Clin. Exp. alergía*, Vol. 21, pp. 433-439.
- 5 Asokanathan et al., 2002, "House dust mite allergens induce proinflammatory cytokines from respiratory epithelial cells: the cysteine protease allergen, Der p 1, activates protease-activated receptor (PAR)-2 and inactivates PAR-1". *J. Immunol.*, Vol. 169, pp. 4572-4578.
- Barrett et al., 2005, "P2-P3 conformationally constrained ketoamide-based inhibitors of cathepsin K", *Biorg. Med. Chem. Lett.*, Vol. 15, pp. 3540-3546.
- Bodini et al., 2004, "Exhaled breath condensate eicosanoids and sputum eosinophils in asthmatic children: a pilot study", *Pediatr. Allergy Immunol.*, Vol. 15, pp. 26-31.
- 10 Bosch et al., 2009, "Dry powder aerosols of nanoparticulate drug", en la Patente de los Estados Unidos nº 7.521.068, concedida el 21 de abril de 2009.
- Broide et al., 1992, "Cytokines in symptomatic asthma airway", *J. Allergy Clin. Immunol.*, Vol. 89, pp. 958-967.
- Charpin et al., 1991, "Altitude and allergy to house-dust mites. A paradigm of the influence of environmental exposure on allergic sensitization", *Am. Rev. Respir. Dis.*, Vol. 143, pp. 983-986.
- 15 Comoy et al., 1998, "The house dust mite allergen, *Dermatophagoides pteronyssinus*, promotes type 2 responses by modulating the balance between IL-4 and IFN-gamma", *J. Immunol.*, Vol. 160, pp. 2456-2462.
- Deb et al., 2007, "Major house dust mite allergens *Dermatophagoides pteronyssinus* 1 and *Dermatophagoides farinae* 1 degrade and inactivate lung surfactant proteins A and D", *J. Biol. Chem.*, Vol. 282, pp. 36808-36819.
- 20 Dowse et al., 1985, "The association between *Dermatophagoides* mites and the increasing prevalence of asthma in village communities within the Papua New Guinea highlands", *J. Allergy Clin. Immunol.*, Vol. 75, pp. 75-83.
- Eden et al., 2003, "Asthma features in severe alpha1-antitrypsin deficiency: experience of the National Heart, Lung, and Blood Institute Registry", *Chest*, Vol. 123, pp. 765-771.
- Fahy et al., 1995, "Comparison of samples collected by sputum induction and bronchoscopy from asthmatic and healthy subjects", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, Vol. 152, pp. 53-58.
- 25 Gelber et al., 1993, "Sensitization and exposure to indoor allergens as risk factors for asthma among patients presenting to hospital", *Am. Rev. Respir. Dis.*, Vol. 147, pp. 573-578.
- Ghaemmaghami et al., 2002, "The proteolytic activity of the major dust mite allergen Der p 1 conditions dendritic cells to produce less interleukin-12: allergen-induced Th2 bias determined at the dendritic cell level", *Clin. Exp. alergía*, Vol. 32, pp. 1468-1475.
- 30 Gough et al., 2001. "The proteolytic activity of the major dust mite allergen Der p 1 enhances the IgE antibody response to a bystander antigen", *Clin. Exp. Allergy*. Vol. 31, pp. 1594-1598.
- Gourgoulis et al., 2001, "The influence of altitude in bronchial asthma", *Arch. Med. Res.*, Vol. 32, pp. 429-431.
- Grootendorst et al., 2001, "Benefits of high altitude allergen avoidance in atopic adolescents with moderate to severe asthma, over and above treatment with high dose inhaled steroids", *Clin. Exp. alergía*, Vol. 31, pp. 400-408.
- 35 Hellings et al., 2001, "Eosinophilic rhinitis accompanies the development of lower airway inflammation and hyperreactivity in sensitized mice exposed to aerosolized allergen", *Clin. Exp. alergía*, Vol. 31, pp. 782-790.
- Holt et al., 1990, "A contiguous network of dendritic antigen-presenting cells within the respiratory epithelium", *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, Vol. 91, pp. 155-159.
- 40 Holt, 2002, "The role of airway dendritic cell populations in regulation of T-cell responses to inhaled antigens: atopic asthma as a paradigm", *J. Aerosol Med.*, Vol. 15, pp. 161-168.
- Huh et al., 2003, "Bidirectional interactions between antigen-bearing respiratory tract dendritic cells (DCs) and T cells precede the late phase reaction in experimental asthma: DC activation occurs in the airway mucosa but not in the lung parenchyma", *J. Exp. Med.*, Vol. 198, pp. 19-30.
- 45 Hyde et al., 1979, "Protease inhibitor variants in children and young adults with chronic asthma", *Ann. alergía*, Vol. 43, pp. 8-13.
- Jaakkola et al., 2006, "Are atopy and specific IgE to mites and molds important for adult asthma?", *J. Allergy Clin. Immunol.*, Vol. 117, pp. 642-648.
- Marcaccini et al., "2. Post Condensation Modifications of the Passerini and Ugi Reactions", in *Multicomponent Reactions*, 1ª Edición (Ed., Jieping et al., Wiley-VCH, 2005), Capítulo 2, pp. 33-75, y especialmente las pp. 41-47.
- 50 Kalsheker et al., 1996, "The house dust mite allergen Der p1 catalytically inactivates alpha 1- antitrypsin by specific reactive centre loop cleavage: a mechanism that promotes airway inflammation and asthma", *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, Vol. 221, pp. 59-61.
- King y col., 1998, "Dust mite proteolytic allergens induce cytokine release from cultured airway epithelium", *J. Immunol.*, Vol. 161, pp. 3645-3651.
- 55 Lambrecht et al., 2002, "Myeloid dendritic cells make it to the top", *Clin. Exp. alergía*, Vol. 32, pp. 805-810.
- Lambrecht et al., 2003a, "Taking our breath away: dendritic cells in the pathogenesis of asthma", *Nat. Rev. Immunol.*, Vol. 3, pp. 994-1003.
- Lambrecht et al., 2003b, "The other cells in asthma: dendritic cell and epithelial cell crosstalk", *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, Vol. 9, pp. 34-41.
- 60 McCusker et al., 2002, "Site-specific sensitization in a murine model of allergic rhinitis: role of the upper airway in lower airways disease", *J. Allergy Clin. Immunol.*, Vol. 110, pp. 891-898.
- McMillan et al., 2004, "Prolonged allergen challenge in mice leads to persistent airway remodelling", *Clin. Exp. alergía*, Vol. 34, pp. 497-507.
- 65 Miyamoto et al., 1968, "Allergenic identity between the common floor mite (*Dermatophagoides farinae* Hughes, 1961) and house dust as a causative antigen in bronchial asthma", *J. alergía*, Vol. 42, pp. 14-28.

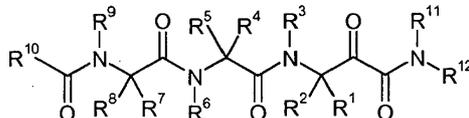
- Muraguchi et al., 1988, "The essential role of B cell stimulatory factor 2 (BSF-2/IL-6) for the terminal differentiation of B cells", *J. Exp. Med.*, Vol. 167, pp. 332-344.
- Peat et al., 1991, "Sensitivity to common allergens: relation to respiratory symptoms and bronchial hyper-responsiveness in children from three different climatic areas of Australia", *Clin. Exp. Allergy*. Vol. 21, pp. 573-581.
- Peat et al., 1996, "House dust mite allergens. A major risk factor for childhood asthma in Australia", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, Vol. 153, pp. 141-146.
- Peroni et al., 1994, "Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen-induced bronchial hyperresponsiveness", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, Vol. 149, pp. 1442-1446.
- Piacentini et al., 1998, "Mite-antigen avoidance can reduce bronchial epithelial shedding in allergic asthmatic children", *Clin. Exp. Allergy*, Vol. 28, pp. 561-567.
- Piacentini et al., 1999, "Allergen avoidance at high altitude and urinary eosinophil protein X", *J. Allergy Clin. Immunol.*, Vol. 104, pp. 243-244.
- Platts-Mills et al., 1987, "Seasonal variation in dust mite and grass-pollen allergens in dust from the houses of patients with asthma", *J. Allergy Clin. Immunol.*, Vol. 79, pp. 781-791.
- Platts-Mills et al., 1997, "Indoor allergens and asthma: report of the Third International Workshop", *J. Allergy Clin. Immunol.*, Vol. 100, pp. S2-24.
- Platts-Mills et al., 2000, "The role of intervention in established allergy: avoidance of indoor allergens in the treatment of chronic allergic disease", *J. Allergy Clin. Immunol.*, Vol. 106, pp. 787-804.
- Pollart et al., 1989, "Epidemiology of acute asthma: IgE antibodies to common inhalant allergens as a risk factor for emergency room visits", *J. Allergy Clin. Immunol.*, Vol. 83, pp. 875-882.
- Rudolph et al., 1978, "The significance of nasal protease inhibitor concentrations in house dust allergy", *Allergy*, Vol. 33, pp. 310-315.
- Schultze-Werninghaus, 2006, "Should asthma management include sojourns at high altitude?", *Chem. Immunol. Allergy*. Vol. 91, pp. 16-29.
- Seymour et al., 1998, "Aerosol-induced immunoglobulin (Ig)-E unresponsiveness to ovalbumin does not require CD8+ or T cell receptor (TCR)-gamma/delta+ T cells or interferon (IFN)-gamma in a murine model of allergen sensitization", *J. Exp. Med.*, Vol. 187, pp. 721-731.
- Sigsgaard et al., 2000, "S and Z alpha1-antitrypsin alleles are risk factors for bronchial hyperresponsiveness in young farmers: an example of gene/environment interaction", *Eur. Respir. J.*, Vol. 16, pp. 50-55.
- Smith et al., 1969, "Clinical significance of skin reactions to mite extracts in children with asthma", *Br. Med. J.*, Vol. 1, pp. 723-726.
- Sporik et al., 1990, "Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study", *N. Engl. J. Med.*, Vol. 323, pp. 502-507.
- Stewart et al., 2003, "Allergen structure and function", en: *Middleton's Allergy. Principles and Practice*, (Eds. Adkinson et al.; Editorial: Mosby, Filadelfia), pp. 585-609.
- Stick et al., 2003, "The airway epithelium as immune modulator: the LARC ascending", *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, Vol. 28, pp. 641-644.
- Sture et al., 1995, "Canine atopic dermatitis: the prevalence of positive intradermal skin tests at two sites in the north and south of Great Britain", *Vet. Immunol. Immunopathol.*, Vol. 44, pp. 293-308.
- van Halteren et al., 1997, "Regulation of antigen-specific IgE, IgG1, and mast cell responses to ingested allergen by mucosal tolerance induction", *J. Immunol.*, Vol. 159, pp. 3009-3015.
- van Velzen et al., 1996, "Effect of allergen avoidance at high altitude on direct and indirect bronchial hyperresponsiveness and markers of inflammation in children with allergic asthma", *Thorax*, Vol. 51, pp. 582-584.
- Vercelli, 1989, "Endogenous interleukin 6 plays an obligatory role in interleukin 4-dependent human IgE synthesis", *Eur. J. Immunol.*, Vol. 19, pp. 1419-1424.
- Vervloet et al., 1982, "Altitude and house dust mites", *J. Allergy Clin. Immunol.*, Vol. 69, pp. 290-296.
- Wan et al., 1999, "Der p 1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions", *J. Clin. Invest.*, Vol. 104, pp. 123-133.
- Wan et al., 2000, "Tight junction properties of the immortalized human bronchial epithelial cell lines Calu-3 and 16HB", *Eur. Respir. J.*, Vol. 15, pp. 1058-1068.
- Winton et al., 1998, "Cell lines of pulmonary and non-pulmonary origin as tools to study the effects of house dust mite proteinases on the regulation of epithelial permeability", *Clin. Exp. Allergy*, Vol. 28, pp. 1273-1285.
- Zhang et al., 2007, "Interactions between mature Der p 1 and its free prodomain indicate membership of a new family of C1 peptidases," *Allergy*, Vol. 62, pp. 1302-1309.
- Zhang et al., 2009, "Novel Der p 1 inhibitors attenuate HDM sensitization in mice", *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.*, Vol. 179, p. A4249.
- Zhaozhao et al., 1996, "Novel peptidyl a-keto amide inhibitors of Calpains and Other Cysteine Proteases", *J. Med. Chem.*, pp. 4089-4098.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre compuestos de la siguiente fórmula, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:

5

en la que:



-R<sup>1</sup> es independientemente -H o -R<sup>1A</sup>;

-R<sup>1A</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> alifático saturado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -R<sup>X1</sup>;

10

-R<sup>2</sup> es -H;

-R<sup>3</sup> es independientemente -H o -R<sup>3A</sup>;

-R<sup>3A</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> alifático saturado;

-R<sup>4</sup> es -R<sup>4A</sup>;

-R<sup>4A</sup> es -Me;

15

-R<sup>5</sup> es -H;

-R<sup>6</sup> es -H o -R<sup>6A</sup>;

-R<sup>6A</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> alifático saturado;

-R<sup>7</sup> es -H, -R<sup>7A</sup> o -R<sup>7B</sup>;

20

-R<sup>7A</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> alifático saturado;

-R<sup>7B</sup> es independientemente -L<sup>7B1</sup>, -R<sup>7BB</sup> o -R<sup>7BB</sup>;

-L<sup>7B1</sup> es alqueno C<sub>1-3</sub> alifático saturado;

-R<sup>7BB</sup> es independientemente -R<sup>7BB1</sup>, -R<sup>7BB2</sup>, -R<sup>7BB3</sup> o -R<sup>7BB4</sup>;

-R<sup>7BB1</sup> es independientemente fenilo o naftilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -R<sup>X3</sup>;

25

-R<sup>7BB2</sup> es heteroarilo C<sub>5-10</sub>, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -R<sup>X3</sup>;

-R<sup>7BB3</sup> es cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>, o está opcionalmente condensado a un anillo benceno que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>;

-R<sup>7BB4</sup> es cicloalquilo C<sub>5-10</sub> saturado puenteado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>;

30

-R<sup>8</sup> es -H;

-R<sup>9</sup> es independientemente -H o -R<sup>9A</sup>;

-R<sup>9A</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado;

-R<sup>10</sup> es independientemente -R<sup>10A</sup>, -R<sup>10B</sup>, -R<sup>10C</sup> o -R<sup>10D</sup>;

35

-R<sup>10A</sup> es independientemente fenilo o naftilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -R<sup>X3</sup>;

-R<sup>10B</sup> es heteroarilo C<sub>5-10</sub>, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -R<sup>X3</sup>;

-R<sup>10C</sup> es cicloalquilo C<sub>3-7</sub> saturado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>;

-R<sup>10D</sup> es heterociclilo C<sub>3-10</sub> no aromático, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>;

o -R<sup>9</sup> y -R<sup>10</sup>, tomados junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están unidos respectivamente, forman un anillo lactama heterocíclico C<sub>5-7</sub> no aromático, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>, o que está opcionalmente condensado a un anillo benceno que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -R<sup>X3</sup>;

40

-R<sup>11</sup> es independientemente -H, -R<sup>11A</sup> o -R<sup>11B</sup>;

-R<sup>11A</sup> es independientemente -R<sup>Z1</sup>, -R<sup>Z2</sup>, -R<sup>Z3</sup>, -R<sup>Z4</sup>, -R<sup>Z5</sup>, -L<sup>Z</sup>-R<sup>Z2</sup>, -L<sup>Z</sup>-R<sup>Z3</sup>, -L<sup>Z</sup>-R<sup>Z4</sup> o -L<sup>Z</sup>-R<sup>Z5</sup>;

45

-R<sup>Z1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> alifático saturado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -R<sup>X1</sup>;

cada -R<sup>Z2</sup> es cicloalquilo C<sub>3-7</sub> saturado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>;

cada -R<sup>Z3</sup> es independientemente -R<sup>Z3A</sup> o -R<sup>Z3B</sup>;

cada -R<sup>Z3A</sup> es heterociclilo C<sub>3-7</sub> no aromático, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>;

cada -R<sup>Z3B</sup> es heterociclilo C<sub>5-10</sub> saturado puenteado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>;

50

cada -R<sup>Z4</sup> es independientemente fenilo o naftilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -R<sup>X3</sup>;

cada -R<sup>Z5</sup> es heteroarilo C<sub>5-10</sub>, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -R<sup>X3</sup>;

cada -L<sup>Z</sup> es alqueno C<sub>1-4</sub> alifático saturado;

-R<sup>11B</sup> es -CR<sup>J1</sup>R<sup>J2</sup>-C(=O)-NR<sup>J3</sup>R<sup>J4</sup>;

55

-R<sup>J1</sup> es independientemente -H o alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado;

-R<sup>J2</sup> es independientemente -H o alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado;

-R<sup>J3</sup> es independientemente -H, alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado, fenilo o bencilo;

-R<sup>J4</sup> es independientemente -H, alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado, fenilo o bencilo; o-NR<sup>J3</sup>R<sup>J4</sup> es un grupo heterociclilo C<sub>3-10</sub>, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -R<sup>X2</sup>;

60

-R<sup>12</sup> es independientemente -H o -R<sup>12A</sup>;

-R<sup>12A</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado;

en donde cada -R<sup>X1</sup> se selecciona independientemente entre:

- F, -Cl, -Br, -I, fenilo, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OR<sup>S</sup>, -OCF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>S</sup>, -NR<sup>S</sup><sub>2</sub>, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-piperizino, -NHC(=O)R<sup>S</sup>, -NR<sup>S</sup>C(=O)R<sup>S</sup>, -C(=O)R<sup>S</sup>, -C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>S</sup>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sup>S</sup>, -C(=O)NR<sup>S</sup><sub>2</sub>, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino, -C(=O)-{N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-piperizino}-, -SR<sup>S</sup>, -S(=O)R<sup>S</sup> y -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>S</sup>;
- 5 en donde cada -R<sup>S</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> alifático saturado, fenilo o -CH<sub>2</sub>-fenilo;  
 en donde cada fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R<sup>SS</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OR<sup>SS</sup> o -OCF<sub>3</sub>, en donde cada -R<sup>SS</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado;  
 y en donde cada -R<sup>X2</sup> se selecciona independientemente entre:
- 10 -F, -Cl, -Br, -I, -R<sup>T</sup>, fenilo, -OH, -OR<sup>T</sup>, -C(=O)R<sup>T</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>T</sup>, -NR<sup>T</sup><sub>2</sub>, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperizino, N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-piperizino, -NHC(=O)R<sup>T</sup> y -NR<sup>T</sup>C(=O)R<sup>T</sup>;
- en donde cada -R<sup>T</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> alifático saturado, fenilo o -CH<sub>2</sub>-fenilo;  
 en donde cada fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R<sup>TT</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OR<sup>TT</sup> o -OCF<sub>3</sub>, en donde cada -R<sup>TT</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado;  
 y en donde cada -R<sup>X3</sup> se selecciona independientemente entre:
- 15 -F, -Cl, -Br, -I,  
 -R<sup>V</sup>,  
 -CH=CH<sub>2</sub>, -C=CH, ciclopropilo,  
 -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>,  
 -CN,  
 -NO<sub>2</sub>,
- 20 -OH, -OR<sup>V</sup>,  
 -L<sup>V</sup>-OH, -L<sup>V</sup>-OR<sup>V</sup>,  
 -O-L<sup>V</sup>-OH, -O-L<sup>V</sup>-OR<sup>V</sup>,  
 -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>V</sup>, -NR<sup>V</sup><sub>2</sub>,
- 25 pirrolidino, piperidino, morfolino,  
 piperizino, N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-piperizino,  
 -L<sup>V</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>V</sup>-NHR<sup>V</sup>, -L<sup>V</sup>-NR<sup>V</sup><sub>2</sub>,  
 -L<sup>V</sup>-pirrolidino, -L<sup>V</sup>-piperidino, -L<sup>V</sup>-morfolino,  
 -L<sup>V</sup>-piperizino, -L<sup>V</sup>-{N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-piperizino},
- 30 -L<sup>V</sup>-imidazol-2-ilo, -L<sup>V</sup>-{N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-imidazol-2-ilo},  
 -O-L<sup>V</sup>-NH<sub>2</sub>, -O-L<sup>V</sup>-NHR<sup>V</sup>, -O-L<sup>V</sup>-NR<sup>V</sup><sub>2</sub>,  
 -O-L<sup>V</sup>-pirrolidino, -O-L<sup>V</sup>-piperidino, -O-L<sup>V</sup>-morfolino,  
 -O-L<sup>V</sup>-piperizino, -O-L<sup>V</sup>-{N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-piperizino},  
 -O-L<sup>V</sup>-imidazol-2-ilo, -O-L<sup>V</sup>-{N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-imidazol-2-ilo},
- 35 -NHC(=O)R<sup>V</sup>, -NR<sup>V</sup>C(=O)R<sup>V</sup>,  
 -C(=O)R<sup>V</sup>,  
 -C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>V</sup>,  
 -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sup>V</sup>, -C(=O)NR<sup>V</sup><sub>2</sub>,  
 -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino,
- 40 -C(=O)-piperizino, -C(=O)-{N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-piperizino}-,  
 -NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)NHR<sup>V</sup>, -NHC(=O)NR<sup>V</sup><sub>2</sub>,  
 -NHC(=O)-pirrolidino, -NHC(=O)-piperidino, -NHC(=O)-morfolino,  
 -NHC(=O)-piperizino, -NHC(=O)-{N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-piperizino}-,  
 -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>V</sup>,
- 45 -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>V</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>V</sup><sub>2</sub>, y  
 =O;
- en donde cada -L<sup>V</sup> es alquilenos C<sub>1-4</sub> alifático saturado;  
 en donde cada -R<sup>V</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> alifático saturado, fenilo,  
 -CH<sub>2</sub>-fenilo, heteroarilo C<sub>5-6</sub> o -CH<sub>2</sub>-heteroarilo C<sub>5-6</sub>;
- 50 en donde cada fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R<sup>VV</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OR<sup>VV</sup> o -OCF<sub>3</sub>;
- en donde cada heteroarilo C<sub>5-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R<sup>VV</sup>, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OR<sup>VV</sup> o -OCF<sub>3</sub>;
- 55 en donde cada -R<sup>VV</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> alifático saturado;  
 y adicionalmente, dos grupos adyacentes -R<sup>X3</sup> pueden formar juntos -OCH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>- o -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;
- y adicionalmente, dos grupos adyacentes -R<sup>X3</sup>, junto con los átomos en el anillo a los que están unidos, pueden formar un anillo carbocíclico C<sub>5-7</sub> o un anillo heterocíclico C<sub>5-7</sub>.
- 60 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que -R<sup>1</sup> es -R<sup>1A</sup>, en donde -R<sup>1A</sup> es -iPr.
3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que -R<sup>3</sup> es -H y -R<sup>6</sup> es -H.
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que -R<sup>7</sup> es -R<sup>7A</sup>, y -R<sup>7A</sup> es -tBu.
- 65

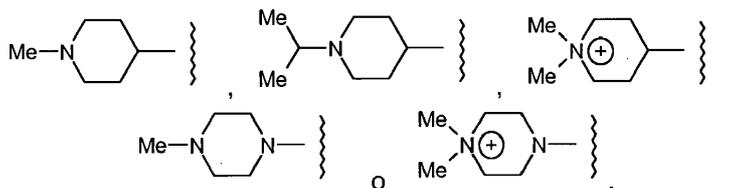
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que  $-R^7$  es  $-R^{7B}$ ;  $-R^{7B}$  es  $-L^{7B1}$ - $R^{7BB}$ ;  $-L^{7B1}$  es  $-CH_2-$ ;  $-R^{7BB}$  es  $-R^{7BB1}$ ; y  $-R^{7BB1}$  es fenilo.

5 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que  $-R^9$  es  $-H$ ;  $-R^{10}$  es  $-R^{10A}$ ; y  $-R^{10A}$  es fenilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ .

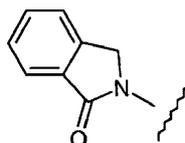
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que  $-R^9$  es  $-H$ ;  $-R^{10}$  es  $-R^{10B}$ ; y  $-R^{10B}$  es piridilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ .

10 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que  $-R^9$  es  $-H$ ;  $-R^{10}$  es  $-R^{10B}$ ; y  $-R^{10B}$  es independientemente indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  $-R^{X3}$ .

15 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que  $-R^9$  es  $-H$ ;  $-R^{10}$  es  $-R^{10D}$ ; y  $-R^{10D}$  es independientemente:

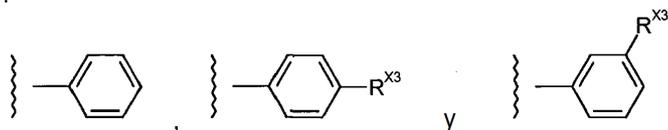


20 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el grupo  $-N(R^9)-C(=O)-R^{10}$  es el siguiente grupo:



11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que:

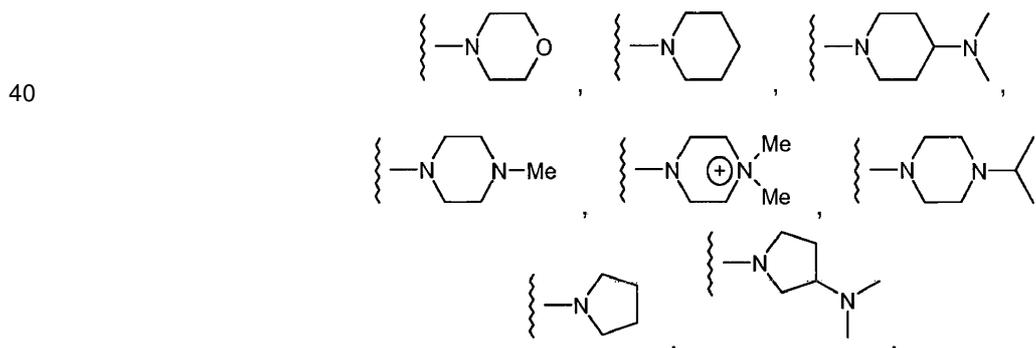
25  $-R^{11}$  es  $-R^{11A}$ ;  
 $-R^{11A}$  es  $-L^Z-R^{Z4}$ ;  
 $-L^Z$  es  $-CH_2-$  o  $-CH(Me)-$ ; y  
 $-R^{Z4}$  se selecciona independientemente entre:



30 y  $-R^{12}$  es  $-H$ .

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que:

35  $-R^{11}$  es  $-R^{11B}$ ;  
 $-R^{J1}$  es independientemente  $-H$ ,  $-Me$ ,  $-Et$ ,  $-nPr$  o  $-iPr$ ;  
 $-R^{J2}$  es  $-H$ ;  
 $-NR^{J3}R^{J4}$  se selecciona independientemente entre:

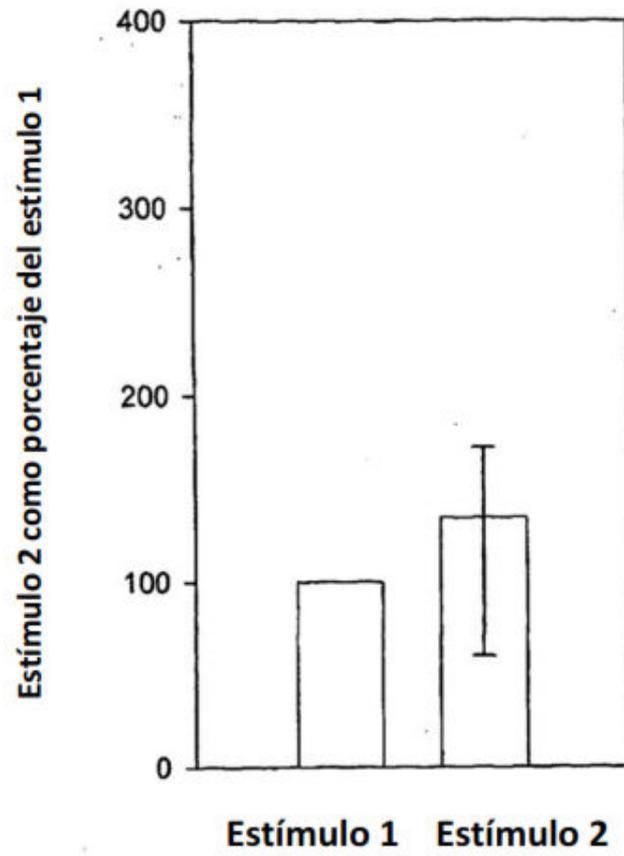


1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-2-ilo, y  
2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo; y  
-R<sup>12</sup> es -H.

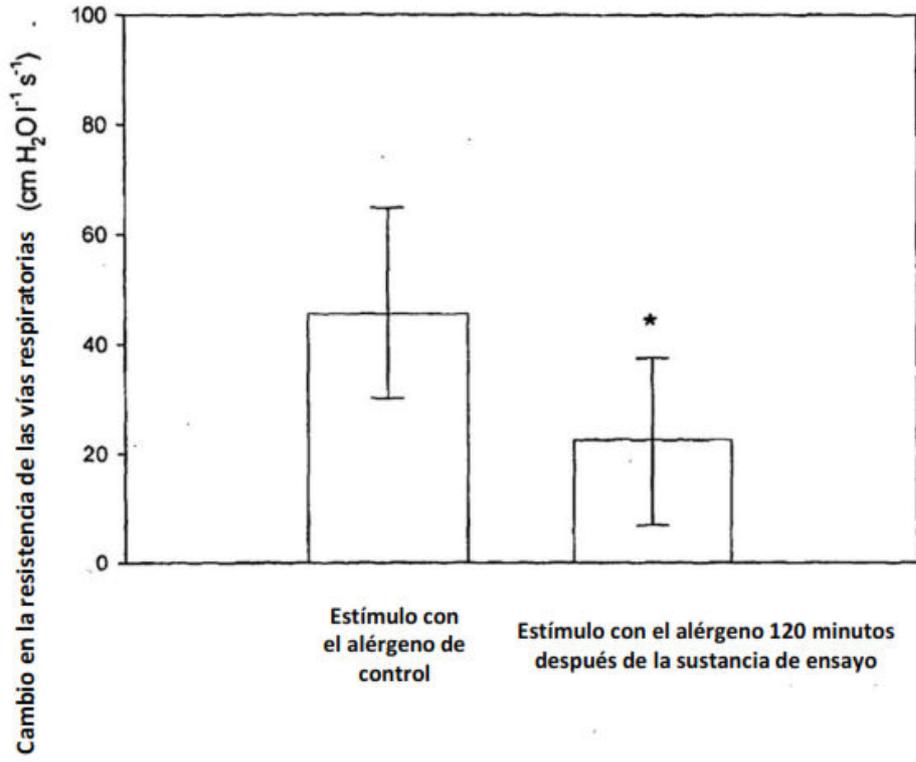
- 5 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que cada -R<sup>X1</sup>, si está presente, se selecciona independientemente entre: -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR<sup>S</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>S</sup>, -NR<sub>2</sub><sup>S</sup>, piperidino, piperidino, morfolino, piperizino, N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-piperizino, -NHC(=O)R<sup>S</sup>, -NR<sup>S</sup>C(=O)R<sup>S</sup>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sup>S</sup>, -C(=O)NR<sub>2</sub><sup>S</sup>, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperizino y -C(=O)-{N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-piperizino}-; y
- 10 cada -R<sup>X2</sup>, si está presente, se selecciona independientemente entre: -R<sup>T</sup>, -OH, -OR<sup>T</sup>, -C(=O)R<sup>T</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>T</sup>, -NR<sub>2</sub><sup>T</sup>, piperidino, piperidino, morfolino, piperizino, N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-piperizino, -NHC(=O)R<sup>T</sup> y -NR<sup>T</sup>C(=O)R<sup>T</sup>.
- 15 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que cada -R<sup>X3</sup>, si está presente, se selecciona independientemente entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R<sup>V</sup>, -CN, -OH, -OR<sup>V</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>V</sup>, -NR<sub>2</sub><sup>V</sup>, piperidino, piperidino, morfolino, piperizino, N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-piperizino, -L<sup>V</sup>-NH<sub>2</sub>, -L<sup>V</sup>-NHR<sup>V</sup>, -L<sup>V</sup>-NR<sub>2</sub><sup>V</sup>, -L<sup>V</sup>-piperidino, -L<sup>V</sup>-piperidino, -L<sup>V</sup>-morfolino, -L<sup>V</sup>-piperizino, -L<sup>V</sup>-{N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-piperizino}, -C(=O)OH, -C(=O)OR<sup>V</sup>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sup>V</sup>, -C(=O)NR<sub>2</sub><sup>V</sup>, -NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>V</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub><sup>V</sup> y =O.
- 20 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que cada -R<sup>X3</sup>, si está presente, se selecciona independientemente entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R<sup>V</sup>, -OH, -OR<sup>V</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>V</sup>, -NR<sub>2</sub><sup>V</sup>, piperidino, piperidino, morfolino, piperizino y N-(alquil C<sub>1-4</sub>)-piperizino.
- 25 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre los siguientes compuestos y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:
- 30 PVA-001 a PVA-005,  
PVA-008 a PVA-013,  
PVA-015 a PVA-017,  
PVA-019 a PVA-086,  
PVA-089,  
PVA-092 a PVA-099,  
PVA-102 a PVA-122,  
PVA-124 a PVA-138,  
PVA-141-PVA-144, y  
35 PVA-146-PVA-216.
17. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, y un vehículo, un diluyente o un excipiente farmacéuticamente aceptables.
- 40 18. Un método para preparar una composición que comprende premezclar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y un vehículo, un diluyente o un excipiente farmacéuticamente aceptables.
- 45 19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.
20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para uso en un método de tratamiento de:
- 50 asma, por ejemplo, asma atópica; asma alérgica; asma atópica bronquial mediada por IgE; asma bronquial; asma extrínseca; asma inducida por alérgenos; asma alérgica agravada por una infección de un virus respiratorio; asma infectiva; asma infectiva causada por una infección bacteriana; asma infectiva causada por una infección fúngica; asma infectiva causada por una infección protozoaria; o asma infectiva causada por una infección vírica;
- 55 hiperreactividad bronquial asociada con asma; o hipersensibilidad bronquial asociada con asma; remodelación de las vías respiratorias asociada con una enfermedad pulmonar alérgica, por ejemplo, remodelación de las vías respiratorias asociada con asma;
- asma presentada simultáneamente con una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, por ejemplo, asma presentada simultáneamente con enfisema;
- o asma presentada simultáneamente con bronquitis crónica;
- 60 rinitis, por ejemplo, rinitis alérgica; rinitis perenne; rinitis persistente; o rinitis mediada por IgE;
- conjuntivitis alérgica, por ejemplo, conjuntivitis mediada por IgE;
- dermatitis atópica;
- una afección alérgica que está desencadenada por los ácaros del polvo;
- 65 una afección alérgica que está desencadenada por un alérgeno de la peptidasa 1 del Grupo de los ácaros del polvo; o atopía canina.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en el que el tratamiento comprende además el tratamiento con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre los agentes usados, o que posiblemente se van a usar, en el tratamiento de una enfermedad respiratoria.
- 5 22. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de:
- 10 asma, por ejemplo, asma atópica; asma alérgica; asma atópica bronquial mediada por IgE; asma bronquial; asma extrínseca; asma inducida por alérgenos; asma alérgica agravada por una infección de un virus respiratorio; asma infectiva; asma infectiva causada por una infección bacteriana; asma infectiva causada por una infección fúngica; asma infectiva causada por una infección protozoaria; o asma infectiva causada por una infección vírica;
- 15 hiperreactividad bronquial asociada con asma; o hipersensibilidad bronquial asociada con asma; remodelación de las vías respiratorias asociada con una enfermedad pulmonar alérgica, por ejemplo, remodelación de las vías respiratorias asociada con asma;
- asma presentada simultáneamente con una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, por ejemplo, asma presentada simultáneamente con enfisema; o asma presentada simultáneamente con bronquitis crónica; rinitis, por ejemplo, rinitis alérgica; rinitis perenne; rinitis persistente; o rinitis mediada por IgE;
- 20 conjuntivitis alérgica, por ejemplo, conjuntivitis mediada por IgE;
- dermatitis atópica;
- una afección alérgica que está desencadenada por los ácaros del polvo;
- una afección alérgica que está desencadenada por un alérgeno de la peptidasa 1 del Grupo de los ácaros del polvo; o
- 25 atopia canina.
23. Uso de acuerdo con la reivindicación 22, en el que el tratamiento comprende además el tratamiento con uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre los agentes usados, o que posiblemente se van a usar, en el tratamiento de una enfermedad respiratoria.
- 30 24. un método para inhibir un alérgeno de la peptidasa del Grupo 1 de los ácaros del polvo, *in vitro*, que comprende poner en contacto dicho alérgeno de la peptidasa del Grupo 1 de los ácaros del polvo con una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.
- 35 25. Un método para inhibir un alérgeno de la peptidasa del Grupo 1 de los ácaros del polvo en una célula, *in vitro*, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.
26. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para su uso como acaricida.
- 40 27. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para su uso como acaricida.
28. Una composición acaricida que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.
- 45 29. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 como acaricida.
30. Un método para destruir ácaros, que comprende exponer dichos ácaros a una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.
- 50 31. Un método para controlar una población de ácaros que comprende exponer ácaros a una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

**FIGURA 1**



**FIGURA 2**



**FIGURA 3**

