

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 794**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2009 E 14158708 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.02.2017 EP 2818469**

54 Título: **Intermedios para la preparación de moduladores de receptores tipo toll**

30 Prioridad:

09.12.2008 US 121061 P
17.04.2009 US 170404 P
09.07.2009 US 224386 P
21.07.2009 US 227378 P
15.09.2009 US 242635 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.07.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

DESAI, MANOJ, C.;
HALCOMB, RANDALL, L.;
HRVATIN, PAUL;
HUI, HON CHUNG;
MCFADDEN, RYAN;
ROETHLE, PAUL, A. y
YANG, HONG

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 623 794 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

Intermedios para la preparación de moduladores de receptores tipo toll

5 **Campo de la invención**

Esta solicitud se refiere a intermedios para la preparación de derivados de pteridinona y pirimidinodiazepinona que modulan selectivamente receptores tipo toll (tal como TLR7).

10 **Antecedentes de la invención**

El sistema inmunitario innato proporciona al cuerpo una defensa de primera línea contra patógenos invasores. En una respuesta inmune innata, se reconoce un patógeno invasor mediante un receptor codificado por línea germinal, cuya activación inicia una cascada de señalización que conduce a la inducción de expresión de citocinas. Los receptores del sistema inmune innato tienen amplia especificidad, reconociendo estructuras moleculares que están altamente conservadas entre diferentes patógenos. Una familia de estos receptores se conoce como receptores tipo toll (TLR), debido a su homología con receptores que se identificaron en primer lugar y se nombraron en *Drosophila*, y están presentes en células tales como macrófagos, células dendríticas y células epiteliales.

Existen al menos diez TLR diferentes en los mamíferos. Los ligandos y cascadas de señalización correspondientes se han identificado por algunos de estos receptores. Por ejemplo, se activa TLR2 mediante la lipoproteína de bacterias (por ejemplo, *E. coli*), se activa TLR3 mediante ARN bicatenario, se activa TLR4 mediante lipopolisacárido (por ejemplo, LPS o endotoxina) de bacterias Gram-negativas (por ejemplo, *Salmonella* y *E. coli* O157:H7), se activa TLR5 mediante flagelina de bacterias móviles (por ejemplo, *Listeria*), se reconoce TLR7 y responde a imiquimod y se activa TLR9 mediante secuencias CpG no metiladas de ADN patógeno. La estimulación de cada uno de estos receptores conduce a la activación del factor de transcripción NF- κ B, y otras moléculas de señalización que están implicadas en la regulación de la expresión de genes de citocina, incluyendo los que codifican el factor-alfa de necrosis tumoral (TNF- α), interleucina-1 (IL-1), y ciertas quimocinas. Los agonistas de TLR-7 son inmunoestimulantes e inducen la producción de interferón- α endógeno *in vivo*.

Existen varias enfermedades, trastornos y afecciones ligadas a los TLR, de tal forma que se consideran prometedoras las terapias que utilizan un agonista de TLR, incluyendo, pero sin limitación, melanoma, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células basales, carcinoma de células renales, mieloma, rinitis alérgica, asma, OPD, colitis ulcerosa, fibrosis hepática, e infecciones víricas, tales como VHB, virus de *Flaviviridae*, VHC, VPH, RSV, SARS, VIH, o influenza.

El tratamiento de infecciones por virus de *Flaviviridae* con agonistas de TLR es particularmente prometedor. Los virus de la familia *Flaviviridae* comprenden al menos tres géneros distinguibles, incluyendo *pestiviruses*, *flaviviruses*, y *hepaciviruses* (Calisher, et al., *J. Gen. Virol.*, 1993, 70, 37-43). Aunque los *pestiviruses* originan muchas enfermedades en los animales económicamente importantes, tal como virus de diarrea vírica de bovino (BVDV), virus de la fiebre del cerdo clásica (CSFV, cólera de porcino) y enfermedad de frontera de oveja (BDV), su importancia en enfermedades humanas está menos caracterizada (Moennig, V., et al., *Adv. Vir. Res.* 1992, 48, 53-98). Los *Flaviviruses* son responsables de importantes enfermedades humanas tales como fiebre de dengue y fiebre amarilla, mientras que los *hepaciviruses* originan infecciones por el virus de la hepatitis C en seres humanos. Otras infecciones víricas importantes causadas por la familia *Flaviviridae* incluyen virus del oeste del Nilo (WNV), virus de la encefalitis Japonesa (JEV), virus de la encefalitis por garrapata, virus de Junjin, encefalitis de Murray Valley, encefalitis de St Louis, virus de fiebre hemorrágica Omsk y virus Zika. Combinadas, las infecciones de la familia del virus *Flaviviridae* originan una mortalidad, morbilidad y pérdidas económicas significativas a nivel mundial. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar tratamientos eficaces para infecciones por virus de *Flaviviridae*.

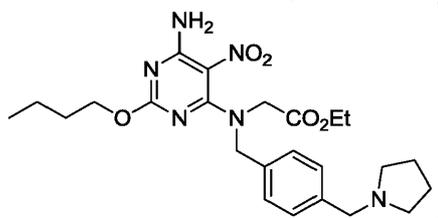
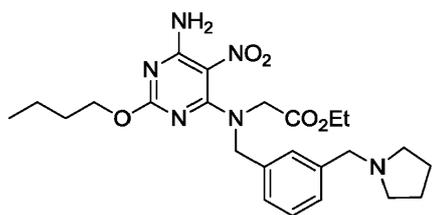
El virus de la hepatitis C (VHC) es la causa principal de enfermedad crónica del hígado a nivel mundial (Boyer, N. et al. *J. Hepatol.* 32: 98-112, 2000) de modo que se dirige un enfoque significativo de investigación antivírica actual hacia el desarrollo de métodos mejorados para el tratamiento en seres humanos de infecciones por VHC crónicas (Di Besceglie, A.M. y Bacon, B. R., *Scientific American*, Oct.: 80-85, (1999); Gordon, C. P., et al., *J. Med. Chem.* 2005, 48, 1-20; Maradpour, D.; et al., *Nat. Rev. Micro.* 2007, 5(6), 453-463). Se revisan varios tratamientos del VHC por Bymock et al. en *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 11: 2; 79-95 (2000). Actualmente, existen principalmente dos compuestos antivíricos, ribavirina, un análogo de nucleósido, e interferón-alfa (α) (IFN), que se utilizan para el tratamiento de infecciones por VHC crónicas en seres humanos. La ribavirina en solitario no es eficaz para reducir los niveles de ARN vírico, tiene toxicidad significativa y es conocida por inducir anemia. La combinación de IFN y ribavirina se ha indicado por ser eficaz en el manejo de la hepatitis C crónica (Scott, L. J., et al. *Drugs* 2002, 62, 507-556) aunque menos de la mitad de los pacientes a los que se les administró este tratamiento, muestran un beneficio persistente.

El VHC es reconocido por mecanismos de sensibilización de virus innatos que inducen una rápida respuesta de IFN (Dustin, et al., *Annu. Rev. Immunol.* 2007, 25, 71-99). Es probable que las fuentes de IFN sean, al menos, los hepatocitos infectados y particularmente las células dendríticas plasmacitoides (pDC), que expresan altamente

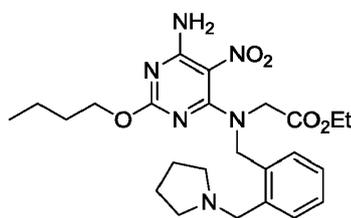
receptores TLR 7, y secretan altas cantidades de IFN. Horsmans, et al. (Hepatology, 2005, 42, 724-731), demostraron que un tratamiento de una vez al día durante 7 días con el agonista TLR 7, isatoribina, reduce las concentraciones de virus en plasma en pacientes infectados con VHC. Lee, et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2006, 103, 1828-1833), demostraron que la estimulación de TLR 7 puede inducir la inmunidad del VHC mediante mecanismos tanto IFN como independientes de IFN. Estos operadores han revelado que TLR 7 se expresa en hepatocitos normales, así como hepatocitos infectados con VHC. Estos resultados combinados apoyan la conclusión de que la estimulación de receptores TLR 7, tal como a través de la administración de un agonista TLR 7, es un mecanismo viable para tratar eficazmente infecciones por VHC naturales. Dada la necesidad de tratamientos más eficaces para infecciones por VHC, existe la necesidad de desarrollar agonistas TLR 7 seguros y terapéuticamente eficaces.

Sumario de la invención

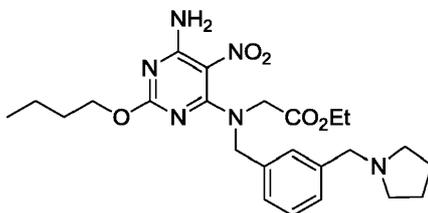
Se proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



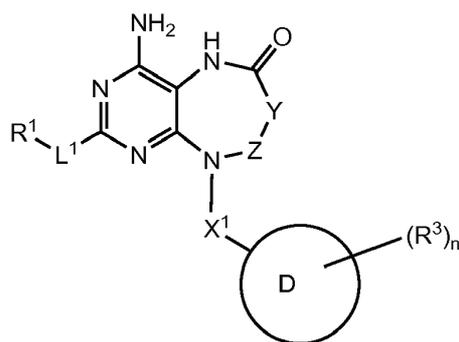
y



En una realización, el compuesto tiene la estructura:



Los compuestos son intermedios que son útiles para preparar los compuestos de Fórmula II:



Fórmula II

Descripción detallada

5 Los compuestos de la presente invención son intermedios para prepararlos compuestos de Fórmula II. A continuación se describen compuestos de Fórmula II en términos generales.

En una realización de Fórmula II, L¹ es -NH⁸-. En otra realización de Fórmula II, L¹ es -O-. En otra realización de Fórmula II, L¹ es -S-. En otra realización de Fórmula II, L¹ es -N(R⁸)C(O)-. En otra realización de Fórmula II, L¹ es -S(O)-. En otra realización de Fórmula II, L¹ es -S(O)₂-. En otra realización de Fórmula II, L¹ es un enlace covalente. En otra realización de Fórmula II, L¹ es -C(O)N(R⁸)-. En otra realización de Fórmula II, L¹ es -N(R⁸)S(O)₂-. En otra realización de Fórmula II, L¹ es -S(O)₂N(R⁸)-.

En una realización de Fórmula II, R¹ es alquilo. En otra realización de Fórmula II, R¹ es alquilo sustituido. En otra realización de Fórmula II, R¹ es heteroalquilo. En otra realización de Fórmula II, R¹ es heteroalquilo sustituido.

En otra realización de Fórmula II, X¹ es alquileno. En otra realización de Fórmula II, X¹ es alquileno sustituido. En otra realización de Fórmula II, X¹ es heteroalquileno. En otra realización de Fórmula II, X¹ es heteroalquileno sustituido. En una realización de Fórmula II, X¹ es alquileno C₁-C₆. En otra realización de Fórmula II, X¹ es alquileno C₁-C₆ sustituido. En otra realización de Fórmula II, X¹ es heteroalquileno C₁-C₆. En otra realización de Fórmula II, X¹ es heteroalquileno C₁-C₆ sustituido. En otra realización de Fórmula II, X¹ es -CH₂-.

En una realización de Fórmula II, D es carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido, en la que dicho carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido está sustituido con uno o dos -L²-NR⁶R⁷. En otra realización de Fórmula II, D es un heterociclilo o heteroarilo, en la que dicho heterociclilo o heteroarilo comprende de uno a cuatro átomos de nitrógeno. En otra realización de Fórmula II, D es un carbociclo de 3 a 12 miembros o heterociclilo de 3 a 12 miembros, en la que dicho carbociclilo o heterociclilo está sustituido con -L²-NR⁶R⁷. En otra realización de Fórmula II, D es fenilo, bifenilo o piridinilo, en la que dicho fenilo, bifenilo o piridinilo está sustituido con -L²-NR⁶R⁷. En otra realización de Fórmula II, D es un heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido en la que dicho heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido comprende de uno a cuatro átomos de nitrógeno. En otra realización de Fórmula II, D es un heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, en la que dicho heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido es piridinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo opcionalmente sustituido.

En una realización de Fórmula II, D es carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido, en la que dicho carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido está sustituido con uno o dos -L²-NR⁶R⁷ y R⁶ y R⁷ son independientemente H, alquilo, heteroalquilo, o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo sustituido o sin sustituir. En otra realización de Fórmula II, D es carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido, en la que dicho carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido está sustituido con uno o dos -L²-NR⁶R⁷ y R⁶ y R⁷ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo mono o bicíclico, saturado, parcialmente saturado, o insaturado de 4 a 10 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O, o S. En otra realización de Fórmula II, D es carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido, en la que dicho carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido está sustituido con uno o dos -L²-NR⁶R⁷ y R⁷ tomados junto con L², y el N al que están unidos, forma un heterociclo sustituido o sin sustituir de 3 a 8 miembros que pueden contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O, S, o P.

En una realización de Fórmula II, -Y-Z- es -CR⁴R⁵-. En otra realización de Fórmula II, -Y-Z- es -CR⁴R⁵-CR⁴R⁵-. En otra realización de Fórmula II, -Y-Z- es -CR⁴R⁵-, en la que cada R⁴ o R⁵ es independientemente H o alquilo C₁-C₆. En otra realización de Fórmula II, -Y-Z- es -CH₂-. En otra realización de Fórmula II, -Y-Z- es -(CH₂)₂-. En otra realización de Fórmula I -Y-Z- es -C(O)-.

En una realización de Fórmula II, -Y-Z- es $-CR^4R^5-$ o $-CR^4R^5-CR^4R^5-$, y D es carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido, en la que dicho carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido está sustituido con uno o dos $-L^2-NR^6R^7$. En otro aspecto de esta realización, D es un carbociclilo de 3 a 12 miembros o heterociclilo de 3 a 12 miembros, en el que dicho carbociclilo o heterociclilo está sustituido con $-L^2-NR^6R^7$. En otro aspecto de esta realización, D es fenilo, bifenilo o piridinilo, en el que dicho fenilo, bifenilo o piridinilo está sustituido con $-L^2-NR^6R^7$. En otro aspecto de esta realización, R^6 y R^7 independientemente son H, alquilo, heteroalquilo, o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo sustituido o sin sustituir. En otro aspecto de esta realización, R^6 y R^7 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo mono o bicíclico, saturado, parcialmente saturado, o insaturado de 4 a 10 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O, o S. En otro aspecto de esta realización, R^7 tomado junto con L^2 , y el N al que están unidos, forma un heterociclo sustituido o sin sustituir de 3 a 8 miembros que pueden contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O, S, o P. En otro aspecto de esta realización, cada uno de R^6 y R^7 es independientemente H, alquilo, o heteroarilo. En otro aspecto de esta realización, R^6 y R^7 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sustituido o sin sustituir de 4-6 miembros que comprende de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O o S. En otro aspecto de esta realización, L^1 es -NH- o -O-. En otro aspecto de esta realización, R^1 es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, carbociclilalquilo o carbociclilalquilo sustituido.

En una realización de Fórmula II, -Y-Z- es $-CR^4R^5-$ o $-CR^4R^5-CR^4R^5-$ y D es un heterociclilo o heteroarilo, en la que dicho heterociclilo o heteroarilo comprende de uno a cuatro átomos de nitrógeno. En otro aspecto de esta realización, D es piridinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L^1 es -NH- o -O-. En otro aspecto de esta realización, R^1 es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, carbociclilalquilo o carbociclilalquilo sustituido.

En una realización de Fórmula II, -Y-Z- es $-CR^4R^5-$, en la que cada R^4 o R^5 es independientemente H o CH_3 y D es carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido, en la que dicho carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido está sustituido con uno o dos $-L^2-NR^6R^7$. En otro aspecto de esta realización, D es un carbociclilo de 3 a 12 miembros o heterociclilo de 3 a 12 miembros, en el que dicho carbociclilo o heterociclilo está sustituido con $-L^2-NR^6R^7$. En otro aspecto de esta realización, D es fenilo, bifenilo o piridinilo, en el que dicho fenilo, bifenilo o piridinilo está sustituido con $-L^2-NR^6R^7$. En otro aspecto de esta realización, R^6 y R^7 son independientemente H, alquilo, heteroalquilo, o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo sustituido o sin sustituir. En otro aspecto de esta realización, R^6 y R^7 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo mono o bicíclico, saturado, parcialmente saturado, o insaturado de 4 a 10 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O, o S. En otro aspecto de esta realización, R^7 tomado junto con L^2 , y el N al que están unidos, forma un heterociclo sustituido o sin sustituir de 3 a 8 miembros que pueden contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O, S, o P. En otro aspecto de esta realización, cada uno de R^6 y R^7 es independientemente H, alquilo, o heteroarilo. En otro aspecto de esta realización, R^6 y R^7 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sustituido o sin sustituir de 4-6 miembros que comprende de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O o S. En otro aspecto de esta realización, L^1 es -NH- o -O-. En otro aspecto de esta realización, R^1 es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, carbociclilalquilo o carbociclilalquilo sustituido.

En una realización de Fórmula II, -Y-Z- es $-CR^4R^5-$, en la que cada R^4 o R^5 es independientemente H o CH_3 y D es un heterociclilo o heteroarilo, en la que dicho heterociclilo o heteroarilo comprende de uno a cuatro átomos de nitrógeno. En otro aspecto de esta realización, D es piridinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L^1 es -NH- o -O-. En otro aspecto de esta realización, R^1 es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, carbociclilalquilo o carbociclilalquilo sustituido.

En una realización de Fórmula II, -Y-Z- es $-CR^4R^5-$, en la que R^4 y R^5 tomados junto con el carbono al que están unidos son $-C(O)-$ y D es carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido, en la que dicho carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido está sustituido con uno o dos $-L^2-NR^6R^7$. En otro aspecto de esta realización, D es un carbociclilo de 3 a 12 miembros o heterociclilo de 3 a 12 miembros, en el que dicho carbociclilo o heterociclilo está sustituido con $-L^2-NR^6R^7$. En otro aspecto de esta realización, D es fenilo, bifenilo o piridinilo, en el que dicho fenilo, bifenilo o piridinilo está sustituido con $-L^2-NR^6R^7$. En otro aspecto de esta realización, R^6 y R^7 son independientemente H, alquilo, heteroalquilo, o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo sustituido o sin sustituir. En otro aspecto de esta realización, R^6 y R^7 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo mono o bicíclico, saturado, parcialmente saturado, o insaturado de 4 a 10 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O, o S. En otro aspecto de esta realización, R^7 tomado junto con L^2 , y el N al que están unidos, forma un heterociclo sustituido o sin sustituir de 3 a 8 miembros que pueden contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O, S, o P. En otro aspecto de esta realización, cada uno de R^6 y R^7 es independientemente H, alquilo, o

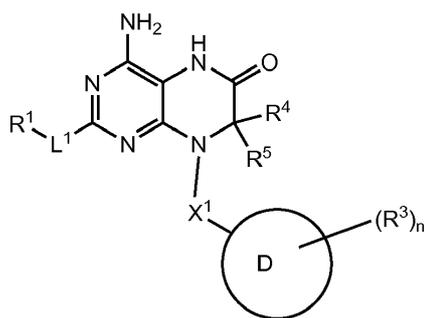
heteroarilo. En otro aspecto de esta realización, R⁶ y R⁷ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sustituido o sin sustituir de 4-6 miembros que comprende de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O o S. En otro aspecto de esta realización, L¹ es -NH- o -O-. En otro aspecto de esta realización, R¹ es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, carbociclilalquilo o carbociclilalquilo sustituido.

En una realización de Fórmula II, -Y-Z- es -CR⁴R⁵-, en la que R⁴ y R⁵ tomados junto con el carbono al que están unidos son -C(O)- y D es un heterociclilo o heteroarilo, en la que dicho heterociclilo o heteroarilo comprende de uno a cuatro átomos de nitrógeno. En otro aspecto de esta realización, D es piridinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L¹ es -NH- o -O-. En otro aspecto de esta realización, R¹ es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, carbociclilalquilo o carbociclilalquilo sustituido.

En una realización de Fórmula II, -Y-Z- es -CH₂CH₂- y D es carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido, en la que dicho carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido está sustituido con uno o dos -L²-NR⁶R⁷. En otro aspecto de esta realización, D es un carbociclilo de 3 a 12 miembros o heterociclilo de 3 a 12 miembros, en el que dicho carbociclilo o heterociclilo está sustituido con -L²-NR⁶R⁷. En otro aspecto de esta realización, D es fenilo, bifenilo o piridinilo, en el que dicho fenilo, bifenilo o piridinilo está sustituido con -L²-NR⁶R⁷. En otro aspecto de esta realización, R⁶ y R⁷ independientemente son H, alquilo, heteroalquilo, o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo sustituido o sin sustituir. En otro aspecto de esta realización, R⁶ y R⁷ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo mono o bicíclico, saturado, parcialmente saturado, o insaturado de 4 a 10 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O, o S. En otro aspecto de esta realización, R⁷ tomados junto con L², y el N al que están unidos, forma un heterociclo sustituido o sin sustituir de 3 a 8 miembros que pueden contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O, S, o P. En otro aspecto de esta realización, cada uno de R⁶ y R⁷ es independientemente H, alquilo, o heteroarilo. En otro aspecto de esta realización, R⁶ y R⁷ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sustituido o sin sustituir de 4-6 miembros que comprende de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O o S. En otro aspecto de esta realización, L¹ es -NH- o -O-. En otro aspecto de esta realización, R¹ es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, carbociclilalquilo o carbociclilalquilo sustituido.

En una realización de Fórmula II, -Y-Z- es -CH₂CH₂- y D es un heterociclilo o heteroarilo, en la que dicho heterociclilo o heteroarilo comprende de uno a cuatro átomos de nitrógeno. En otro aspecto de esta realización, D es piridinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L¹ es -NH- o -O-. En otro aspecto de esta realización, R¹ es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, carbociclilalquilo o carbociclilalquilo sustituido.

En una realización de la presente divulgación, el compuesto de Fórmula II se representa por la Fórmula Ia:



Ia

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

L¹ es -NH- o -O-;

R¹ es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, carbociclilalquilo o carbociclilalquilo sustituido;

cada uno de R⁴ y R⁵ es independientemente H o alquilo C₁-C₆ o R⁴ y R⁵ tomados junto con el carbono al que están unidos son -C(O)-;

X¹ es alquileno C₁-C₆, heteroalquileno C₁-C₆ o heteroalquileno C₁-C₆ sustituido;

D es fenilo, bifenilo o piridinilo, en la que dicho fenilo, bifenilo o piridinilo está sustituido con -L²-NR⁶R⁷; o

D es piridinilo, piperidinilo, piperazinilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo;

n es 0 o 1;

R³ es halógeno, ciano, alquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, haloalquilo, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰ o -CHO;
L² es alquileno C₁-C₆ o un enlace covalente;

cada uno de R⁶ y R⁷ es independientemente H, alquilo, o heteroarilo; o

R⁶ y R⁷ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sustituido o sin sustituir de 4-6 miembros que comprende de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O o S.

En una realización de Fórmula Ia, cada uno de R⁴ y R⁵ es independientemente H o alquilo C₁-C₆. En otra realización de Fórmula Ia, cada uno de R⁴ y R⁵ es H. En otra realización de Fórmula Ia, R⁴ y R⁵ tomados junto con el carbono al que están unidos son -C(O)-. En otra realización de Fórmula Ia, L¹ es -O-. En otra realización de Fórmula Ia, L¹ es -NH-. En otra realización de Fórmula Ia, X¹ es alquilo C₁-C₆. En otra realización de Fórmula Ia, X¹ es heteroalquileno C₁-C₆. En otra realización de Fórmula Ia, X¹ es heteroalquileno C₁-C₆ sustituido. En otra realización de Fórmula Ia, X¹ es -CH₂-. En otra realización de Fórmula Ia, D es fenilo, bifenilo o piridinilo, en la que dicho fenilo, bifenilo o piridinilo está sustituido con -L²-NR⁶R⁷. En otra realización de Fórmula Ia, D es piridinilo, piperidinilo, piperazinilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo. En otra realización de Fórmula Ia, L² es -CH₂-. En otra realización de Fórmula Ia, cada uno de R⁶ y R⁷ es independientemente H, alquilo, o heteroarilo. En otra realización de Fórmula Ia, R⁶ y R⁷ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sustituido o sin sustituir de 4-6 miembros que comprende de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O o S.

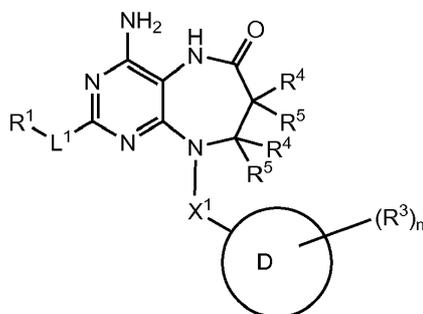
En una realización de Fórmula Ia, cada uno de R⁴ y R⁵ es independientemente H o CH₃ y D es fenilo, bifenilo o piridinilo, en la que dicho fenilo, bifenilo o piridinilo está sustituido con -L²-NR⁶R⁷. En otro aspecto de esta realización, cada uno de R⁶ y R⁷ es independientemente H, alquilo, o heteroarilo. En otro aspecto de esta realización, R⁶ y R⁷ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sustituido o sin sustituir de 4-6 miembros que comprende de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O o S. En otro aspecto de esta realización, L² es -CH₂-. En otro aspecto de esta realización, X¹ es -CH₂-. En otro aspecto de esta realización, L¹ es -O-. En otro aspecto de esta realización, L¹ es -NH-.

En una realización de Fórmula Ia, cada uno de R⁴ y R⁵ es independientemente H o CH₃ y D es piridinilo, piperidinilo, piperazinilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo. En otro aspecto de esta realización, X¹ es -CH₂-. En otro aspecto de esta realización, X¹ es alquileno C₁-C₆. En otro aspecto de esta realización, X¹ es heteroalquileno C₁-C₆. En otro aspecto de esta realización, X¹ es heteroalquileno C₁-C₆ sustituido. En otro aspecto de esta realización, L¹ es -O-. En otro aspecto de esta realización, L¹ es -NH-.

En una realización de Fórmula Ia, R⁴ y R⁵ tomados junto con el carbono al que están unidos son -C(O)- y D es fenilo, bifenilo o piridinilo, en el que dicho fenilo, bifenilo o piridinilo está sustituido con -L²-NR⁶R⁷. En otro aspecto de esta realización, cada uno de R⁶ y R⁷ es independientemente H, alquilo, o heteroarilo. En otro aspecto de esta realización, R⁶ y R⁷ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sustituido o sin sustituir de 4-6 miembros que comprende de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O o S. En otro aspecto de esta realización, L² es -CH₂-. En otro aspecto de esta realización, X¹ es -CH₂-. En otro aspecto de esta realización, L¹ es -O-. En otro aspecto de esta realización, L¹ es -NH-.

En una realización de Fórmula Ia, R⁴ y R⁵ tomados junto con el carbono al que están unidos son -C(O)- y D es piridinilo, piperidinilo, piperazinilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo. En otro aspecto de esta realización, X¹ es -CH₂-. En otro aspecto de esta realización, X¹ es alquileno C₁-C₆. En otro aspecto de esta realización, X¹ es heteroalquileno C₁-C₆. En otro aspecto de esta realización, X¹ es heteroalquileno C₁-C₆ sustituido. En otro aspecto de esta realización, L¹ es -O-. En otro aspecto de esta realización, L¹ es -NH-.

En una realización de la presente divulgación, el compuesto de Fórmula II se representa por la Fórmula IIa:



IIa

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

L¹ es -NH- o -O-;

R¹ es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo

sustituido, carbociclilalquilo o carbociclilalquilo sustituido;

cada uno de R^4 y R^5 es independientemente H o alquilo C_1-C_6 o cualquier R^4 y R^5 en el mismo átomo de carbono, cuando se toman junto con el carbono al que están unidos son $-C(O)-$;

X^1 es alquileno C_1-C_6 , heteroalquileno C_1-C_6 o heteroalquileno C_1-C_6 sustituido;

5 D es fenilo, bifenilo o piridinilo, en la que dicho fenilo, bifenilo o piridinilo está sustituido con $-L^2-NR^6R^7$; o

D es piridinilo, piperidinilo, piperazinilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo;

n es 0 o 1;

R^3 es halógeno, ciano, alquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, haloalquilo, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$ o $-CHO$;

L^2 es alquileno C_1-C_6 o un enlace covalente;

10 cada uno de R^6 y R^7 es independientemente H, alquilo, o heteroarilo; o

R^6 y R^7 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sustituido o sin sustituir de 4-6 miembros que comprende de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O o S.

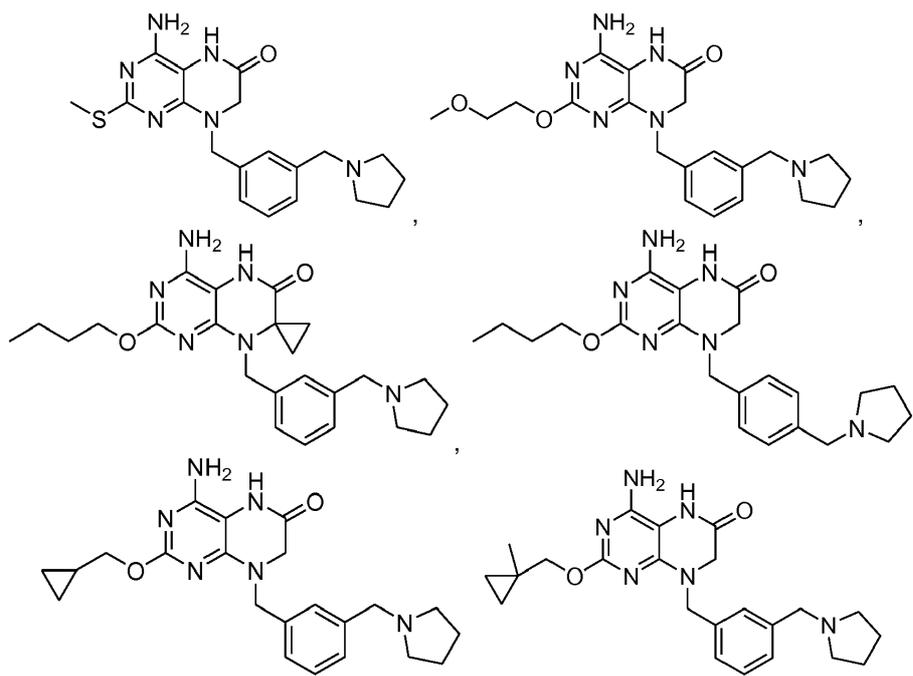
15 En una realización de Fórmula IIa, cada uno de R^4 y R^5 es independientemente H o alquilo C_1-C_6 . En otra realización de Fórmula IIa, cada uno de R^4 y R^5 es H. En otra realización de Fórmula IIa, L^1 es $-O-$. En otra realización de Fórmula IIa, L^1 es $-NH-$. En otra realización de Fórmula IIa, X^1 es alquileno C_1-C_6 . En otra realización de Fórmula IIa, X^1 es heteroalquileno C_1-C_6 . En otra realización de Fórmula IIa, X^1 es heteroalquileno C_1-C_6 sustituido. En otra realización de Fórmula IIa, X^1 es $-CH_2-$. En otra realización de Fórmula IIa, D es fenilo, bifenilo o piridinilo, en la que dicho fenilo, bifenilo o piridinilo está sustituido con $-L^2-NR^6R^7$. En otra realización de Fórmula IIa, D es piridinilo, piperidinilo, o piperazinilo. En otra realización de Fórmula IIa, L^2 es $-CH_2-$. En otra realización de Fórmula IIa, cada uno de R^6 y R^7 es independientemente H, alquilo, o heteroarilo. En otra realización de Fórmula IIa, R^6 y R^7 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sustituido o sin sustituir de 4-6 miembros que comprende de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O o S.

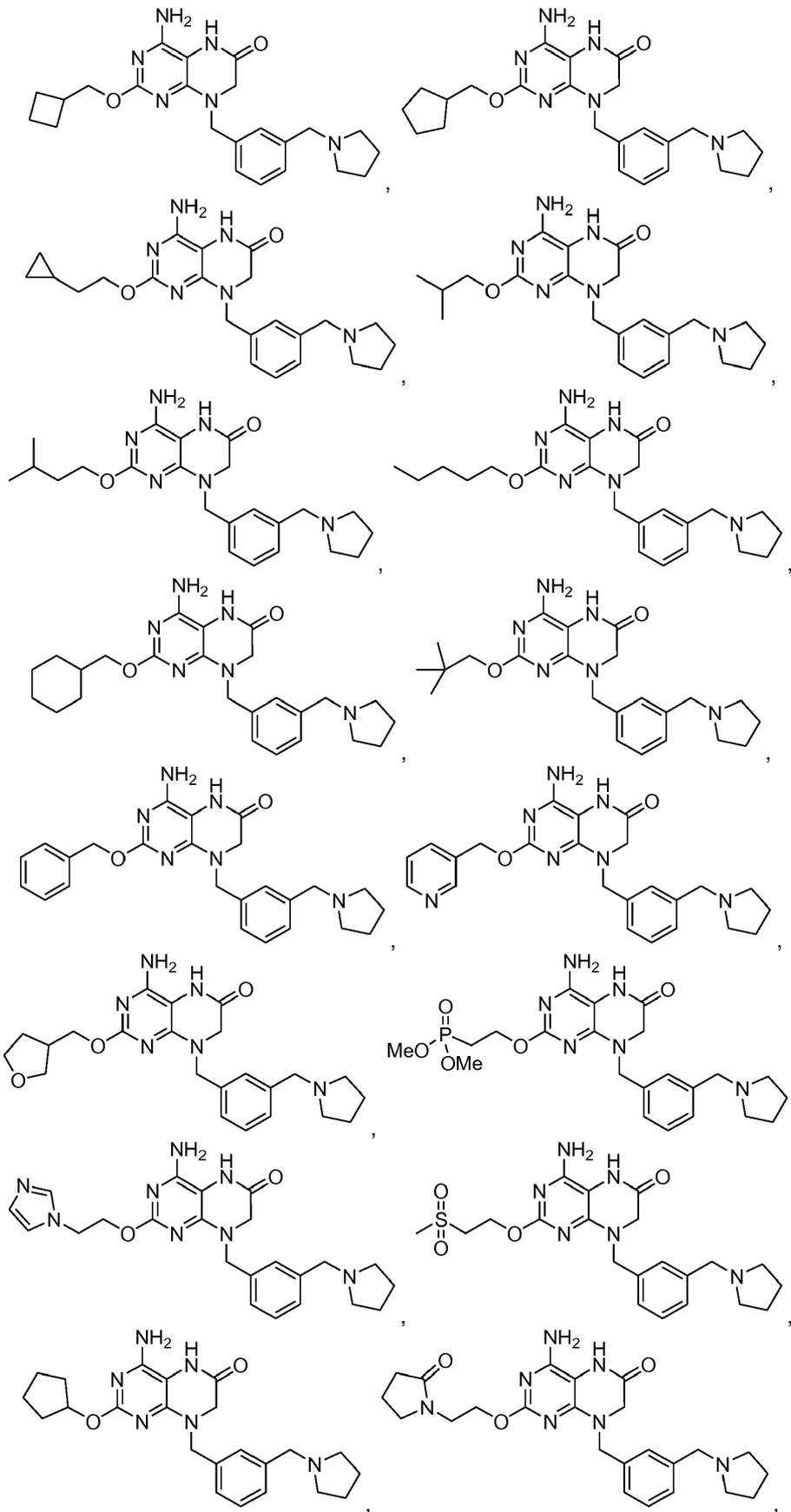
25 En una realización de Fórmula IIa, cada uno de R^4 y R^5 es independientemente H o CH_3 y D es fenilo, bifenilo o piridinilo, en la que dicho fenilo, bifenilo o piridinilo está sustituido con $-L^2-NR^6R^7$. En otro aspecto de esta realización, cada uno de R^6 y R^7 es independientemente H, alquilo, o heteroarilo. En otro aspecto de esta realización, R^6 y R^7 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sustituido o sin sustituir de 4-6 miembros que comprende de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O o S. En otro aspecto de esta realización, L^2 es $-CH_2-$. En otro aspecto de esta realización, X^1 es $-CH_2-$. En otro aspecto de esta realización, L^1 es $-O-$. En otro aspecto de esta realización, L^1 es $-NH-$.

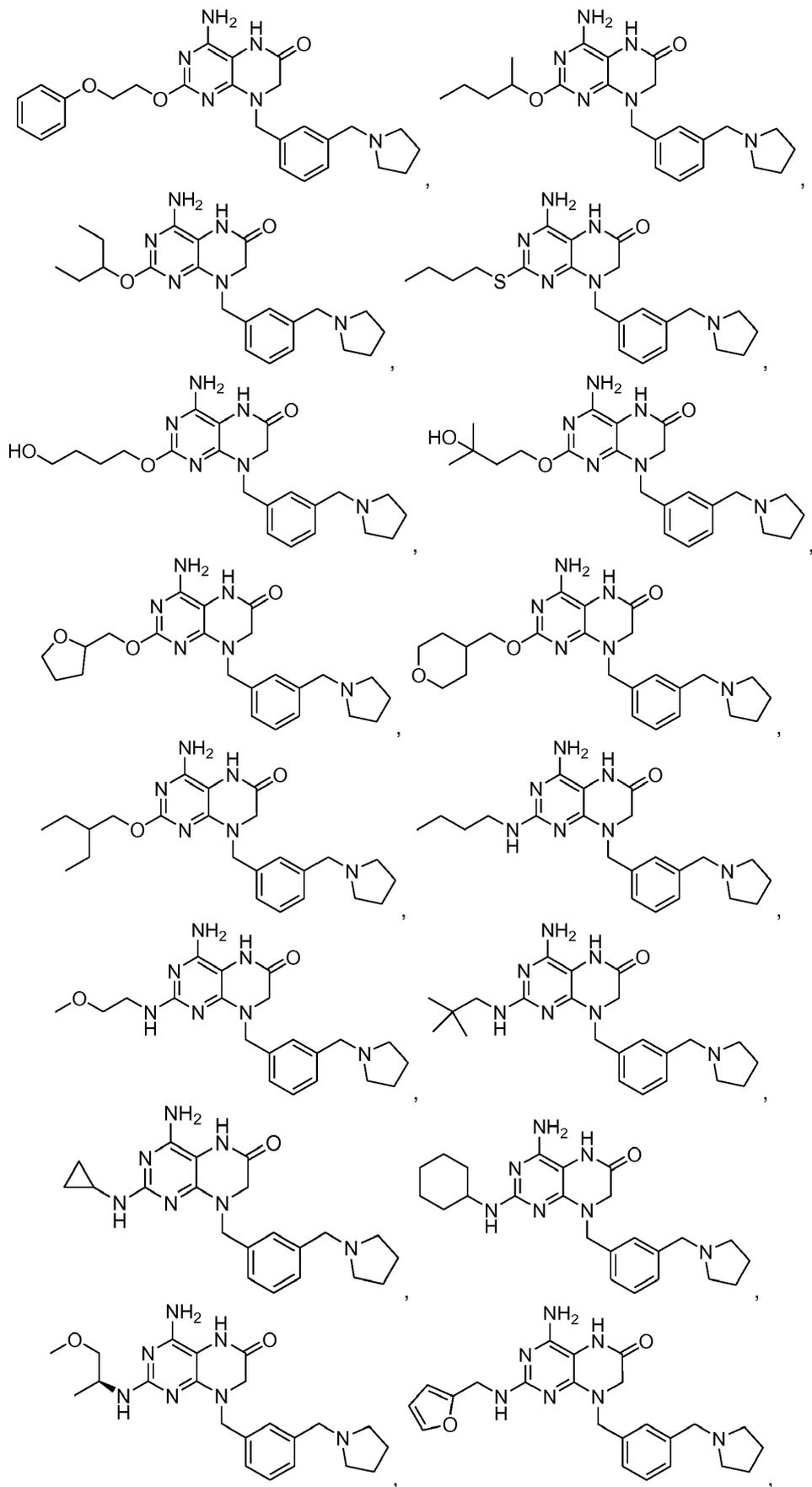
35 En una realización de Fórmula IIa, cada uno de R^4 y R^5 es independientemente H o CH_3 y D es piridinilo, piperidinilo, piperazinilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo. En otro aspecto de esta realización, X^1 es $-CH_2-$. En otro aspecto de esta realización, X^1 es alquileno C_1-C_6 . En otro aspecto de esta realización, X^1 es heteroalquileno C_1-C_6 . En otro aspecto de esta realización, X^1 es heteroalquileno C_1-C_6 sustituido. En otro aspecto de esta realización, L^1 es $-O-$. En otro aspecto de esta realización, L^1 es $-NH-$.

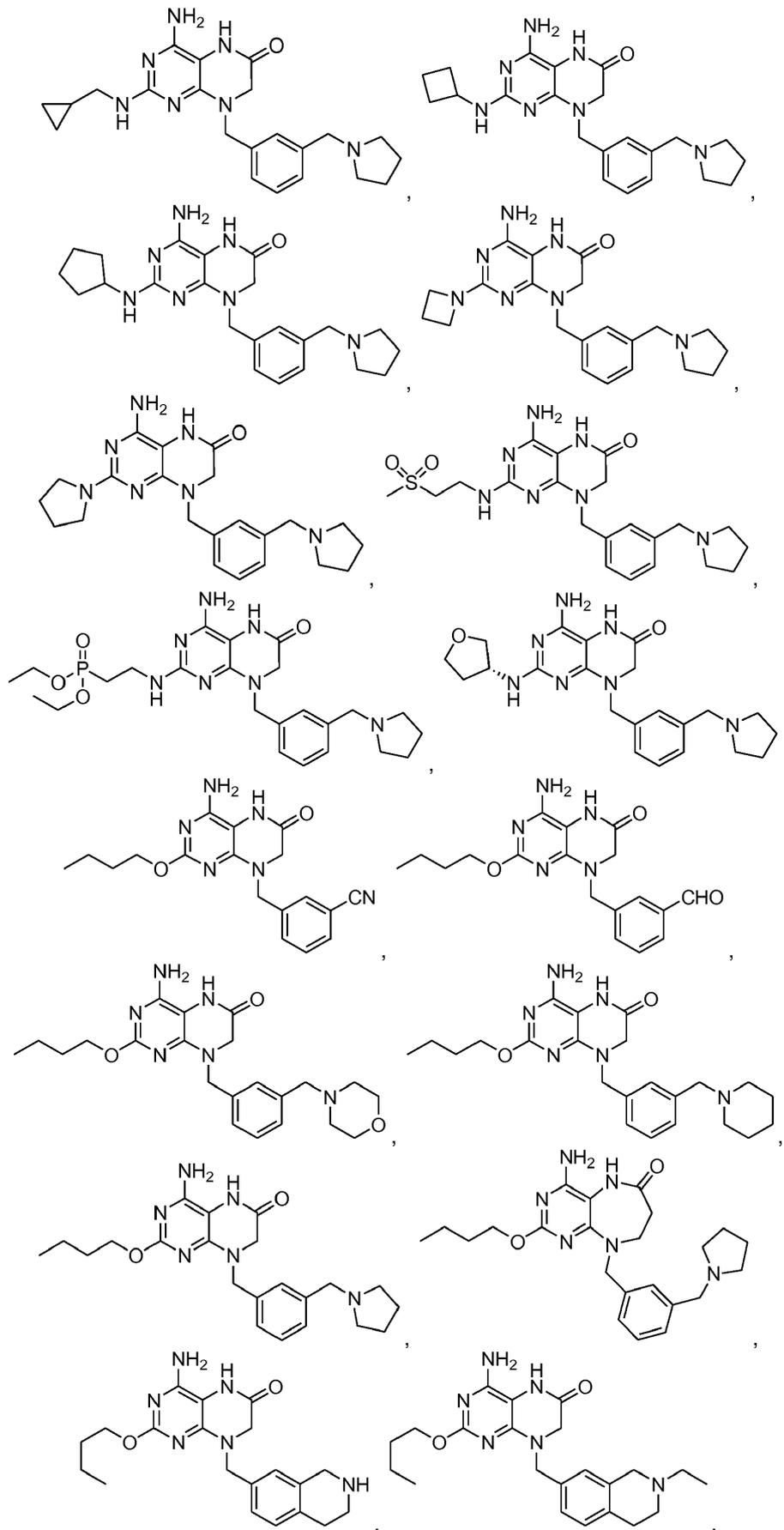
Los ejemplos de compuestos de Fórmula II incluyen:

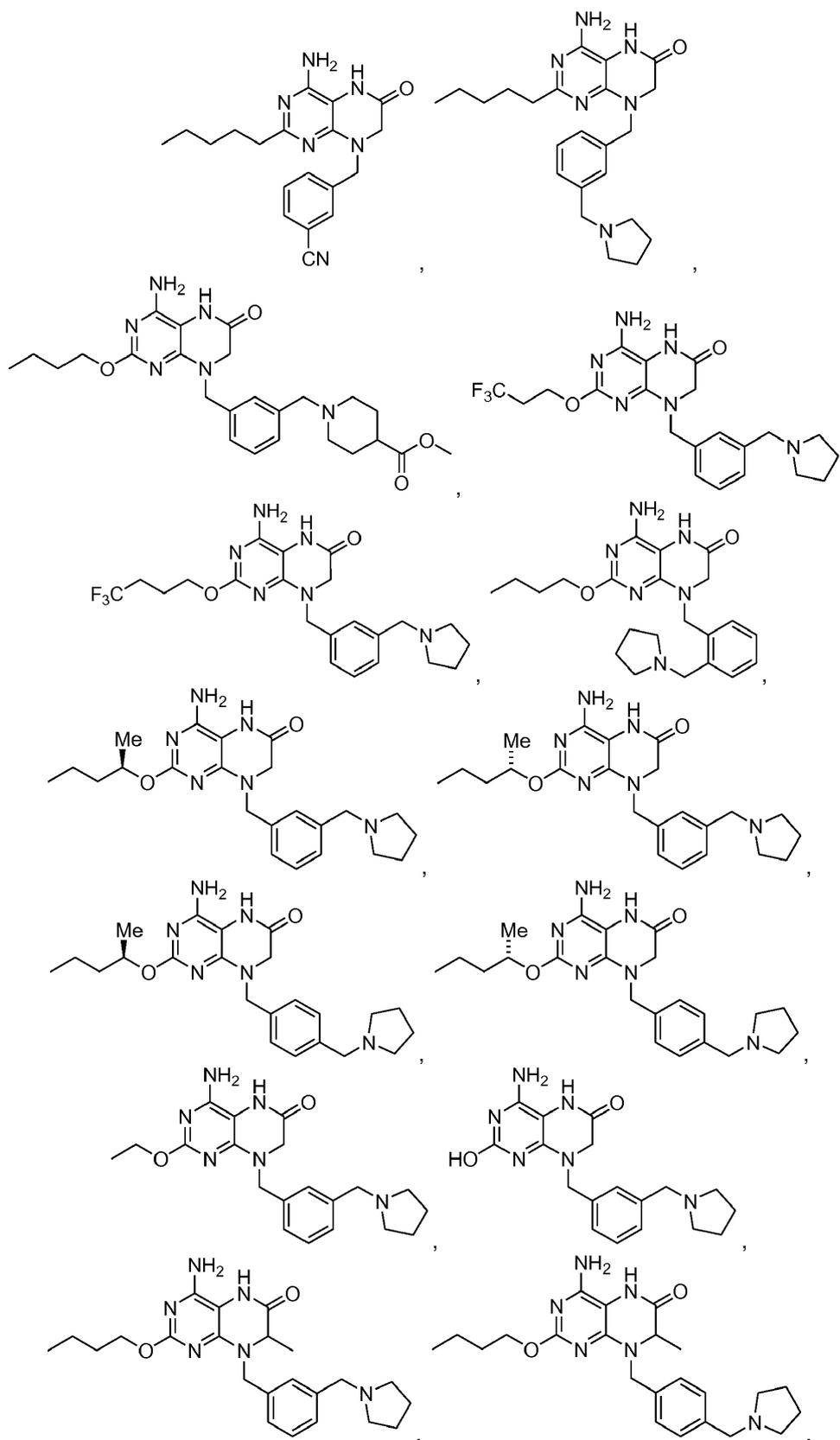
40

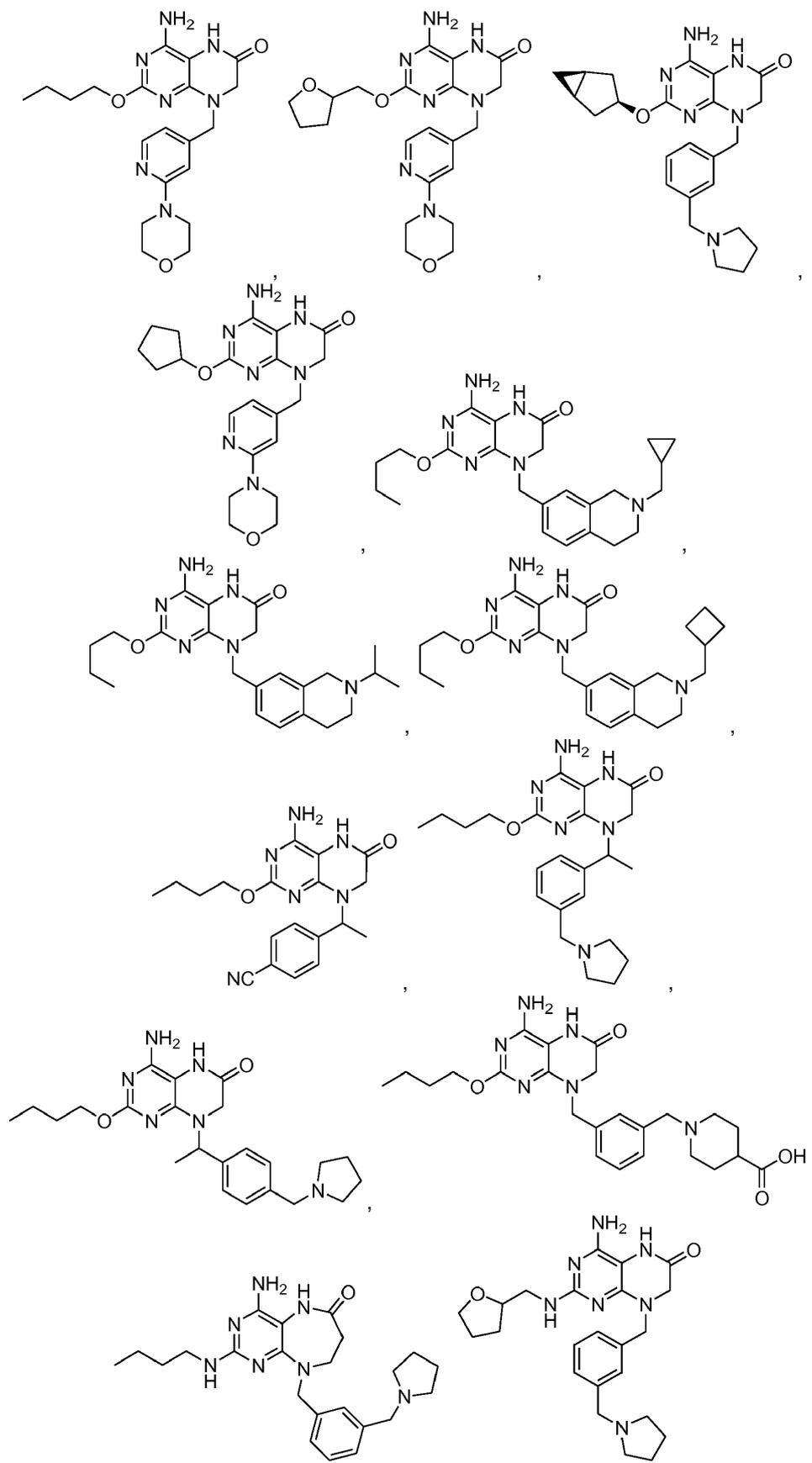


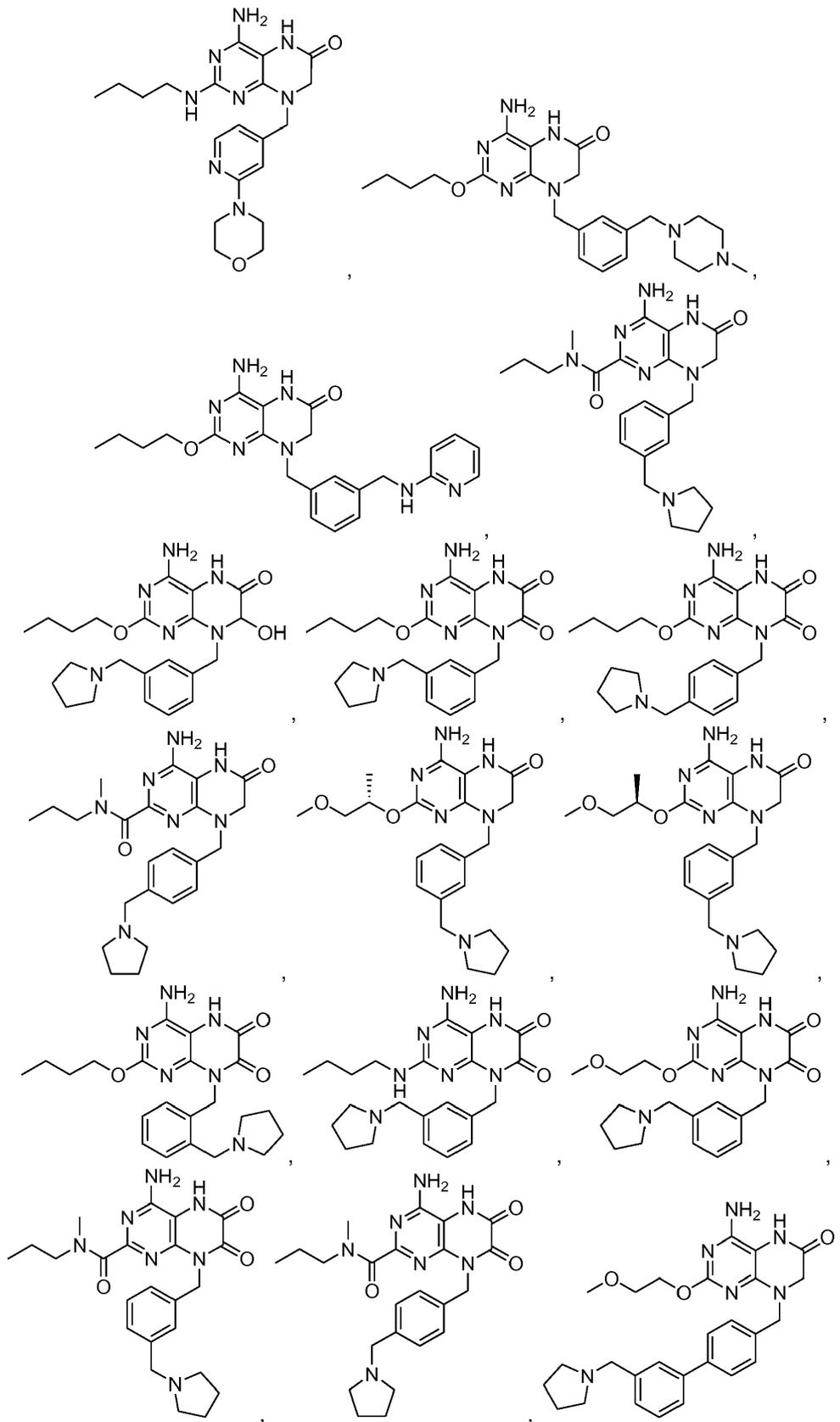


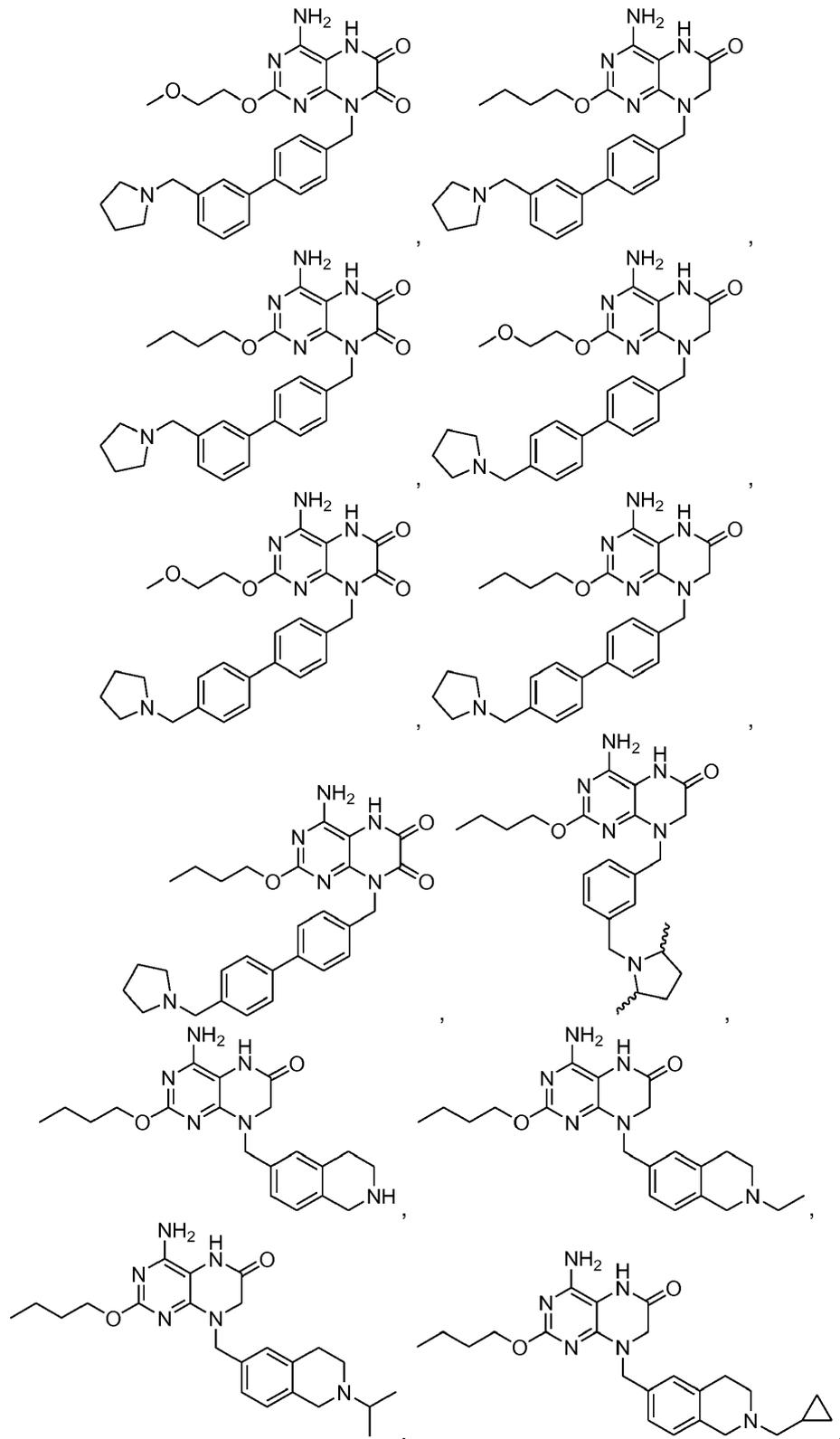


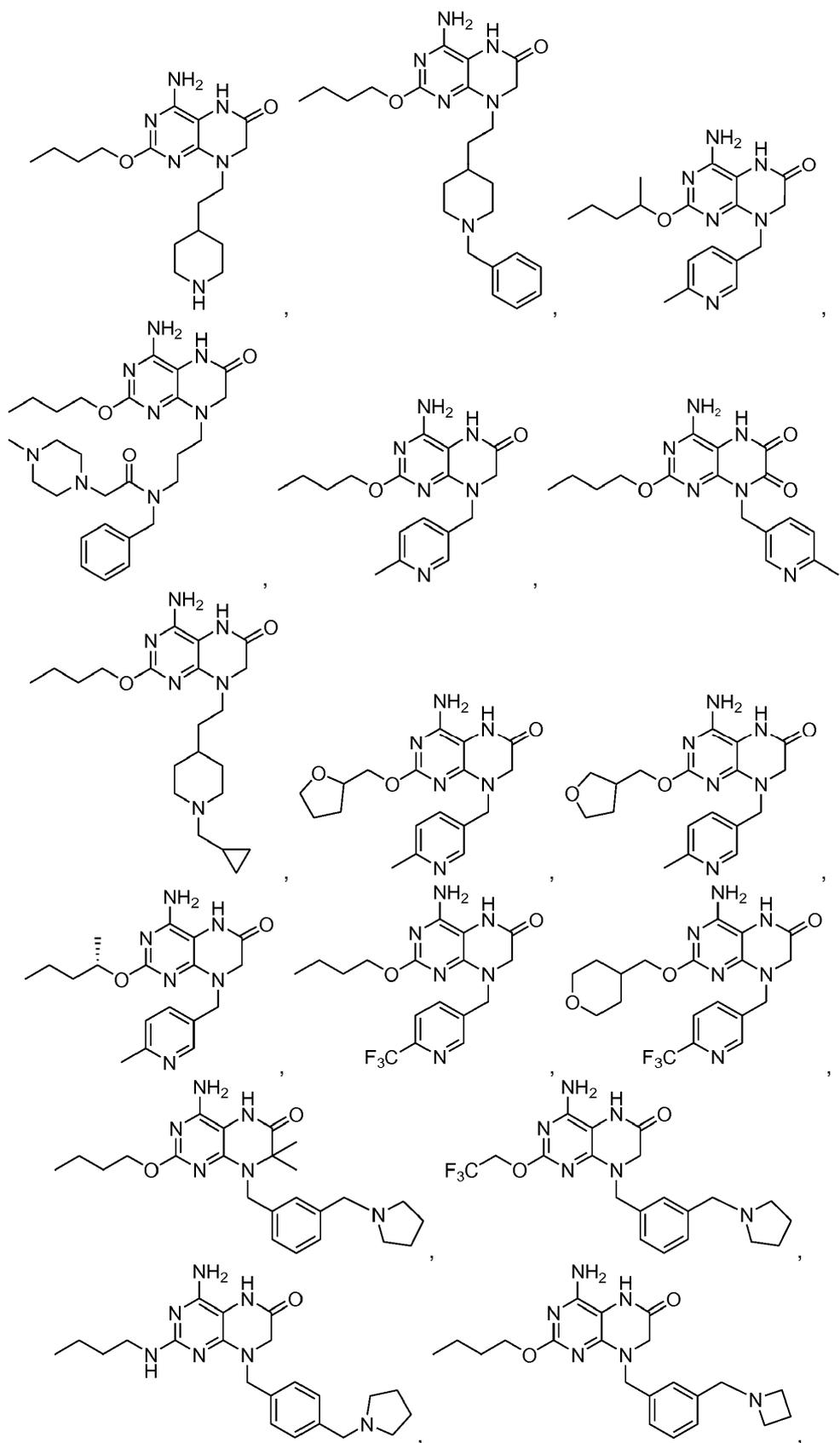


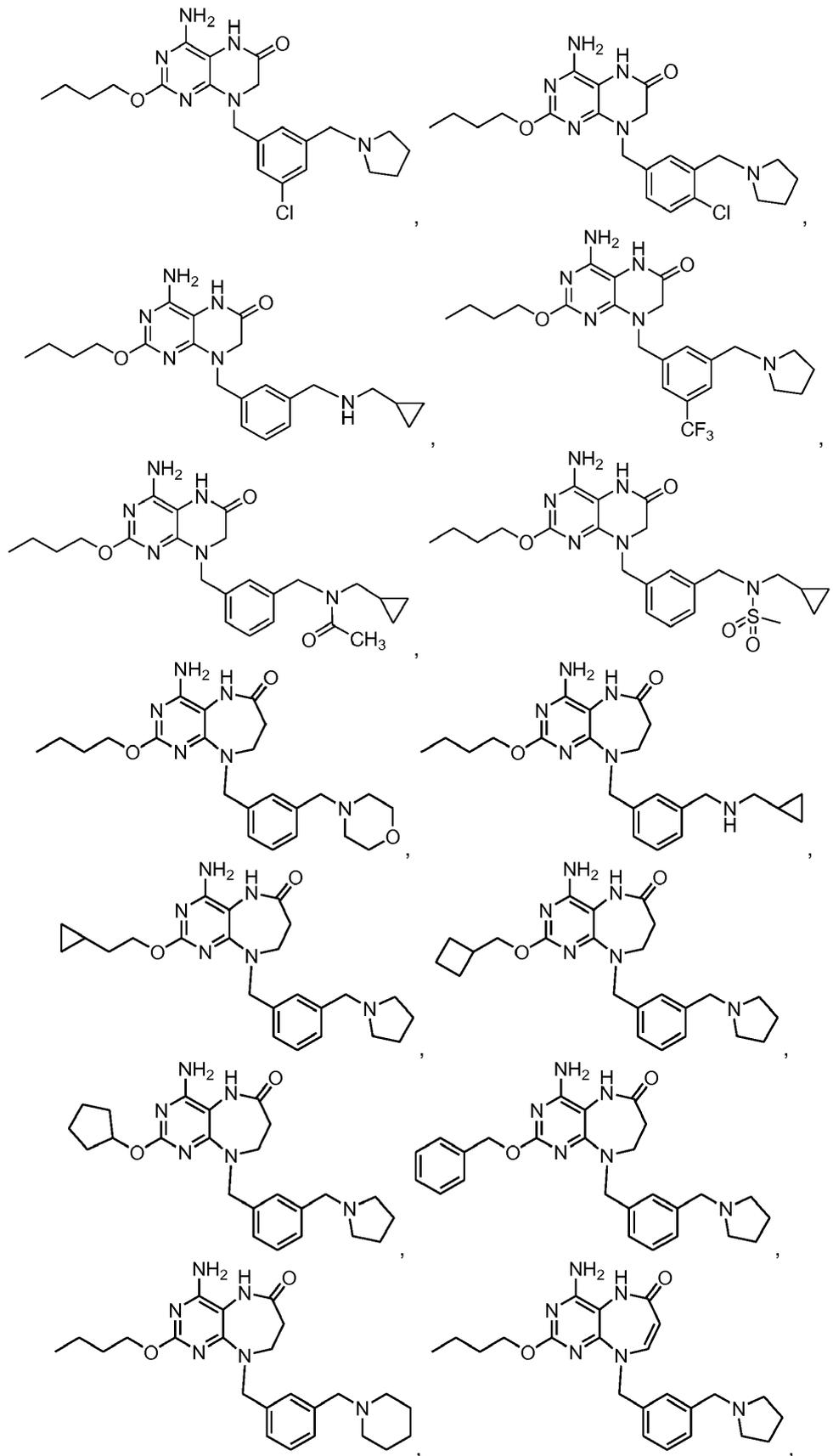


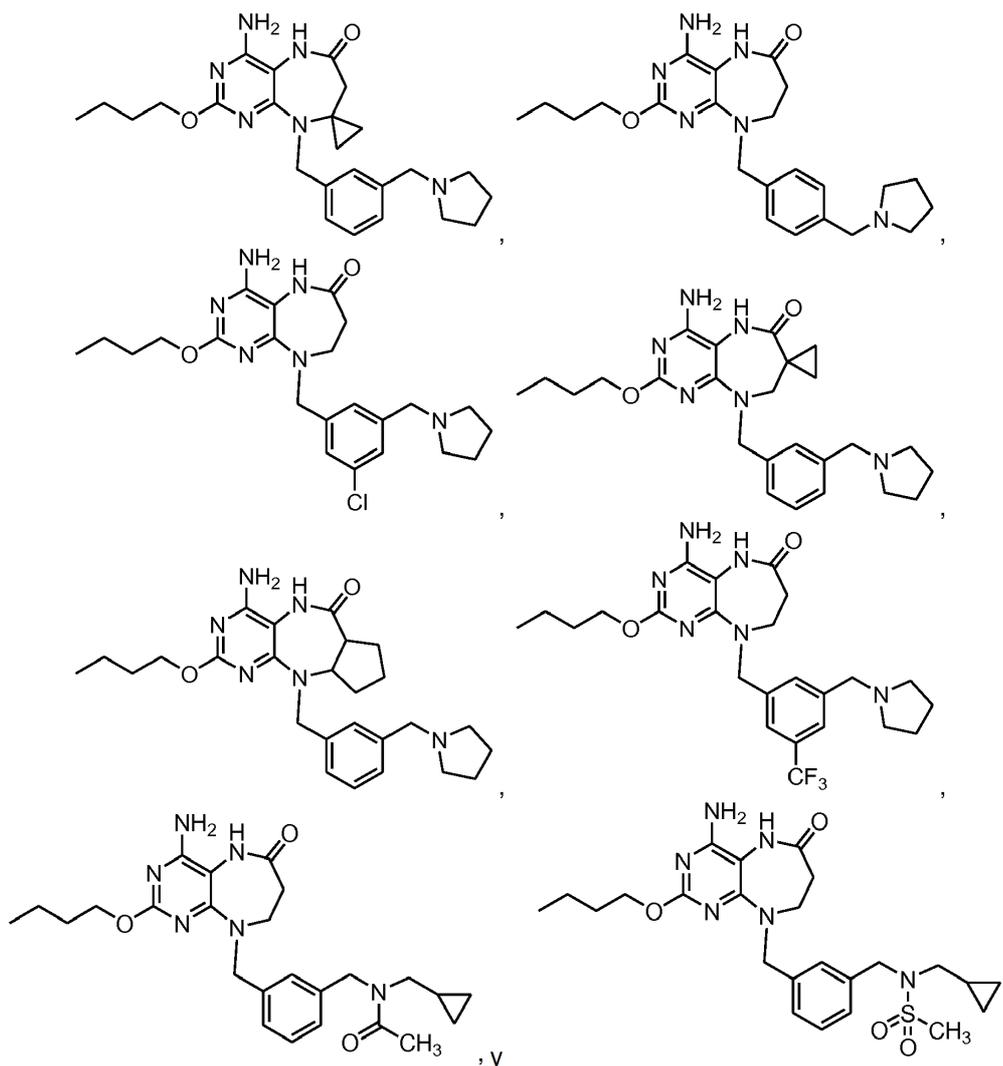












5

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Definiciones

- 10 A menos que se indique otra cosa, los siguientes términos y expresiones, como se usan en el presente documento, pretenden tener los siguientes significados. El hecho de que un término o expresión en particular no sea definido específicamente, no deberá correlacionarse con una indefinición o falta de claridad, sino más bien los términos en el presente documento se usan dentro de su significado habitual. Cuando se usan nombres comerciales en el presente documento, los solicitantes pretenden incluir independientemente el producto del nombre comercial y el principio o
- 15 principios farmacéuticos activos del producto del nombre comercial.

El término "tratar", y equivalentes gramaticales del mismo, cuando se usa en el contexto de tratar una enfermedad, significa disminuir o detener el avance de una enfermedad, o mejorar al menos un síntoma en una enfermedad, más preferentemente mejorar más de un síntoma de una enfermedad. Por ejemplo, el tratamiento de infección por virus de hepatitis C puede incluir la reducción de la carga vírica del VHC en un ser humano infectado con VHC, y/o reducir la gravedad de la ictericia presente en un ser humano infectado por el VHC.

20

"Alquilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₂₀), de 1 a 10 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₁₀), o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero sin limitación, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-

25

30

CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), y octilo (-CH₂)₇CH₃).

5 "Alcoxi" significa un grupo que tiene la fórmula -O-alquilo, en la que un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, está unido a la molécula precursora a través de un átomo de oxígeno. La porción alquilo de un grupo alcoxi puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₂₀), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₁₂), o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen, pero sin limitación, metoxi (-O-CH₃ o -OMe), etoxi (-OCH₂CH₃ o -OEt), t-butoxi (-O-C(CH₃)₃ o -OtBu), y similares.

15 "Haloalquilo" es un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazan por un átomo de halógeno. La porción alquilo de un grupo haloalquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C₁-C₂₀), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C₁-C₁₂), o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₆). Los ejemplos de grupos haloalquilo adecuados incluyen, pero sin limitación, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃, y similares.

20 "Alqueno" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono, sp². Por ejemplo, un grupo alqueno puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alqueno C₂-C₂₀), de 2 a 12 átomos de carbono (es decir, alqueno C₂-C₁₂), o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alqueno C₂-C₆). Los ejemplos de grupos alqueno adecuados incluyen, pero sin limitación, etileno, vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), ciclopentenilo (-C₅H₇), y 5-hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).

25 "Alquino" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono, sp. Por ejemplo, un grupo alquino puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquino C₂-C₂₀), de 2 a 12 átomos de carbono (es decir, alquino C₂-C₁₂), o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquino C₂-C₆). Los ejemplos de grupos alquino adecuados incluyen, pero sin limitación, acetilénico (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH), y similares.

35 "Alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo saturado, de cadena ramificada o lineal o cíclico que tiene dos centros de radicales monovalentes derivados por la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alcano precursor. Por ejemplo, un grupo alqueno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alqueno típicos incluyen, pero sin limitación, metileno (-CH₂-), 1,1-etileno (-CH(CH₃)-), 1,2-etileno (-CH₂CH₂-), 1,1-propileno (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-propileno (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-propileno (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), y similares.

40 "Alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, de cadena ramificada o lineal o cíclico que tiene dos centros de radicales monovalentes derivados por la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alqueno precursor. Por ejemplo, un grupo alqueno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alqueno típicos incluyen, pero sin limitación, 1,2-etileno (-CH=CH-).

45 "Alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, de cadena ramificada o lineal o cíclico que tiene dos centros de radicales monovalentes derivados por la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alqueno precursor. Por ejemplo, un grupo alqueno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alqueno típicos incluyen, pero sin limitación, acetileno (-C≡C-), propargilo (-CH₂C≡C-), y 4-pentileno (-CH₂CH₂CH₂C≡C-).

"Aminoalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp³, se reemplaza con un radical amino.

55 "Amidoalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp³, se reemplaza con un grupo -NR^aCOR^b donde R^a es hidrógeno o alquilo y R^b es alquilo, alquilo sustituido, arilo, o arilo sustituido como se define en el presente documento, por ejemplo, -(CH₂)₂-NHC(O)CH₃, -(CH₂)₃-NH-C(O)-CH₃, y similares.

60 "Arilo" significa un radical hidrocarburo aromático monovalente obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema anular aromático precursor. Por ejemplo, un grupo arilo puede tener de 6 a 20 átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono, o de 6 a 12 átomos de carbono. Los grupos arilo típicos incluyen, pero sin limitación, radicales derivados de benceno (por ejemplo, fenilo), benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo, y similares.

65 "Arileno" se refiere a un arilo como se ha definido anteriormente que tiene dos centros radicales monovalentes

obtenidos por la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un arilo precursor. Los radicales arileno típicos incluyen, pero sin limitación, fenileno.

5 "Aralalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp³, se reemplaza con un radical arilo. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo, y similares. El grupo arilalquilo puede comprender de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono, y el resto arilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

10 "Aralalquenilo" se refiere a un radical alquenilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp³, pero también un átomo de carbono sp², se reemplaza con un radical arilo. La porción arilo del arilalquenilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo desvelados en el presente documento, y la porción alquenilo del arilalquenilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquenilo desvelados en el presente documento. El grupo arilalquenilo puede comprender de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquenilo es de 1 a 6 átomos de carbono, y el resto arilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

20 "Aralalquinilo" se refiere a un radical alquinilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp³, pero también un átomo de carbono sp, se reemplaza con un radical arilo. La porción arilo del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo desvelados en el presente documento, y la porción alquinilo del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquinilo desvelados en el presente documento. El grupo arilalquinilo puede comprender de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquinilo es de 1 a 6 átomos de carbono, y el resto arilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

25 "Halógeno" se refiere a F, Cl, Br, o I.

30 Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, que está sustituido con al menos un halógeno. Los ejemplos de grupos "haloalquilo" de cadena lineal o ramificada, como se usan en el presente documento, incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, y t-butilo sustituidos independientemente con uno o más halógenos, por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo. Ha de interpretarse que el término "haloalquilo" incluye tales sustituyentes como grupos perfluoroalquilo tal como -CF₃.

35 Como se usa en el presente documento, el término "haloalcoxi" se refiere a un grupo -OR^a, donde R^a es un grupo haloalquilo como se define en el presente documento. Como ejemplos no limitantes, los grupos haloalcoxi incluyen -O(CH₂)F, -O(CH)₂F₂, y -OCF₃.

40 El término "sustituido" en referencia a alquilo, arilo, arilalquilo, carbociclilo, heterociclilo, y otros grupos usados en el presente documento, por ejemplo, "alquilo sustituido", "arilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "heterociclilo sustituido", y "carbociclilo sustituido" se refiere a un grupo, alquilo, alquileno, arilo, arilalquilo, heterociclilo, carbociclilo respectivamente, en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno independientemente con un sustituyente distinto de hidrógeno. Los sustituyentes típicos incluyen, pero sin limitación, -X, -R, -O-, =O, -OR, -SR, -S-, -NR₂, -N(+)₃, =NR, -CX₃, -CRX₂, -CR₂X, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -NRC(=O)R, -NRC(=O)OR, -NRC(=O)NRR, -C(=O)NRR, -C(=O)OR, -OC(=O)NRR, -OC(=O)OR, -C(=O)R, -S(=O)₂OR, -S(=O)₂R, -OS(=O)₂OR, -S(=O)₂NR, -S(=O)R, -NRS(=O)₂R, -NRS(=O)₂NRR, -NRS(=O)₂OR, -OP(=O)(OR)₂, -P(=O)(OR)₂, -P(O)(OR)(OR), -C(=O)R, -C(=S)R, -C(=O)OR, -C(=S)OR, -C(=O)SR, -C(=S)SR, -C(=O)NRR, -C(=S)NRR, -C(=NR)NRR, -NRC(=NR)NRR, donde cada X es independientemente un halógeno: F, Cl, Br, o I; y cada R es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, un heterociclo, o un grupo protector o resto de profármaco. Los grupos divalentes también pueden estar sustituidos de forma similar.

55 Los expertos en la técnica reconocerán que, cuando los restos tales como "alquilo", "arilo", "heterociclilo", etc. están sustituidos con uno o más sustituyentes, pueden denominarse, como alternativa, restos "alquileno", "arileno", "heterociclileno", etc. (es decir, lo que indica que al menos uno de los átomos de hidrógeno de los restos "alquilo", "arilo", "heterociclilo" precursores se ha reemplazado con el sustituyente o sustituyentes indicados). Cuando los restos tales como "alquilo", "arilo", "heterociclilo", etc. se denominan en el presente documento como "sustituidos", o se muestran esquemáticamente como sustituidos (u opcionalmente sustituidos, por ejemplo, cuando el número de sustituyentes varía de cero a un número entero positivo), entonces se entiende que los términos "alquilo", "arilo", "heterociclilo", etc. son intercambiables con "alquileno", "arileno", "heterociclileno", etc.

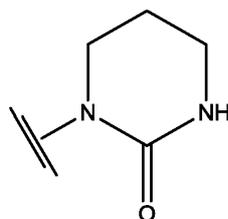
60 "Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo donde uno o más átomos de carbono se han reemplazado con un heteroátomo, tal como O, N o S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquilo que está unido a la molécula precursora se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo alcoxi (por ejemplo, -OCH₃, etc.), una amina (por ejemplo, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, y similares), o un grupo tioalquilo (por ejemplo, -SCH₃). Si un átomo de carbono no terminal del grupo alquilo que no está unido a la molécula precursora se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S) y los grupos

65

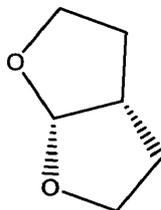
heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un éter alquílico (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, etc.), una alquil amina (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, y similares), o un tioalquil éter (por ejemplo, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$). Si un átomo de carbono terminal del grupo alquilo se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo hidroxialquilo (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$), un grupo aminoalquilo (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$), o un grupo alquil tiol (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$). Un grupo heteroalquilo puede tener, por ejemplo, de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo heteroalquilo C_1-C_6 se refiere a un grupo heteroalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

"Heterociclo" o "heterociclilo" como se usa en el presente documento, incluye, a modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos descritos en Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 hasta el presente), en particular los Volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566. En una realización específica de la divulgación, "heterociclo" incluye un "carbociclo" como se define en el presente documento, en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) átomos de carbono se han reemplazado por un heteroátomo (por ejemplo, O, N, P o S). Las expresiones "heterociclo" o "heterociclilo" incluye anillos saturados, anillos parcialmente insaturados, y anillos aromáticos (es decir, anillos heteroaromáticos). Los heterociclos incluyen anillos aromáticos y no aromáticos, mono, bi y policíclicos, ya sea condensados, puenteados o espiro. Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo" incluye, pero sin limitación, "heteroarilo".

Los heterociclilos sustituidos incluyen, por ejemplo, anillos heterocíclicos sustituidos con cualquiera de los sustituyentes desvelados en el presente documento, incluyendo grupos carbonilo. Un ejemplo no limitante de un carbonil heterociclilo sustituido es:



Los ejemplos de heterociclos incluyen a modo de ejemplo y no de limitación, piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, azetidino, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, octahydroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromanilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizino, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizino, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolino, pirazolidinilo, pirazolino, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolino, isatinoilo, y bis-tetrahidrofuranoilo:



A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos unidos a carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, la posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, la posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, la posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, la posición 2, 3, 4, o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, la posición 2, 4, o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, la posición 3, 4, o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, la posición 2 o 3 de una aziridina, la posición 2, 3 o 4 de una azetidina, la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 de una quinolina, o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina. Aún más normalmente, los heterociclos unidos a carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, o 5-tiazolilo.

A modo de ejemplo y no se limitación, los heterociclos unidos a nitrógeno están unidos en la posición 1 de una

aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, la posición 2 de un isoindol, o isoindolina, la posición 4 de una morfolina, y la posición 9 de un carbazol, o β -carbolina. Aún más normalmente, los heterociclos unidos a nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo, y 1-piperidinilo.

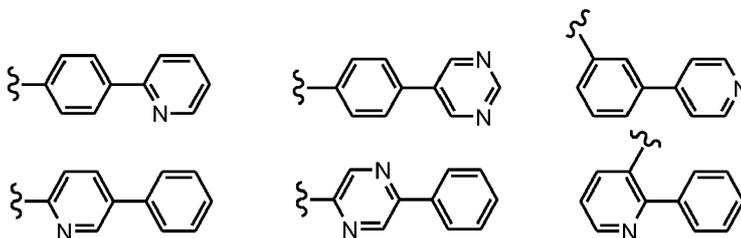
"Heterocicileno" se refiere a un heterociclilo, como se define en el presente documento, obtenido reemplazando un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono o heteroátomo de un heterociclilo, con una valencia abierta. De forma análoga, "heteroarileno" se refiere a un heterocicileno aromático.

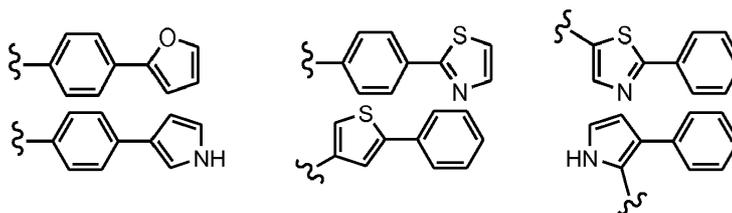
"Heterocicilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se reemplaza con un radical heterociclilo (es decir, un resto heterocicilil-alquilen-). Los grupos heterocicilil alquilo típicos incluyen, pero sin limitación, heterocicilil- CH_2 -, 2-(heterocicilil)etan-1-ilo, y similares, en los que la porción "heterocicililo" incluye cualquiera de los grupos heterocicililo descritos anteriormente, incluyendo los descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. Un experto en la técnica también entenderá que el grupo heterocicililo puede estar unido a la porción alquilo del heterocicilil alquilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterocicilil alquilo comprende de 2 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquilo del grupo arilalquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono y el resto heterocicililo comprende de 1 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de heterocicilalquilos incluyen a modo de ejemplo y no de limitación, heterociclos de 5 miembros que contienen azufre, oxígeno, y/o nitrógeno, tales como tiazolilmetilo, 2-tiazoliletan-1-ilo, imidazolilmetilo, oxazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, y similares, heterociclos de 6 miembros que contienen azufre, oxígeno, y/o nitrógeno, tales como piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, piridinilmetilo, piridizilmetilo, pirimidilmetilo, pirazinilmetilo, y similares.

"Heterocicilalqueno" se refiere a un radical alqueno acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp^2 , se reemplaza con un radical heterocicililo (es decir, un resto heterocicilil-alquilen-). La porción heterocicililo del grupo heterocicilil alqueno incluye cualquiera de los grupos heterocicililo descritos en el presente documento, incluyendo los descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, y la porción alqueno del grupo heterocicilil alqueno incluye cualquiera de los grupos alqueno desvelados en el presente documento. Un experto en la técnica también entenderá que el grupo heterocicililo puede estar unido a la porción alqueno del heterocicilil alqueno por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterocicilil alqueno comprende de 2 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alqueno del grupo heterocicilil alqueno comprende de 1 a 6 átomos de carbono y el resto heterocicililo comprende de 1 a 14 átomos de carbono.

"Heterocicilalquino" se refiere a un radical alquino acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp , se reemplaza con un radical heterocicililo (es decir, un resto heterocicilil-alquilen-). La porción heterocicililo del grupo heterocicilil alquino incluye cualquiera de los grupos heterocicililo descritos en el presente documento, incluyendo los descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, y la porción alquino del grupo heterocicilil alquino incluye cualquiera de los grupos alquino desvelados en el presente documento. Un experto en la técnica también entenderá que el grupo heterocicililo puede estar unido a la porción alquino del heterocicilil alquino por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterocicilil alquino comprende de 2 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquino del grupo heterocicilil alquino comprende de 1 a 6 átomos de carbono y el resto heterocicililo comprende de 1 a 14 átomos de carbono.

"Heteroarilo" se refiere a un heterociclilo aromático monovalente que tiene al menos un heteroátomo en el anillo. Los ejemplos no limitantes de heteroátomos adecuados que pueden incluirse en el anillo aromático incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. Los ejemplos no limitantes de anillos heteroarilo incluyen todos los enumerados en la definición de "heterociclilo", incluyendo piridinilo, pirrolilo, oxazolilo, indolilo, isoindolilo, purinilo, furanilo, tienilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, carbazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, piridazilo, pirimidilo, pirazilo, y similares. Heteroarilo también incluye heterociclilo aromático monovalente que comprende un resto arilo y un grupo heteroarilo. Los ejemplos no limitantes de estos heteroarilos son:





"Carbociclo" o "carbociclilo" se refiere a un anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático que tiene de 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo, de 7 a 12 átomos de carbono como un biciclo, y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono como un policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 6 átomos en el anillo, aún más normalmente 5 o 6 átomos en el anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos en el anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema biciclo (4,5), (5,5), (5,6) o (6,6), o 9 o 10 átomos en el anillo dispuestos como un sistema biciclo (5,6) o (6,6). Los carbociclos incluyen anillos aromáticos y no aromáticos, mono, bi y policíclicos, ya sea condensados, puenteados o espiro. Los ejemplos no limitantes de carbociclos monocíclicos incluyen el grupo cicloalquilo, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo o grupos arilo tales como fenilo, y similares. Por lo tanto, "carbociclo", como se usa en el presente documento, incluye, pero sin limitación, "arilo", "fenilo" y "bifenilo".

"Carbociclileno" se refiere a un carbociclilo o carbociclo como se ha definido anteriormente que tiene dos centros radicales monovalentes obtenidos por la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un carbociclilo precursor. Los radicales carbociclileno típicos incluyen, pero sin limitación, fenileno. Por lo tanto, "carbociclileno", como se usa en el presente documento, incluye, pero sin limitación, "arileno".

"Carbociclilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se reemplaza con un radical carbociclilo como se ha definido anteriormente. Los grupos carbociclilalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, los grupos arilalquilo tales como bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo o los grupos cicloalquilalquilo tales como ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclohexilmetilo y similares. El grupo arilalquilo puede comprender de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono, y el resto arilo es de 6 a 14 átomos de carbono. El grupo cicloalquilalquilo puede comprender de 4 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono, y el grupo cicloalquilo es de 3 a 14 átomos de carbono.

"Ariheteroalquilo" se refiere a un heteroalquilo como se define en el presente documento, en el que un átomo de hidrógeno, que puede estar unido a un átomo de carbono o un heteroátomo, se ha reemplazado con un grupo arilo como se define en el presente documento. Los grupos arilo pueden estar unidos a un átomo de carbono del grupo heteroalquilo, o a un heteroátomo del grupo heteroalquilo, con la condición de que el grupo ariheteroalquilo resultante proporcione un resto químicamente estable. Por ejemplo, un grupo ariheteroalquilo puede tener las fórmulas generales -alquilen-O-arilo, -alquilen-O-alquilen-arilo, -alquilen-NH-arilo, -alquilen-NH-alquilen-arilo, -alquilen-S-arilo, -alquilen-S-alquilen-arilo, y similares. Además, cualquiera de los restos alquilen en las fórmulas generales anteriores puede estar sustituido adicionalmente con cualquiera de los sustituyentes definidos o ilustrados en el presente documento.

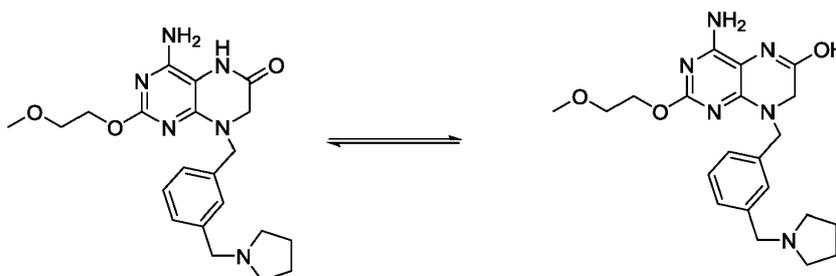
"Heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con un grupo heteroarilo como se define en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de heteroaril alquilo incluyen -CH₂-piridinilo, -CH₂-pirrolilo, -CH₂-oxazolilo, -CH₂-indolilo, -CH₂-isoindolilo, -CH₂-purinilo, -CH₂-furanilo, -CH₂-tienilo, -CH₂-benzofuranilo, -CH₂-benzotiofenilo, -CH₂-carbazolilo, -CH₂-imidazolilo, -CH₂-tiazolilo, -CH₂-isoxazolilo, -CH₂-pirazolilo, -CH₂-isotiazolilo, -CH₂-quinolilo, -CH₂-isoquinolilo, -CH₂-piridazilo, -CH₂-pirimidilo, -CH₂-pirazilo, -CH(CH₃)-piridinilo, -CH(CH₃)-pirrolilo, -CH(CH₃)-oxazolilo, -CH(CH₃)-indolilo, -CH(CH₃)-isoindolilo, -CH(CH₃)-purinilo, -CH(CH₃)-furanilo, -CH(CH₃)-tienilo, -CH(CH₃)-benzofuranilo, -CH(CH₃)-benzotiofenilo, -CH(CH₃)-carbazolilo, -CH(CH₃)-imidazolilo, -CH(CH₃)-tiazolilo, -CH(CH₃)-isoxazolilo, -CH(CH₃)-pirazolilo, -CH(CH₃)-isotiazolilo, -CH(CH₃)-quinolilo, -CH(CH₃)-isoquinolilo, -CH(CH₃)-piridazilo, -CH(CH₃)-pirimidilo, -CH(CH₃)-pirazilo, y similares.

El término "opcionalmente sustituido" en referencia a un resto particular del compuesto de las Fórmulas desveladas en el presente documento, por ejemplo, un grupo arilo opcionalmente sustituido, se refiere a un resto que tiene 0, 1, o más sustituyentes.

Como se apreciará por los expertos en la técnica, los compuestos desvelados en el presente documento pueden existir de forma solvatada o hidratada. El alcance de la presente divulgación incluye dichas formas. De nuevo, como se apreciará por los expertos en la técnica, los compuestos pueden ser aptos para la esterificación. El alcance de la presente divulgación incluye ésteres y otros derivados fisiológicamente funcionales. El alcance de la presente divulgación también incluye formas tautoméricas, concretamente, "enoles" tautoméricos, como se describe en el presente documento. Además, el alcance de la presente divulgación incluye formas de profármaco de los

compuestos descritos en el presente documento.

"Éster" significa cualquier éster de un compuesto en el que cualquiera de las funciones $-COOH$ de la molécula se reemplaza por una función $-C(O)OR$, o en el que cualquiera de las funciones $-OH$ de la molécula se reemplazan con una función $-OC(O)R$, en el que el resto R del éster es cualquier grupo que contiene carbono que forma un resto éster estable, incluyendo, pero sin limitación, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo y derivados sustituidos de los mismos. Los ésteres también pueden incluir ésteres - como se ha descrito anteriormente - de "enoles tautoméricos", por ejemplo, como se muestra a continuación:



El término "éster del mismo" incluye, pero sin limitación, ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo.

El término "profármaco", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera la sustancia farmacológica, es decir, el principio activo, como resultado de una o más reacciones químicas espontáneas, una o más reacciones químicas catalizadas por enzimas, fotólisis, y/o una o más reacciones químicas metabólicas. Por lo tanto, un profármaco es una forma análoga o latente modificada covalentemente de un compuesto terapéuticamente activo.

Un experto en la técnica reconocerá que los sustituyentes y otros restos de los compuestos de Fórmula I o II deben seleccionarse para proporcionar un compuesto que sea suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que pueda formularse en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Los compuestos de Fórmula I o II que tienen dicha estabilidad se contemplan como dentro del alcance de la presente divulgación.

Como se apreciará por los expertos en la técnica, los compuestos de la presente divulgación pueden contener uno o más centros quirales. El alcance de la presente divulgación incluye dichas formas. De nuevo, como se apreciará por los expertos en la técnica, el compuesto es apto para la esterificación. El alcance de la presente divulgación incluye ésteres y otros derivados fisiológicamente funcionales. El alcance de la presente divulgación también incluye formas tautoméricas, concretamente, "enoles" tautoméricos, como se describe en el presente documento. Además, el alcance de la presente divulgación incluye formas de profármaco del compuesto descrito en el presente documento.

Un compuesto de Fórmula Ia, IIa, o II y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir como diferentes polimorfos o pseudopolimorfos. Como se usa en el presente documento, polimorfismo cristalino se refiere a la capacidad de un compuesto cristalino de existir en diferentes estructuras cristalinas. El polimorfismo puede producirse generalmente como una respuesta a los cambios en la temperatura, la presión, o ambos. El polimorfismo también puede ser resultado de variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos pueden distinguirse a través de diversas características físicas conocidas en la técnica, tal como patrones de difracción de rayos X, solubilidad y punto de fusión. El polimorfismo cristalino puede ser resultado de diferencias en el empaquetamiento de cristales (polimorfismo de empaquetamiento) o diferencias en el empaquetamiento entre diferentes conformémeros de la misma molécula (polimorfismo conformacional). Como se usa en el presente documento, pseudopolimorfismo cristalino se refiere a la capacidad de un hidrato o solvato de un compuesto de existir en diferentes estructuras cristalinas. Los pseudopolimorfos de la presente divulgación pueden ser existir debido a diferencias en el empaquetamiento de cristales (pseudopolimorfismo de empaquetamiento) o debido a diferencias en el empaquetamiento entre diferentes conformémeros de la misma molécula (pseudopolimorfismo conformacional). La presente divulgación comprende todos los polimorfos y pseudopolimorfos de los compuestos de Fórmula I-II y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto de Fórmula Ia, IIa, o II y sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden existir en forma de un sólido amorfo. Como se usa en el presente documento, un sólido amorfo es un sólido en el que no hay un orden de largo alcance de las posiciones de los átomos en el sólido. Esta definición se aplica también cuando el tamaño del cristal es de dos nanómetros o menos. Pueden usarse aditivos, incluyendo disolventes, para crear las formas amorfas de la presente divulgación. La presente divulgación comprende todas las formas amorfas de los compuestos de Fórmula Ia, IIa, o II y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros quirales, o de otro

modo pueden existir como múltiples estereoisómeros. El alcance de la presente divulgación incluye mezclas de estereoisómeros, así como enantiómeros purificados o mezclas enantioméricamente/diastereoméricamente enriquecidas. También se incluyen dentro del alcance de la divulgación los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas de la presente divulgación, así como cualquier mezcla completa o parcialmente equilibrada de los mismos. La presente divulgación también incluye los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas anteriores como mezclas con isómeros de los mismos en las que se invierten uno o más centros.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse en el compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles en su compañero de imagen especular.

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen idéntica constitución química, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse bajo procedimientos analíticos de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía.

Los "enantiómeros" se refieren a dos estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares superponibles entre sí.

Las definiciones estereoquímicas y convenciones usadas en el presente documento siguen generalmente S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de girar el plano de luz polarizada en el plano. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, se utilizan los prefijos D y L o R y S para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando (-) o 1 que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto con prefijo (+) o d es dextrorrotatorio. Para una estructura química determinada, estos estereoisómeros son idénticos, excepto que son imágenes de espejo entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse como un enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros con frecuencia se denomina una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina como una mezcla racémica o un racemato, que puede aparecer cuando no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovistas de actividad óptica.

La presente divulgación incluye una sal o solvato de los compuestos descritos en el presente documento, incluyendo combinaciones de los mismos tal como un solvato de una sal. Los compuestos de la presente divulgación pueden existir de forma solvatada, por ejemplo, hidratada, así como en formas no solvatadas, y la presente divulgación incluye todas estas formas

Normalmente, pero no de manera absoluta, las sales de la presente divulgación son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales incluidas en la expresión "sales farmacéuticamente aceptables", se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta divulgación.

Los ejemplos de grupos sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición de ácidos inorgánicos tales como cloruro, bromuro, sulfato, fosfato y nitrato; sales de adición de ácidos orgánicos, tales como acetato, galactarato, propionato, succinato, lactato, glicolato, malato, tartrato, citrato, maleato, fumarato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, y ascorbato; sales con aminoácido ácido tales como aspartato y glutamato; sales de metales alcalinos tales como sal sódica y sal potásica; sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de magnesio y sal de calcio; sal de amonio; sales básicas orgánicas, tales como sal trimetilamina, sal trietilamina, sal piridina, sal picolina, sal dicitlohexilamina, y sal N,N'-dibenciletildiamina; y sales con aminoácido básico, tales como sal de lisina y sal de arginina. Las sales en algunos casos pueden ser hidratos o solvatos de etanol.

Grupos protectores

En el contexto de la presente divulgación, los grupos protectores incluyen restos de profármaco y grupos protectores químicos.

Los grupos protectores están disponibles, se conocen y se usan comúnmente, y se usan opcionalmente para evitar reacciones secundarias con el grupo protegido durante procedimientos de síntesis, es decir, rutas o métodos para tratar los compuestos de la divulgación. En la mayoría de los casos, el tomar las decisiones con respecto a qué grupos proteger, cuándo realizar esto, y la naturaleza del grupo protector químico "PG", dependerá de la química de la reacción a proteger (por ejemplo, condiciones ácidas, básicas, oxidativas, reductoras u otras) y la dirección

pretendida de la síntesis. Los grupos PG no necesitan ser, y generalmente no son, los mismos si el compuesto está sustituido con PG múltiple. En general, se usará el PG para proteger grupos funcionales tal como grupos carboxilo, hidroxilo, tio, o amino y, por lo tanto, para evitar reacciones secundarias o de otra manera facilitar la eficacia de síntesis. El orden de desprotección para producir grupos desprotegidos, libres, depende de la dirección pretendida de la síntesis y las condiciones de reacción que se encuentren, y puede ocurrir en cualquier orden tal como lo determine un experto en la técnica.

Se pueden proteger diversos grupos funcionales de los compuestos de la divulgación. Por ejemplo, los grupos protectores para grupos -OH (ya sean funciones de hidroxilo, ácido carboxílico, ácido fosfónico y otras) incluyen "grupos de formación de éter o éster". Los grupos de formación de éter o éster tienen la capacidad de funcionar como grupos protectores químicos en los esquemas de síntesis expuestos en el presente documento. Sin embargo, algunos grupos protectores hidroxilo y tio no son grupos de formación ni de éter ni de éster, tal como lo comprenderán los expertos en la técnica, y se incluyen con amidas, como se analiza más adelante

Se describe un gran número de grupos protectores hidroxilo y grupos de formación de amida y las reacciones de escisión química correspondientes en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999, ISBN 0-471-16019-9) ("Greene"). Véase también Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994). En particular, el Capítulo 1, Protecting Groups: An Overview, páginas 1-20, Capítulo 2, Hydroxyl Protecting Groups, páginas 21-94, Capítulo 3, Diol Protecting Groups, páginas 95-117, Capítulo 4, Carboxyl Protecting Groups, páginas 118-154, Capítulo 5, Carbonyl Protecting Groups, páginas 155-184. Para grupos protectores de ácido carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico, y otros grupos protectores para ácidos, véase Greene como se expone más adelante. Dichos grupos incluyen a modo de ejemplo y no de limitación, ésteres, amidas, hidrazidas y similares.

Grupos protectores de formación de éter y éster

Los grupos de formación de éster incluyen: (1) grupos de formación de éster de fosfonato, tales como ésteres de fosfonamidato, ésteres de fosforotioato, ésteres de fosfonato, y fosfon-bis-amidatos; (2) grupos de formación de éster carboxílico, y (3) grupos de formación de éster de azufre, tales como sulfonato, sulfato, y sulfinato.

Metabolitos de los compuestos de la divulgación

También se encuentran dentro del alcance de esta divulgación los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos en el presente documento. Dichos productos pueden ser resultado, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, la divulgación incluye compuestos producidos por un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de esta divulgación con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Dichos productos se identifican normalmente mediante la preparación de un compuesto radiomarcado (por ejemplo, C¹⁴ o H³) de la divulgación, administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, superior a aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal, tal como una rata, ratón, cobaya, mono, o al hombre, permitiendo tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo (normalmente de aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión a partir de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente ya que están marcados (otros están aislados mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítopos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de metabolitos se determinan de manera convencional, por ejemplo, mediante análisis de MS o RMN. En general, el análisis de metabolitos se realiza de la misma manera que los estudios convencionales de metabolismo de fármacos bien conocidos por los expertos en la técnica. Los productos de conversión, siempre que no se encuentren de otro modo *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos de la divulgación incluso si no poseen ninguna actividad anti-infecciosa propia.

Compuestos de Fórmula Ia o II o IIa

Las definiciones y sustituyentes para los diversos géneros y subgéneros de los presentes compuestos se describen e ilustran en el presente documento. Ha de apreciarse por los expertos en la técnica, que cualquier combinación de las definiciones y sustituyentes que se han descrito anteriormente no debe dar como resultado una especie o compuesto inoperable. Las "especies o compuestos inoperables" significan estructuras de compuesto que violan los principios científicos relevantes (tal como, por ejemplo, un átomo de carbono que se conecta a más de cuatro enlaces covalentes) o compuestos demasiado inestables para permitir el aislamiento y formulación en formas de dosificación farmacéuticamente aceptable.

Formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de esta divulgación se formulan con vehículos y excipientes convencionales, que se seleccionarán de acuerdo con la práctica habitual. Los comprimidos contendrán excipientes, emolientes, cargas, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan de forma estéril y, cuando están destinadas para su administración por otra administración que no sea la oral, generalmente serán isotónicas. Todas las formulaciones

contendrán opcionalmente excipientes tales como los expuestos en "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes, tal como EDTA, carbohidratos, tal como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero es habitualmente aproximadamente de 7 a 10.

Aunque es posible que los principios activos se administren en solitario, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones de la divulgación, tanto para uso veterinario como para uso humano, comprenden al menos un principio activo, junto con uno o más vehículos aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El uno o más vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación, y fisiológicamente inocuos para el receptor de los mismos.

Las formulaciones incluyen las adecuadas para las rutas de administración anteriores. Las formulaciones pueden presentarse de forma conveniente en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar a través de cualquiera de los métodos conocidos en la técnica de la farmacia. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa.). Dichos métodos incluyen la etapa de poner en asociación el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de forma uniforme e íntima el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, conformando el producto.

Las formulaciones de la presente divulgación adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sobres o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del principio activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también se puede administrar como un bolo, electuario o pasta.

Un comprimido se fabrica por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos prensados se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del principio activo en polvo, humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden estar opcionalmente recubiertos o ranurados y opcionalmente se formulan para que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo.

Para administración al ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una pomada tópica o crema que contiene el principio o principios activos en una cantidad, por ejemplo, del 0,075 al 20 % p/p (incluyendo el principio o principios activos en un intervalo entre el 0,1 % y el 20 % en aumentos del 0,1 % p/p, tal como el 0,6 % p/p, 0,7 % p/p, etc.), preferiblemente del 0,2 al 15 % p/p y mucho más preferiblemente del 0,5 al 10 % p/p. Cuando se formulan en una pomada, los principios activos pueden emplearse con una base parafínica o una base de pomada miscible en agua. Como alternativa, los principios activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos el 30 % p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo, tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400), y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que mejora la absorción o la penetración del principio activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración cutánea incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones de esta divulgación puede constituirse a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante (también conocido como emulgente), comprende deseablemente una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo, que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. En conjunto, el uno o más emulsionantes con o sin o uno o más estabilizantes, constituyen la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema.

Los emulgentes y estabilizadores de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la divulgación incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencilico, alcohol miristílico, mono-estearato de glicerilo y lauril sulfato sódico.

La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en el logro de las propiedades cosméticas deseadas. La crema debe ser preferiblemente un producto no graso, no teñido y lavable con consistencia adecuada para evitar fugas de los tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres alquílicos mono o dibásicos de cadena

lineal o ramificada tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol 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 conocidos como Crodamol CAP, siendo estos tres últimos los ésteres preferidos. Estos pueden usarse en solitario o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, se usan lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente divulgación comprenden uno o más compuestos de la divulgación junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden ser de cualquier forma adecuada para el método de administración pretendido. Cuando se utilizan para uso oral, por ejemplo, pueden prepararse comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes, incluyendo agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación agradable al paladar. Son aceptables los comprimidos que contienen el principio activo en mezcla con un excipiente no tóxico y farmacéuticamente aceptable que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de sodio o de calcio, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona, fosfato de sodio o de calcio; agentes de granulación y disgregantes, tales como almidón de maíz, o ácido alginico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser no recubiertos o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas, incluyendo microencapsulación, para retrasar la disgregación y la adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, en solitario o con una cera.

Las formulaciones para uso oral pueden presentarse también como cápsulas de gelatina dura, donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o medio oleoso, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas de la divulgación contienen los materiales activos mezclados con los excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno-sorbitán). La suspensión acuosa puede contener también uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saporíferos y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes, tales como los expuestos en el presente documento, y agentes saporíferos para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables de la divulgación adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ilustran por los descritos anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, edulcorantes, agentes saporíferos y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la divulgación también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma arábiga y goma tragacanto, fosfátidos de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tal como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tal como monooleato de polioxietileno-sorbitán. La emulsión puede contener también agentes edulcorantes y saporíferos. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, un saporífero o un agente colorante.

Las composiciones farmacéuticas de la divulgación pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, al como acuosa u oleaginosa inyectable. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado en el presente documento. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o una suspensión inyectable
5 estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butano-diol, o puede prepararse a partir de un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, una solución de Ringer y una solución isotónica de cloruro sódico. Además, pueden emplearse convencionalmente aceites fijos estériles como medio disolvente o de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar
10 ácidos grasos, tal como ácido oleico, en la preparación de inyectables.

La cantidad de principio activo que se puede combinar con el material portador para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación con el tiempo destinada a la administración oral a seres humanos puede
15 contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material portador que puede variar de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 % de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente medibles para su administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a la infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg de principio activo por mililitro de solución, con el fin de que pueda tener
20 lugar la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.

Las formulaciones adecuadas para la administración en el ojo incluyen colirios en los que el ingrediente activo se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el ingrediente activo. El principio activo está preferiblemente presente en dichas formulaciones en una concentración del 0,5 al 20 %, ventajosamente del 0,5 al 10 % particularmente aproximadamente el 1,5 % p/p.
25

Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base saborizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y colutorios que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.
30

Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500 µm (incluyendo tamaños de partícula en un intervalo entre 0,1 y 500 µm en aumentos de micrómetros tales como 0,5, 1, 30 µm, 35 µm, etc.), que se administran mediante inhalación rápida a través del conducto nasal o por inhalación a través de la boca de forma que llegue a los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para
40 administración en aerosol o polvo seco se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y pueden suministrarse con otros agentes terapéuticos tales como compuestos utilizados hasta ahora en el tratamiento o profilaxis de infecciones como se describe en el presente documento.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen, además del ingrediente activo, vehículos como los que se conocen como apropiados en la técnica.
45

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones estériles para inyección acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor al que se destinan; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.
50

Las formulaciones se presentan en recipientes de dosis unitaria o recipientes multi-dosis, por ejemplo ampollas selladas y viales, y pueden almacenarse en condición secada por congelación (liofilizada) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito anteriormente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una sub-dosis diaria unitaria, como se ha mencionado anteriormente, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.
55
60

Debe entenderse que, además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de esta divulgación pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo los adecuados para administración oral pueden incluir agentes saporíferos.

Los compuestos de la divulgación también pueden formularse para proporcionar la liberación controlada del principio activo para permitir una dosificación menos frecuente o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad del
65

principio activo. Por consiguiente, la divulgación también proporciona composiciones que comprenden uno o más compuestos de la divulgación, formuladas para liberación o sostenida o controlada.

5 La dosis eficaz de un principio activo depende, al menos, de la naturaleza de la afección que se esté tratando, de la toxicidad, de si el compuesto se está usando profilácticamente (dosis más bajas) o contra una enfermedad o afección activa, el método de administración, y la formulación farmacéutica, y se determinará por el médico usando estudios convencionales de aumento de dosis. Puede esperarse que la dosis eficaz sea de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, normalmente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal por día, más normalmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal por día, incluso más normalmente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, la dosis candidata diaria para un ser humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal variará de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 100 mg, o entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 25 mg, o entre aproximadamente 0,4 mg y aproximadamente 4 mg, y puede adoptar la forma de dosis individuales o múltiples.

15 La presente solicitud también desvela composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de Fórmula I o II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 Rutas de administración

Se administran uno o más compuestos de la divulgación (denominados en el presente documento como los principios activos) a través de cualquier ruta adecuada para la afección a tratar. Las vías adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se apreciará que la vía preferida puede variar por ejemplo con la afección del receptor. Una ventaja de los compuestos de esta divulgación, es que están biodisponibles por vía oral y se pueden dosificar de forma oral.

25 Terapia de combinación

30 En una realización de la presente divulgación, los compuestos de la presente divulgación se usan junto con un principio terapéutico activo o agente adicional.

En una realización de la presente divulgación, las combinaciones de los compuestos de Fórmula Ia, II o IIa y los agentes activos adicionales se pueden seleccionar para tratar pacientes con una infección vírica, por ejemplo, infección por VHB, VHC o VIH.

35 Los agentes terapéuticos activos útiles para el VHB incluyen inhibidores de transcriptasa inversa, tales como lamivudina (Epivir®), adefovir (Hepsera®), tenofovir (Viread®), telbivudina (Tyzeka®), entecavir (Baraclude®), y Clevudine®. Otros agentes terapéuticos activos útiles incluyen inmunomoduladores, tales como interferón alfa-2b (Intron A®), interferón alfa-2a pegilado (Pegasys®), interferón alfa 2a (Roferon®), interferón alfa N1, prednisona, prednisolona, Thymalfasin®, agonistas del receptor de ácido retinoico, 4-metilumbeliferona, Alamifovir®, Metacavir®, Albuferon®, agonistas de TLR (por ejemplo, agonistas de TLR-7), y citocinas.

45 Con respecto al tratamiento para el VHC, otros ingredientes terapéuticos activos o agentes son interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de NS3 proteasa del VHC, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de NS5B polimerasa del VHC, inhibidores no nucleosídicos de NS5B polimerasa del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos, y otros fármacos para tratar el VHC, o mezclas de los mismos.

50 Las combinaciones de los compuestos se seleccionan normalmente basándose en la afección a tratar, las reactividades cruzadas de ingredientes y las fármaco-propiedades de la combinación. Por ejemplo, cuando se trata una infección (por ejemplo, VHC), las composiciones de la divulgación se combinan con otros agentes activos (tales como los descritos en el presente documento).

55 Los agentes o principios activos adecuados que pueden combinarse con los compuestos de Fórmula I o II o una sal de los mismos, pueden incluir uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en:

- 60 (1) interferones seleccionados del grupo que consiste en rIFN-alfa 2b pegilado (PEG-Intron), rIFN-alfa 2a pegilado (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferón alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferona, Alfaferona, Multiféron, subalina), interferón alfacon-1 (Infergen), interferón alfa-n1 (Wellferon), interferón alfa-n3 (Alferon), interferón-beta (Avonex, DL-8234), interferón-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferon alfa-2b (Albuferon), IFN alfa-2b XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferón alfa-2b glicosilado (AVI-005), PEG-Infergen, interferón lambda-1 PEGilado (IL-29 PEGilado), belerofon, y mezclas de los mismos;
- 65 (2) ribavirina y sus análogos seleccionados del grupo que consiste en ribavirina (Rebetol, Copegus), taribavirina (Viramidina), y mezclas de los mismos;

(3) inhibidores de NS3 proteasa del VHC seleccionados del grupo que consiste en boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, ITMN-191, y mezclas de los mismos;

(4) inhibidores de alfa-glucosidasa 1 seleccionados del grupo que consiste en celgosivir (MX-3253), Miglitol, UT-231 B, y mezclas de los mismos;

(5) hepatoprotectores seleccionados del grupo que consiste en IDN-6556, ME 3738, LB-84451, silibilina, MitoQ, y mezclas de los mismos;

(6) inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de NS5B polimerasa del VHC seleccionados del grupo que consiste en R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, valopicitabina (NM-283), MK-0608, y mezclas de los mismos;

(7) inhibidores no nucleosídicos de NS5B polimerasa del VHC seleccionados del grupo que consiste en PF-868554, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, GS-9190, y mezclas de los mismos;

(8) inhibidores de NS5A del VHC seleccionados del grupo que consiste en AZD-2836 (A-831), A-689, y mezclas de los mismos;

(9) agonistas de TLR-7 seleccionados del grupo que consiste en ANA-975, SM-360320, y mezclas de los mismos;

(10) inhibidores de ciclofilina seleccionados del grupo que consiste en DEBIO-025, SCY-635, NIM811, y mezclas de los mismos;

(11) inhibidores de IRES del VHC seleccionados del grupo que consiste en MCI-067,

(12) potenciadores farmacocinéticos seleccionados del grupo que consiste en BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, roxitromicina, y mezclas de los mismos; y

(13) otros fármacos para tratar el VHC seleccionados del grupo que consiste en timosina alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanida, VX-497 (merimepodib), y mezclas de los mismos.

Además, los compuestos de la divulgación se pueden emplear en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento o profilaxis del sida y/o una o más enfermedades diferentes presentes en un sujeto humano que padece sida (por ejemplo, infecciones bacterianas y/o fúngicas, otras infecciones víricas tales como hepatitis B o hepatitis C, o cánceres tales como sarcoma de Kaposi). El agente o agentes terapéuticos adicionales se pueden formular junto con una o más sales de la divulgación (por ejemplo, coformularse en un comprimido).

Los ejemplos de dichos agentes terapéuticos adicionales incluyen agentes que son eficaces para el tratamiento o profilaxis de infecciones víricas, parasitarias o bacterianas, o afecciones asociadas, o para el tratamiento de tumores o afecciones relacionadas, incluyen 3'-azido-3'-desoxitimidina (zidovudina, AZT), 2'-desoxi-3'-tiacitidina (3TC), 2',3'-didesoxi-2',3'-didehidroadenosina (D4A), 2',3'-didesoxi-2',3'-didehidrotimidina (D4T), carbovir (2',3'-didesoxi-2',3'-didehidroguanosina carbocíclica), 3'-azido-2',3'-didesoxiuridina, 5-fluorotimidina, (E)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina (BVDU), 2-clorodesoxiadenosina, 2-desoxicoformicina, 5-fluorouracilo, 5-fluorouridina, 5-fluoro-2'-desoxiuridina, 5-trifluorometil-2'-desoxiuridina, 6-azauridina, ácido 5-fluoroorótico, metotrexato, triacetiluridina, 1-(2'-desoxi-2'-fluoro-1-β-arabinosil)-5-yodocitidina (FIAC), tetrahidro-imidazo(4,5, 1-jk)-(1,4)-benzodiazepin-2(1H)-tiona (TIBO), GMP 2'-no cíclico, 6-metoxipurina arabinosida (ara-M), 2'-O-valerato de 6-metoxipurina arabinosida; citosina arabinosida (ara-C), 2',3'-didesoxinucleósidos tales como 2',3'-didesoxicitidina (ddC), 2',3'-didesoxiadenosina (ddA) y 2',3'-didesoxiinosina (ddl); nucleósidos acíclicos tales como aciclovir, penciclovir, famciclovir, ganciclovir, HPMP, PMPA, PMEG, PMPA, PMPDAP, FPMPA, HPMPA, HPMPDAP, (2R, 5R)-9->tetrahidro-5-(fosfonometoxi)-2-furaniladenina, (2R, 5R)-1->tetrahidro-5-(fosfonometoxi)-2-furanilimidina; otros antivíricos que incluyen ribavirina (adenina arabinosida), 2-tio-6-azauridina, tubercidina, ácido aurintricarboxílico, 3-deazaneoplanocina, neoplanocina, rimantidina, adamantina y foscarnet (fosfonoformato de trisodio); agentes antibacterianos que incluyen fluoroquinolonas bactericidas (ciprofloxacina, pefloxacina y similares); antibióticos bactericidas de aminoglucósido (estreptomina, gentamicina, ampicacina y similares); inhibidores de β-lactamasa (cefalosporinas, penicilinas y similares); otros antibacterianos que incluyen tetraciclina, isoniazid, rifampin, cefoperazona, claitromicina y azitromicina, agentes antiparásitos o antifúngicos que incluyen pentamidina (1,5-bis (4'-aminofenoxi) pentano), 9-deaza-inosina, sulfametoxazol, sulfadiazina, quinapiramina, quinina, fluconazol, ketoconazol, itraconazol, Anfotericina B, 5-fluorocitosina, clotrimazol, hexadecilfosfocolina y nistatina; inhibidores de excreción renal tal como probenicid; inhibidores de transporte de nucleósidos tal como dipiridamol, dilazep y nitrobenclitioinosina, inmunomoduladores tales como FK506, ciclosporina A, timosina α-1; citocinas incluyendo TNF y TGF-β; interferones incluyendo IFN-α, IFN-β y IFN-γ; interleucinas incluyendo diversas interleucinas, factores de estimulación de colonias de macrófagos/granulocitos que incluyen GM-CSF, G-CSF, M-CSF, antagonistas de citocina incluyendo anticuerpos anti-TNF, anticuerpos anti-interleucina, receptores de interleucina solubles, inhibidores de proteína cinasa C y similares.

Los ejemplos de agentes o principios activos terapéuticos adecuados que pueden combinarse con los compuestos de la divulgación, y que tienen actividad contra el VIH, incluyen 1) inhibidores de proteasa del VIH, por ejemplo,

amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, lopinavir + ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, y GW640385X, DG17, PPL-100, 2) un inhibidor no nucleosídico del VIH de transcriptasa, por ejemplo, capravirina, emivirina, delavirdina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, 5 etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, y TMC-120, TMC-278 (rilpivirina), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453, 061, RDEA806, 3) un inhibidor nucleosídico del VIH de transcriptasa inversa, por ejemplo, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, eivucitabina, alovudina, MIV-210, racivir (-FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, tidoxil de fozivudina, tidoxil de fosalvudina, apricitibina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, abacavir + lamivudina, abacavir + lamivudina + zidovudina, 10 zidovudina + lamivudina, 4) un inhibidor nucleotídico del VIH de transcriptasa inversa, por ejemplo, tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina + efavirenz, y adefovir, 5) un inhibidor de integrasa del VIH, por ejemplo curcumina, derivados de curcumina, ácido quicórico, derivados de ácido quicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados de ácido 3, 5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster fenético de ácido cafeico, derivados de ácido cafeico, 15 tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, y L-870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-707035, MK-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C, 6) un inhibidor de gp41, por ejemplo, enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, TRI-1144, SPC3, DES6, Locus gp41, CovX, y REP 9, 7) un inhibidor de CXCR4, por ejemplo, AMD-070, 8) un inhibidor de entrada, por ejemplo, SP01A, TNX-355, 9) un inhibidor de gp120, por ejemplo, BMS-488043 y BlockAide/CR, 10) un inhibidor de G6PD y NADH-oxidasa, por ejemplo, imunitina, 10) un inhibidor CCR5, por ejemplo, aplaviroc, vicriviroc, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mAb004, y maraviroc, 11) un interferón, por ejemplo, rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa de consenso, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta pegilado, interferón alfa oral, ferón, reaferón, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, y albuferón, 12) análisis de ribavirina, por ejemplo, rebetol, copegus, levovirina, VX-497, y viramidina 25 (taribavirina) 13) inhibidores de NS5a, por ejemplo, A-831 y A-689, 14) inhibidores de NS5b polimerasa, por ejemplo, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HIV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, y XTL-2125, 15) NS3 protease inhibitors, por ejemplo, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191, y BILN-2065, 16) inhibidores de alfa-glucosidasa 1, por ejemplo, MX-3253 (celgosivir) y UT-231 B, 17) hepatoprotectores, por ejemplo, IDN-6556, ME 3738, MitoQ, y LB-84451, 18) inhibidores no nucleosídicos del VIH, por ejemplo, derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, y derivados de fenilalanina, 19) otros fármacos para tratar el VIH, por ejemplo, zadaxina, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanida, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975 (isatoribina), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, y NIM811, 19) potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo, BAS-100 y SPI452, 20) inhibidores de RNAsa H, por ejemplo, ODN-93 35 y ODN-112, 21) otros agentes anti-VIH, por ejemplo, VGV-1, PA-457 (bevirimat), ampligen, HRG214, citolina, polimun, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 HIV, BAY 50-4798, MDX010 (iplimumab), PBS119, ALG889, y PA-1050040.

De nuevo a modo de ejemplo, la siguiente lista desvela antiviricos contra el VIH, con sus números de Patente de Estados Unidos correspondientes, que pueden combinarse con los compuestos de la presente divulgación.

Antiviricos contra el VIH a modo de ejemplo y números de patente

45 Ziagen (Sulfato de Abacavir, US 5.034.394)
 Epzicom (Sulfato de Abacavir/lamivudina, US 5.034.394)
 Hepsera (Adefovir dipivoxilo, US 4.724.233)
 Agenerasa (Amprenavir, US 5.646.180)
 Reyataz (Sulfato de Atazanavir, US 5.849.911)
 Rescriptor (Mesilato de Delavirdina, US 5.563.142)
 50 Hivid (Didesoxicidina; Zalcitabina, US 5.028.595)
 Videx (Didesoxiinosina; Didanosina, US 4.861.759)
 Sustiva (Efavirenz, US 5.519.021)
 Emtriva (Emtricitabina, US 6.642.245)
 Lexiva (Fosamprenavir calcio, US 6.436.989)
 55 Virudin; Triapten; Foscavir (Foscarnet sódico, US 6.476.009)
 Crixivan (sulfato de Indinavir, US 5.413.999)
 Epivir (Lamivudina, US 5.047.407)
 Combivir (Lamivudina/Zidovudina, US 4.724.232)
 Aluviran (Lopinavir)
 60 Kaletra (Lopinavir/ritonavir, US 5.541.206)
 Viracept (mesilato de Nelfinavir, US 5.484.926)
 Viramune (Nevirapina, US 5.366.972)
 Norvir (Ritonavir, US 5.541.206)
 Invirase; Fortovase (mesilato de Saquinavir, US 5.196.438)
 65 Zerit (Stavudina, US 4.978.655)
 Truvada (Tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina, US 5.210.085)

Aptivus (Tipranavir)
Retrovir (Zidovudina; Azidotimidina, US 4.724.232)

5 Cuando el trastorno es cáncer, se prevé la combinación con al menos otra terapia anti-cáncer. En particular, en la
 10 terapia anti-cáncer, se prevé la combinación con otro agente anti-neoplásico (incluyendo agentes
 quimioterapéuticos, hormonales o de anticuerpo), así como la combinación con terapia quirúrgica y radioterapia. Las
 terapias de combinación de acuerdo con la presente divulgación, comprenden, por lo tanto, la administración de al
 15 menos un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato del mismo, y el uso de al menos otro método de
 tratamiento contra el cáncer. Preferiblemente, las terapias de combinación de acuerdo con la presente divulgación,
 comprenden la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo, y al menos
 otro agente farmacéuticamente activo, preferiblemente un agente anti-neoplásico. El compuesto o compuestos de
 fórmula (I), y el otro agente o agentes farmacéuticamente activos, se pueden administrar juntos o por separado, y
 cuando se administran por separado esto puede ocurrir de forma simultánea o secuencialmente en cualquier orden
 (incluyendo la administración en diferentes días de acuerdo con el régimen de terapia) y mediante cualquier ruta
 conveniente. Las cantidades del compuesto o compuestos de fórmula (II) y el otro agente o agentes
 farmacéuticamente activos y las programaciones de administración relativas, se seleccionarán con el objeto de
 lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

20 En una realización de la presente divulgación, la terapia anti-cáncer adicional es al menos un agente antineoplásico
 adicional. Cualquier agente anti-neoplásico que tenga actividad frente a un tumor susceptible que esté siendo
 tratado, se puede utilizar en la combinación. Los agentes antineoplásicos típicos útiles incluyen, pero sin limitación,
 agentes de anti-microtúbulo tales como diterpenoides y alcaloides de vinca; complejos de coordinación de platino;
 25 agentes de alquilación tal como mostazas de nitrógeno, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos;
 agentes antibióticos tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de topoisomerasa II tal como
 epipodofilotoxinas; antimetabolitos tales como análogos de purina y pirimidina y compuestos anti-folato; inhibidores
 de topoisomerasa I tal como camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; inhibidores de la ruta de
 transducción de señal; inhibidores de la angiogénesis de cinasa de tirosina sin receptor; agentes
 inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de señalización del ciclo celular.

30 Los agentes de anti-microtúbulo o anti-mitóticos son agentes específicos de fase activos contra los microtúbulos de
 células tumorales durante M o la fase de mitosis del ciclo celular. Los ejemplos de agentes de anti-microtúbulo
 incluyen, pero sin limitación, diterpenoides y alcaloides de vinca

35 Los diterpenoides, que se obtienen a partir de fuentes naturales, son agentes anti-cáncer específicos de fase que
 operan en las fases G₂/M del ciclo celular. Se considera que los diterpenoides estabilizan la subunidad β-tubulina de
 los microtúbulos, uniéndose con esta proteína. El desensamblaje de la proteína parece entonces no estar inhibido
 con la mitosis que está siendo detenida, y la muerte celular que sigue. Los ejemplos de diterpenoides incluyen, pero
 sin limitación, paclitaxel y su análogo docetaxel.

40 Paclitaxel, 13-éster de 5β,20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexa-hidroxitax-1 1-en-9-ona 4,10-diacetato 2-benzoato con
 (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina; es un producto de diterpeno natural aislado del árbol de tejo del Pacífico
 brevifolia Taxus y está disponible en el mercado como una solución inyectable TAXOL®. Es un miembro de la familia
 taxano de los terpenos. Paclitaxel ha sido aprobado para su uso clínico en el tratamiento de cáncer de ovario
 refractario en Estados Unidos (Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64: 583, 1991; McGuire et al.,
 45 Ann. Intern. Med., 11 1: 273,1989) y para el tratamiento de cáncer de mama (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst.,
 83:1797,1991). Es un candidato potencial para el tratamiento de neoplasias en la piel (Einzig et. al., Proc. Am. Soc.
 Clin. Oncol., 20:46) y carcinomas de cabeza y cuello (Forastire et. al., Sem. Oncol., 20:56, 1990). El compuesto
 también muestra potencial para el tratamiento de enfermedad de riñón poliquística (Woo et. al., Nature, 368: 750,
 1994), cáncer de pulmón y malaria. El tratamiento de los pacientes con paclitaxel da como resultado la supresión de
 50 médula ósea (linajes de célula múltiple, Ignoff, R.J. et. al, Cancer Chemotherapy Pocket GuideA 1998) relacionado
 con la duración de la dosificación por encima de una concentración umbral (50 nM) (Kearns, CM. et. al., Seminars in
 Oncology, 3(6) pág. 16-23, 1995).

55 Docetaxel, (2R,3S)- N-carboxi-3-fenilisoserina, éster N-terc-butílico., 13-éster con 5β-20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-
 hexahidroxitax-1 1-en-9-ona 4-acetato 2-benzoato, trihidrato; está disponible en el mercado como una solución
 inyectable como TAXOTERE®. Docetaxel está indicado para el tratamiento del cáncer de mama. Docetaxel es un
 derivado semisintético de paclitaxel q.v., preparado utilizando un precursor natural, 10-deacetil-baccatin III, extraído
 de la aguja del árbol de Tejo Europeo.

60 Los alcaloides de vinca son agentes antineoplásicos específicos de fase derivados de la planta de hierba doncella.
 Los alcaloides de vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular, uniéndose específicamente a tubulina. En
 consecuencia, la molécula de tubulina unida no tiene la capacidad de polimerizar los microtúbulos. Se cree que la
 mitosis será detenida en la metafase con la posterior muerte celular. Los ejemplos de alcaloides de vinca incluyen,
 pero sin limitación, vinblastina, vincristina y vinorelbina.

65

Vinblastina, sulfato de vincalucoblastina, está disponible en el mercado como VELBAN® en forma de una solución inyectable. Aunque, tiene una posible indicación como una terapia de segunda línea de diversos tumores sólidos, está indicada principalmente en el tratamiento de cáncer testicular y diversos linfomas, incluyendo enfermedad de Hodgkin; y linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario de limitación de dosis de vinblastina. La vincristina, vincalucoblastina, 22-oxo-, sulfato, está disponible en el mercado como ONCOVIN® en forma de una solución inyectable. La vincristina está indicada para el tratamiento de leucemias agudas y también tiene uso en el tratamiento de regímenes para linfomas malignos de Hodgkin y no Hodgkin. La alopecia y los efectos neurológicos son el efecto secundario más común de la vincristina, y en un menor grado se producen efectos de mielosupresión y mucositis gastrointestinal.

Vinorelbina, 3',4'-dihidro-4'-desoxi-C'-norvincalucoblastina [R-(R*,R*)-2,3-dihidrobutanodioato (1:2) (sal)], disponible en el mercado en forma de una solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un alcaloide de vinca semisintético. La vinorelbina está indicada como un agente individual o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, tal como cisplatino, en el tratamiento de diversos tumores sólidos, particularmente cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de mama avanzado y cáncer de próstata refractario hormonal. La mielosupresión es el efecto secundario de limitación de dosis de vinorelbina más común.

Los complejos de coordinación de platino, son agentes anti-cáncer específicos de no fase, que interactúan con el ADN. Los complejos de platino entran en las células tumorales, experimentan acuosidad y forman reticulaciones intra e interhebra con ADN, originando efectos biológicos adversos para el tumor. Los ejemplos de los complejos de coordinación de platino incluyen, pero sin limitación, oxaliplatino, cisplatino y carboplatino. Cisplatino, cis-diaminodicloroplatino, está disponible en el mercado como PLATINOL® en forma de una solución inyectable. Cisplatino está indicado principalmente en el tratamiento de cáncer metastásico testicular y de ovario y cáncer de vejiga avanzado. Carboplatino, platino, diamina [1,1-ciclobutano-dicarboxilato(2-)-O,O'], está disponible en el mercado, como PARAPLATIN® en forma de una solución inyectable. Carboplatino está indicado principalmente en el tratamiento de primera y segunda línea de carcinoma de ovario avanzado.

Los agentes de alquilación son agentes específicos anti-cáncer de no fase y electrófilos fuertes. Normalmente, los agentes de alquilación forman enlaces covalentes, mediante alquilación, al ADN a través de porciones nucleófilas de la molécula de ADN, tal como grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo e imidazol. Dicha alquilación interrumpe la función de ácido nucleico que conduce a muerte celular. Los ejemplos de agentes de alquilación incluyen, pero sin limitación, mostazas de nitrógeno tales como ciclofosfamida, melfalán y clorambucilo; sulfonatos de alquilo tal como busulfán; nitrosoureas tal como carmustina; y triazenos tal como dacarbazina. Ciclofosfamida, 2-óxido de 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina monohidrato, está disponible en el mercado en forma de una solución inyectable o comprimidos como CYTOXAN®. La ciclofosfamida está indicada como un agente individual o junto con otros agentes quimioterapéuticos, en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple y leucemias. Melfalán, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, está disponible en el mercado en forma de una solución inyectable o comprimidos como ALKERAN®. Melfalán está indicado para el tratamiento paliativo de mieloma múltiple y carcinoma epitelial no extirpable del ovario. La supresión de médula ósea es el efecto secundario de limitación de la dosis de melfalán más común. Clorambucilo, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico, está disponible en el mercado como LEUKERAN® en comprimidos. Clorambucilo está indicado para el tratamiento paliativo de leucemia linfática crónica, y linfomas malignos tales como linfosarcoma, linfoma folicular gigante y enfermedad de Hodgkin. Busulfán, dimetanosulfonato de 1,4-butanodiol, está disponible en el mercado como MYLERAN® en comprimidos. Busulfán está indicado para el tratamiento paliativo de leucemia mielógena crónica. Carmustina, 1,3-bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, está disponible en el mercado como viales individuales de material liofilizado como BICNU®. Carmustina está indicada para el tratamiento paliativo como un agente individual o junto con otros agentes para tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, y linfomas no Hodgkin. Dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, está disponible en el mercado en forma de viales individuales de material como DTIC-Dome®. Dacarbazina está indicada para el tratamiento de melanoma maligno metastásico y junto con otros agentes para el tratamiento de segunda línea de enfermedad de Hodgkin.

Los antineoplásicos antibióticos son agentes específicos de no fase, que se unen o intercalan con el ADN. Normalmente, dicha acción da como resultado complejos de ADN estables o ruptura de cadena, lo que interrumpe la función ordinaria de los ácidos nucleicos que conducen a muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antibióticos incluyen, pero sin limitación, actinomicinas tales como dactinomicina, antrocininas tal como daunorrubicina y doxorrubicina; y bleomicinas. Dactinomicina, también conocida como Actinomicina D, está disponible en el mercado en forma inyectable como COSMEGEN®. Dactinomicina está indicado para el tratamiento de tumor de Wilm y rhabdomyosarcoma. Daunorrubicina, clorhidrato de (8S-cis)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9, 10-tetrahidro-6,8,1 1-trihidroxi-1-metoxi-5, 12 naftacenediona, está disponible en el mercado como una forma inyectable liposomal como DAUNOXOME® o como un inyectable como CERUBIDINE®. Daunorrubicina está indicada para la inducción de remisión en el tratamiento de leucemia no linfocítica aguda y sarcoma de Kaposi asociado al VIH avanzado. Doxorrubicina, clorhidrato de (8S, 10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicolilo, 7,8,9, 10-tetrahidro-6, 8,1 1-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenediona, está disponible en el mercado como una forma inyectable como RUBEX® o ADRIAMYCIN RDF®. Doxorrubicina está indicado principalmente para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda, pero también es un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas. Bleomicina, una mezcla de

antibióticos de glucopéptido citotóxico aislados de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está disponible en el mercado como BLENOXANE®. Bleomicina está indicada como un tratamiento paliativo, como un agente individual o en combinación con otros agentes, de carcinoma de células escamosas, linfomas y carcinomas testiculares.

- 5 Los inhibidores de topoisomerasa II incluyen, pero sin limitación, epipodofilotoxinas. Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos específicos de fase derivados de la planta de mandrágora. Las epipodofilotoxinas normalmente afectan a las células en las fases S y G₂ del ciclo celular formando un complejo ternario con topoisomerasa II y ADN causando roturas de la hebra del ADN. Estas roturas de hebra se acumulan y se produce posteriormente la muerte celular. Los ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero sin limitación, etopósido y tenipósido. Etopósido, 4'-demetil-epipodofilotoxina 9[4,6-O-(R)-etilideno-β-D-glucopiranosido], está disponible en el mercado en forma de una solución inyectable o cápsulas como VePESID® y se conoce comúnmente como VP-16. Etopósido está indicado como un agente individual o junto con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de cáncer testicular y de pulmón de células no pequeñas. Tenipósido, 4'-demetil-epipodofilotoxina 9[4,6-O-(R)-tenilideno-β-D-glucopiranosido], está disponible en el mercado en forma de una solución inyectable como VUMON® y se conoce comúnmente como VM-26. Tenipósido está indicado como un agente individual o junto con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda en niños.

- Los agentes neoplásicos antimetabolito, son agentes antineoplásicos específicos de fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular, inhibiendo la síntesis de ADN o inhibiendo la síntesis de base de purina o pirimidina y limitando de esta forma la síntesis de ADN. En consecuencia, la fase S no avanza y sigue la muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos de antimetabolito incluyen, pero sin limitación, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mercaptopurina, tioguanina y gemcitabina. 5-fluorouracilo, 5-fluoro-2, 4-(1H, 3H) pirimidindiona, está comercialmente disponible como fluorouracilo. La administración de 5-fluorouracilo conduce a la inhibición de síntesis de timidilato y también está incorporada tanto en el ARN como en el ADN. El resultado normalmente es la muerte celular. 5-Fluorouracilo está indicado como un agente individual o junto con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de carcinomas del seno, colon, recto, estómago y páncreas. Otros análogos de fluoropirimidina incluyen 5-fluoro desoxiuridina (floxuridina) y monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina.

- Citarabina, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosil-2(1H)-pirimidinona, está disponible en el mercado como CYTOSAR-U® y se conoce comúnmente como Ara-C. Se cree que citarabina exhibe especificidad de fase celular en la fase S, inhibiendo la elongación de la cadena de ADN mediante incorporación terminal de citarabina en la cadena de ADN en crecimiento. Citarabina está indicada como un agente individual o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de leucemia aguda. Otros análogos de citidina incluyen 5-azacitidina y 2',2'-difluorodesoxicitidina (gemcitabina). La mercaptopurina, 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona monohidrato, está disponible en el mercado como PURINETHOL®. Mercaptopurina muestra especificidad de fase celular en la fase S inhibiendo la síntesis de ADN a través de un mecanismo aún no especificado. Mercaptopurina está indicada como un agente individual o junto con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de leucemia aguda. Un análogo de mercaptopurina útil es azatioprina. Tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible en el mercado como TABLOID®. Tioguanina muestra especificidad de fase celular en la fase S inhibiendo la síntesis de ADN a través de un mecanismo aún no especificado. Tioguanina está indicada como un agente individual o junto con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de leucemia aguda. Otros análogos de purina incluyen pentostatina, eritrohidroxinoniladenina, fosfato de fludarabina y cladribina. Gemcitabina, monohidrato de 2'-desoxi-2', 2'-difluorocitidina (isómero β), está disponible en el mercado como GEMZAR®. Gemcitabina muestra especificidad de fase celular en la fase S, y bloquea el progreso de las células a través del límite G₁/S. La gemcitabina está indicada en combinación con cisplatino en el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado en forma local, y en solitario en el tratamiento de cáncer pancreático avanzado en forma local. Metotrexato, ácido N-[4[[2,4-diamino-6-pteridinil) metil]metilamino] benzoil]-L-glutámico, está disponible en el mercado como metotrexato sódico. Metotrexato muestra efectos de fase celular específicamente en la fase S, inhibiendo la síntesis de ADN, reparando y/o replicándose a través de la inhibición de la reductasa de ácido dihidrofólico que se requiere para la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. El metotrexato está indicado como un agente individual o junto con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de coriocarcinoma, leucemia de meninge, linfoma no Hodgkin y carcinomas de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga.

- Las camptotecinas, incluyendo camptotecina y derivados de camptotecina están disponibles o bajo desarrollo como inhibidores de Topoisomerasa I. La actividad citotóxica de las camptotecinas se considera que está relacionada con su actividad inhibidora de Topoisomerasa I. Los ejemplos de camptotecinas incluyen, pero sin limitación, irinotecán, topotecán, y las diversas formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilendioxi-20- camptotecinas que se describen a continuación. HCl Irinotecán, clorhidrato de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino) carbonilo]-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona, está disponible en el mercado como la solución inyectable CAMPTOSAR®. Irinotecán es un derivado de camptotecina que se une, junto con su metabolito activo SN-38, al complejo de topoisomerasa I - ADN. Se cree que la citotoxicidad se produce con un resultado de roturas bicatenarias irreparables causadas por la interacción de la topoisomerasa I: ADN: irinotecán o el complejo ternario SN-38 con enzimas de replicación. Irinotecán está indicado para el tratamiento de cáncer metastático del colon o recto. Topotecán HCl, monohidrato de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14-(4H,12H)-diona, está disponible en el mercado en forma de la solución inyectable HYCAMTIN®. Topotecán es un derivado de camptotecina que se une al complejo de topoisomerasa I -

ADN y evita la religadura de las roturas monocatenarias originadas por Topoisomerasa I en respuesta a la deformación por torsión de la molécula de ADN. Topotecán está indicado para el tratamiento de segunda línea de carcinoma metastático de cáncer de ovario y de pulmón de células pequeñas.

- 5 Las hormonas y análogos hormonales son compuestos útiles para tratar cánceres, en los que existe una relación entre la hormona u hormonas y el crecimiento y/o falta de crecimiento del cáncer. Los ejemplos de hormonas y análogos hormonales útiles en el tratamiento del cáncer incluyen, pero sin limitación, adrenocorticoesteroides, tal como prednisona y prednisolona, que son útiles en el tratamiento de linfoma maligno y leucemia aguda en niños; aminoglutetimida y otros inhibidores de aromatasas tal como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano, útiles en el
10 tratamiento de carcinoma adrenocortical y carcinoma de mama dependiente de hormonas que contienen receptores de estrógenos; progestinas tales como acetato de megestrol útiles en el tratamiento de cáncer de mama dependiente de hormonas y carcinoma endometrial; estrógenos, andrógenos y anti-andrógenos tales como glutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona y 5 α -reductasas, tal como finasterida y dutasterida, útiles en el tratamiento de carcinoma prostático e hipertrofia prostática benigna, anti-estrógenos tales como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, así como moduladores del receptor de estrógeno selectivo (SERMS) tal como los descritos en las Patentes de Estados Unidos n.º 5.681.835, 5.877.219, y 6.207.716, útiles en el
15 tratamiento carcinoma de mama dependiente de hormonas y otros cánceres susceptibles; y hormona de liberación de gonadotropina (GnRH) y análogos de la misma que estimulan la liberación de hormona leutinizante (LH) y/o hormona de estimulación de folículo (FSH) para el tratamiento de carcinoma prostático, por ejemplo, agonistas y
20 antagonistas LHRH, tal como acetato de goserelina y luprolida.

Los inhibidores de la ruta de transducción de señal, son los inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que evoca un cambio intracelular. Como se usa en el presente documento, este cambio es la proliferación o diferenciación celular. Los inhibidores de transducción de señal útiles en la presente divulgación incluyen inhibidores
25 de tirosina cinasas receptoras, tirosina cinasas no receptoras, bloqueadores del dominio SH2/SH3, serina/treonina cinasas, fosfotidilo inositol-3 cinasas, señalización de mio-inositol, y oncogenes Ras.

Varias proteína tirosina cinasas catalizan la fosforilación de residuos de tirosilo específicos en diversas proteínas implicadas en la regulación del crecimiento celular. Dichas proteína tirosina cinasas pueden clasificarse ampliamente
30 como cinasas receptoras y no receptoras.

Las tirosina cinasas receptoras son proteínas transmembrana que tienen un dominio de unión al ligando extracelular, un dominio transmembrana, y un dominio de tirosina cinasa. Las tirosina cinasas receptoras están implicadas en la regulación del crecimiento celular y generalmente se denominan receptores del factor de crecimiento. La activación
35 inadecuada o no controlada de muchas de estas cinasas, es decir, actividad del receptor del factor de crecimiento de cinasa aberrante, por ejemplo, mediante sobreexpresión o mutación, ha mostrado dar como resultado un crecimiento celular no controlado. Por consiguiente, la actividad aberrante de dichas cinasas se ha ligado al crecimiento de tejido maligno. En consecuencia, los inhibidores de dichas cinasas pueden proporcionar métodos de tratamiento contra el
40 cáncer. Los receptores del factor de crecimiento incluyen, por ejemplo, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFr), erbB2, erbB4, ret, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFr), tirosina cinasa con dominios de homología del factor de crecimiento epidérmico y tipo inmunoglobulina (TIE-2), receptor del factor-I de crecimiento de insulina (IGF1), factor de estimulación de colonias de macrófagos (cfms), BTK, ckit, cmet, receptores del factor de crecimiento de fibroblasto (FGF), receptores Trk (TrkA, TrkB y TrkC), receptores de efrina (eph) y el protooncogen RET. Varios inhibidores de
45 los receptores de crecimiento están bajo desarrollo e incluyen antagonistas de ligando, anticuerpos, inhibidores de tirosina cinasa y oligonucleótidos anti-sentido. Los receptores del factor de crecimiento y agentes que inhiben la función del receptor del factor de crecimiento se describen, por ejemplo, en Kath, John C, Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6): 803-818; Shawver et al DDT Vol 2, N.º 2 de febrero de 1997; y Lofts, F. J. et al, "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul y Kerr, David, CRC
50 press 1994, Londres.

Las tirosina cinasas, que no son cinasas del receptor de factor de crecimiento se denominan tirosina cinasas no receptoras. Las tirosina cinasas no receptoras útiles en la presente divulgación, que son dianas o dianas potenciales de fármacos anti-cáncer, incluyen cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (cinasa de adhesión focal), tirosina cinasa de
55 Brutons y Bcr-Abl. Dichas cinasas no receptoras y agentes que inhiben la función de tirosina cinasa no receptora se describen en Sinh, S. y Corey, S. J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5): 465 - 80; y Bolen, J. B., Brugge, J. S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404. Los bloqueadores del dominio SH2/SH3 son agentes que interrumpen la unión al dominio SH2 o SH3 en diversas enzimas o proteínas adaptadoras, incluyendo la subunidad PI3-K p85, cinasas de la familia Src, moléculas adaptadoras (Shc, Crk, Nek, Grb2) y los dominios Ras-GAP. SH2/SH3, como dianas para fármacos anti-cáncer y se analizan en Smithgall, T. E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34(3) 125-32.

Los inhibidores de Serina/Treonina cinasas, incluyendo bloqueadores de la cascada de MAP cinasa que incluyen bloqueadores de las Raf cinasas (rafk), cinasa regulada de mitógeno o extracelular (MEK) y cinasas reguladas
65 extracelulares (ERK); y los bloqueadores del miembro de la familia de proteína cinasa C incluyendo bloqueadores PKC (alfa, beta, gamma, epsilon, mu, lambda, iota, zeta). La familia de cinasa I κ B (IKK α , IKK β), cinasas de la familia

PKB, miembros de la familia de cinasa akt y cinasas del receptor beta TGF. Dichas serina/treonina cinasas e inhibidores de las mismas se describen en Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), *Journal of Biochemistry*. 126 (5) 799-803; Brodt, P., Samani, A., y Navab, R. (2000), *Biochemical Pharmacology*, 60, 1 101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) *Cancer Surveys*. 27: 41-64; Philip, P.A., y Harris, A.L. (1995), *Cancer Treatment and Research*. 78: 3-27 Lackey, K. et al *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, (10), 2000, 223-226; Patente de Estados Unidos n.º 6.268.391; y Martinez- lacaci, L., et al, *Int. J. Cancer* (2000), 88(1), 44-52.

Los inhibidores de los miembros de la familia de fosfotidil inositol-3 cinasa incluyendo los bloqueadores de PI3-cinasa, ATM, DNA-PK y Ku, también son útiles en la presente divulgación. Dichas cinasas se analizan en Abraham, RT. (1996), *Current Opinion in Immunology*. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301-3308; Jackson, S. P. (1997), *International Journal of Biochemistry y Cell Biology*. 29 (7): 935-8; y Zhong, H. et al, *Cancer res*, (2000) 60(6), 1541-1545.

También son útiles en la presente divulgación los inhibidores de señalización de Mio-inositol tal como bloqueadores de fosfolipasa C y análogos de Mioinositol. Dichos inhibidores de señal se describen en Powis, G., y Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* ed., Paul Workman y David Kerr, CRC press 1994, Londres.

Otro grupo de inhibidores de ruta de transducción de señal son inhibidores del Oncogen Ras. Dichos inhibidores incluyen inhibidores de farnesiltransferasa, geranyl-geranyl transferasa y CAAX proteasas, así como oligonucleótidos antisentido, ribozimas e inmunoterapia. Dichos inhibidores has mostrado bloquear la activación ras en células que contienen el mutante tipo silvestre ras, actuando de esta forma como agentes antiproliferación. La inhibición del oncogen Ras se analiza en Scharovsky, O. G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9 (2) 99 - 102; y *BioChim. Biophys. Acta*, (19899) 1423(3): 19-30.

Como se ha mencionado anteriormente, los antagonistas de anticuerpo contra la unión de ligando a cinasa receptora, también pueden servir como inhibidores de transducción de señal. Este grupo de inhibidores de la ruta de transducción de señal incluye el uso de anticuerpos humanizados contra el dominio de unión a ligando extracelular de las tirosina cinasas receptoras. Por ejemplo, el anticuerpo específico de EGFR Imclone C225 (véase Green, M. C. et al, *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors*, *Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26(4), 269-286); anticuerpo erbB2 Herceptin® (véase *Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer*erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, *Breast cancer Res.*, 2000, 2(3), 176-183); y anticuerpo específico de 2CB VEGFR2 (véase Brekken, R.A. et al, *Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice*, *Cancer Res.* (2000) 60, 51 17-5124).

Los agentes anti-angiogénicos que incluyen inhibidores de la angiogénesis de cinasa no receptora también pueden ser útiles. Los agentes anti-angiogénicos tal como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo del factor de crecimiento celular endotelial anti-vascular bevacizumab [Avastin™], y los compuestos que trabajan a través de otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de integrina $\alpha\beta 3$, endostatina y angiostatina).

Los agentes usados en regímenes inmunoterapéuticos pueden también útiles junto con los compuestos de fórmula (I). Los enfoques de inmunoterapia, incluyendo, por ejemplo, enfoques *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de células tumorales de paciente, tal como transfección con citocinas tal como interleucina 2, interleucina 4 o factor de estimulación de colonias de granulocitos-macrófagos, enfoques para disminuir la anergia de los linfocitos T, enfoques que utilizan células inmune transfectadas, tal como células dendríticas transfectadas con citocina, enfoques que utilizan líneas celulares de tumor transfectadas con citocina y enfoques que utilizan anticuerpos anti-idiotípicos.

Los agentes utilizados en regímenes proapoptóticos (por ejemplo, oligonucleótidos antisentido bcl-2) también se pueden utilizar en la combinación de la presente divulgación.

Los inhibidores de la señalización del ciclo celular, inhiben moléculas implicadas en el control del ciclo celular. Una familia de proteína cinasas, denominada, cinasas dependientes de ciclina (CDK) y su interacción con una familia de proteínas, llamada ciclinas, controla el progreso a través del ciclo celular eucariótico. La activación y desactivación coordinada de diferentes complejos de ciclina/CDK, es necesaria para el progreso normal a través del ciclo celular. Están bajo desarrollo varios inhibidores de la señalización del ciclo celular. Por ejemplo, los ejemplos de cinasas dependientes de ciclina, incluyendo CDK2, CDK4 y CDK6, e inhibidores para los mismos, se describen, por ejemplo en Rosania et al, *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10(2): 215-230.

Para el tratamiento o profilaxis de trastornos pulmonares, los anticolinérgicos de uso potencial para tratar asma, COPD, bronquitis y similares, y por lo tanto, útiles como un agente terapéutico adicional, incluyen antagonistas del receptor muscarínico (particularmente del subtipo M3) que han mostrado eficacia terapéutica en hombres para el control del tono colinérgico en COPD (Witek, 1999); (1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-Hidroxi-1-[3,3,3-

5 tris-(4-fluoro-fenil)-propionil]-pirrolidina-2-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico; 3-[3-(2-Dietilamino-acetoxi)-2-fenil-propioniloxi]-8-isopropil-8-metil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano (Ipratropio-N,N-dietilglicinato); 1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il éster del ácido 1-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (Solifenacina); 1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il éster del ácido 2-hidroximetil-4-metanosulfinil-2-fenil-butírico (Revatropato); 2-{1-[2-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-pirrolidin-3-il}-2,2-difenil-acetamida (Darifenacina); 4-Azepan-1-il-2,2-difenil-butiramida (Buzepida); 7-[3-(2-Dietilamino-acetoxi)-2-fenil-propioniloxi]-9-etil-9-metil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3,3,1,02,4]nonano (Oxitropio-N,N-dietilglicinato); 7-[2-(2-Dietilamino-acetoxi)-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3,3,1,02,4]nonano (Tiotropio-N,N-dietilglicinato); 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-metil-fenilo éster del ácido dimetilamino-acético (Tolterodin-N,N-dimetilglicinato); 3-[4,4-Bis-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1-metil-1-(2-oxo-2-piridin-2-il-etil)-pirrolidinio; 1-[1-(3-Fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-4,4-bis-(4-fluoro-fenil)-imidazolidin-2-ona; 1-Ciclooctil-3-(3-metoxi-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il)-1-fenil-prop-2-in-1-ol; 3-[2-(2-Dietilamino-acetoxi)-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi]-1-(3-fenoxi-propil)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano (Acclidinio-N,N-dietilglicinato); o 1-metil-1-(2-fenoxi-etil)-piperidin-4-il éster del ácido (2-dietilamino-acetoxi)-di-tiofen-2-il-acético; agonista beta-2 usado para tratar la bronco-constricción en asma, COPD y bronquitis incluyen salmeterol y albuterol; modulares de la transducción de señal antiinflamatoria para el asma.

20 Con respecto a la reacción pulmonar del asma, los expertos en la técnica apreciarán que el asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que resulta de la infiltración de células pro-inflamatorias, en su mayoría eosinófilos y T-linfocitos activados en la mucosa y submucosa bronquial. La secreción de mediadores químicos potentes, incluyendo citocinas, a través de estas células pro-inflamatorias altera la permeabilidad de la mucosa, la producción de moco y originan contracción muscular suave. Todos estos factores conducen a una reactividad aumentada de las vías respiratorias a una amplia variedad de estímulos irritantes (Kaliner, 1988). El direccionamiento de las rutas de transducción de señal, es un procedimiento atractivo para tratar enfermedades inflamatorias, ya que las mismas rutas normalmente están implicadas en diversos tipos de células y regulan varios procesos inflamatorios coordinados, por lo tanto, los moduladores tienen el prospecto de un amplio espectro de efectos beneficiosos. Las múltiples señales inflamatorias activan diversos receptores de superficie celular que activan un número limitado de rutas de transducción de señal, cuya mayor parte implica cascadas de cinasas. Estas cinasas a su vez pueden activar factores de transcripción que regulan genes inflamatorios múltiples. La aplicación de "moduladores de la transducción de señal antiinflamatoria" (denominados en este texto como AISTM), como

25 30 35

40 Los agentes terapéuticos adicionales incluyen: (2-Dimetilamino-etil)-amida del ácido 5-(2,4-difluoro-fenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (inhibidor de Map cinasa P38 ARRY-797); 3-Ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-benzamida (inhibidor de PDE-4 Roflumilast); 4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-fenil-etil]-piridina (inhibidor de PDE-4 CDP-840); N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)-8-[(metilsulfonyl)amino]-1-dibenzofurancarboxamida (inhibidor de PDE-4 Oglemilast); N-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxo-acetamida (inhibidor de PDE-4 AWD 12-281); (3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-amida del ácido 8-metoxi-2-trifluorometil-quinolina-5-carboxílico (inhibidor de PDE-4 Sch 351591); 4-[5-(4-Fluorofenil)-2-(4-metanosulfinil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-piridina (inhibidor de P38 SB-203850); 4-[4-(4-Fluoro-fenil)-1-(3-fenil-propil)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il]-but-3-in-1-ol (inhibidor de P38 RWJ-67657); 2-dietilamino-etil éster del ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexanocarboxílico (profármaco 2-dietil-etil éster de Cilomilast, inhibidor de PDE-4); (3-Cloro-4-fluorofenil)-[7-metoxi-6-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-4-il]-amina (Gefitinib, inhibidor del EGFR); y 4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida (Imatinib, inhibidor del EGFR).

50 Además, el asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias producida por infiltración de células pro-inflamatorias, en su mayoría eosinófilos y linfocitos T activados (Poston, Am. Rev. Respir. Dis., 145 (4 Pt 1), 918-921, 1992; Walker, J. Allergy Clin. Immunol., 88 (6), 935-42, 1991) en la mucosa y submucosa bronquial. La secreción de mediadores químicos potentes, incluyendo citocinas, a través de estas células pro-inflamatorias altera

55 la permeabilidad de la mucosa, la producción de moco y originan contracción muscular suave. Todos estos factores conducen a una reactividad aumentada de las vías respiratorias a una amplia variedad de estímulos irritantes (Kaliner, "Bronchial asma, Immunologic diseases" E. M. Samter, Boston, Little, Brown y Company: 117-118, 1988).

60 Los glucocorticoides, que se introdujeron por primera vez como terapia del asma en 1950 (Carryer, Journal of Allergy, 21, 282-287, 1950), siguen siendo la terapia más potente y consistentemente eficaz para esta enfermedad, aunque su mecanismo de acción aún no se entiende completamente (Morris, J. Allergy Clin. Immunol., 75 (1 Pt) 1-13, 1985). Desafortunadamente, las terapias orales de glucocorticoides están asociadas a efectos secundarios indeseables profundos tales como obesidad truncal, hipertensión, glaucoma, intolerancia a la glucosa, aceleración de la formación de cataratas, pérdida mineral ósea y efectos psicológicos, todos los cuales limitan su uso como

65 agentes terapéuticos a largo plazo (Goodman y Gilman, 10ª edición, 2001). Una solución a los efectos secundarios sistémicos es administrar fármacos esteroideos directamente al sitio de la inflamación. Se han desarrollado

corticoides inhalados (ICS) para mitigar los graves efectos adversos de los esteroides orales. Aunque los ICS son muy efectivos para controlar la inflamación en asma, tampoco se administran de forma precisa a sitios de acción óptimos en los pulmones y producen efectos secundarios no deseados en la boca y la faringe (candidiasis, úlceras en la garganta, disfonía). Las combinaciones de broncodilatadores agonistas de β_2 -adrenorreceptor inhalados, tales como formoterol o salmeterol, con ICS también se usan para tratar tanto la broncoconstricción como la inflamación asociada con asma y COPD (Symbicort® y Advair®, respectivamente). Sin embargo, estas combinaciones tienen los efectos secundarios tanto de los ICS como del agonista β_2 -adrenorreceptor, debido a la absorción sistémica (taquicardia, disritmias ventriculares, hipocalcemia) principalmente debido a que no se administra ningún agente en los sitios de acción óptimos en los pulmones. En consideración a todos los problemas y desventajas relacionados con el perfil de efectos secundarios adversos de CIS y de los agonistas- β_2 , puede ser altamente conveniente proporcionar un profármaco del agonista- β_2 esteroide mutuo para enmascarar las propiedades farmacológicas tanto de los esteroides como de los agonistas- β_2 , hasta que tal profármaco llegue a los pulmones, mitigando de esta forma los efectos secundarios orofaríngeos del ICS y los efectos secundarios cardiovasculares de los agonistas- β_2 . En un aspecto, tal profármaco de agonista- β_2 esteroide mutuo puede administrarse de forma eficaz al espacio intrabronquial y convertirse a fármacos activos a través de la acción de las enzimas del pulmón, administrando de este modo en el sitio de inflamación y broncoconstricción, una cantidad terapéutica de ambos fármacos. Un agente antiinflamatorio para terapia de combinación incluye dexametasona, fosfato de dexametasona sódica, fluorometolona, acetato de fluorometolona, loteprednol, etabonato de loteprednol, hidrocortisona, prednisolona, fludrocortisonas, triamcinolona, acetonida de triamcinolona, betametasona, dipropionato de beclometasona, metilprednisolona, fluocinolona, acetonida de fluocinolona, flunisolida, 21-butilato de flucortina, flumetasona, pivalato de flumetasona, budesonida, propionato de halobetasol, furoato de mometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La respuesta inmune a ciertos antígenos se puede mejorar a través del uso de potenciadores inmune, conocidos como adyuvantes de vacuna. Se pueden encontrar un análisis de los adyuvantes inmunológicos en "Current Status of Immunological Adjuvants", Ann. Rev. Immunol., 1986, 4, págs. 369-388 y "Recent Advances in Vaccine Adjuvants and Delivery Systems" por D. T. O'Hagan y N. M. Valiante. Las divulgaciones de los documentos U.S. 4.806.352; 5.026.543; y 5.026.546 describen diversos adyuvantes de vacuna que aparecen en la bibliografía de patentes.

En una realización de la presente divulgación, se proporcionan métodos para administrar una vacuna administrando un compuesto de Fórmula II en solitario o junto con antígeno y/u otros agentes. En otra realización de la presente divulgación, las respuestas inmunes a vacunas utilizando epitopos antigénicos de fuentes tales como péptidos sintéticos, antígenos bacterianos o víricos se mejoran mediante la co-administración de los compuestos de la fórmula II. En otras realizaciones, la presente divulgación proporciona composiciones inmunógenas que comprenden uno o más antígenos y un compuesto de Fórmula II eficaz para estimular una respuesta mediada por células a dicho uno o más antígenos.

En otra realización de la presente divulgación, pueden usarse compuestos de Fórmula II en la preparación de un medicamento para mejorar la respuesta inmune a un antígeno. Otras realizaciones proporcionan el uso del compuesto de Fórmula II en la preparación de un medicamento para la estimulación inmune, y otro agente, tal como un antígeno, para administración simultánea, separada o secuencial.

En otra realización de la presente divulgación, se proporciona una preparación farmacéutica que comprende (a) un compuesto de Fórmula II y (b) un antígeno, en la que (a) y (b) están en mezcla o son composiciones separadas. Estas realizaciones son para administración simultánea, separada o secuencial. Cuando están en composiciones separadas, el compuesto de Fórmula II se puede administrar por vía enteral, oral, parenteral, sublingual, intradérmica, por nebulización de inhalación iónica, rectal o tópica en formulaciones de unidad de dosificación que incluyen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, convencionales, según se desee. Por ejemplo, los modos de administración adecuados incluyen oral, subcutánea, transdérmica, transmucosa, iontoforética, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, subdérmica, rectal, y similares. La administración tópica también puede incluir el uso de administración transdérmica, tal como parches transdérmicos o dispositivos de ionoforesis. El término parenteral como se usa en el presente documento, incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal o técnicas de infusión.

En otra realización de la presente divulgación, se usan compuestos de Fórmula II como activadores policlonales para la producción de antígenos. Más particularmente, la divulgación se refiere a un método para preparar anticuerpos monoclonales con una especificidad de antígeno deseada que comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula II con linfocitos B de memoria inmortalizado. Los anticuerpos monoclonales producidos a partir de los mismos, o fragmentos de los mismos, se pueden utilizar para el tratamiento de la enfermedad, para la prevención de la enfermedad o para el diagnóstico de la enfermedad.

Las vacunas o composiciones inmunógenas de la presente divulgación que comprenden un compuesto de Fórmula II, se pueden administrar junto con uno o más agentes inmunorreguladores. En particular, las composiciones pueden incluir otro adyuvante. Los adyuvantes incluyen, pero sin limitación, composiciones que contienen minerales tales como sales de calcio o aluminio, por ejemplo $\text{Al}(\text{SO}_4)_2$, $\text{Al}(\text{OH})_3$, AlPO_4 , o combinaciones de las mismas. Otros adyuvantes incluyen emulsiones de aceite, particularmente emulsiones de aceite en agua de submicrómetros, tal

- como las descritas en los documentos WO90/14837, US 6.299.884 y US 6.452.325. Otros adyuvantes incluyen formulaciones de saponina, tales como QS7, QS17, QS18, QS21, QH-A, QH-B y QH-C, véase el documento US 5.057.540 y Barr, et al. *Advanced Drug Delivery Reviews* (1998), 32: 247-271. Otros adyuvantes incluyen virosomas y partículas pseudovíricas (VLP) (Gluck, et al., *Vaccine* (2002) 20: B10-B16, documento US 20090263470);
- 5 derivados bacterianos o microbianos, derivados de Lípido A, oligonucleótidos inmunoestimuladores, toxinas de ribosilación de ADP y derivados detoxificados de los mismos, bioadhesivos y mucoadhesivos, micropartículas, liposomas, polifasfaceno (PCPP), y otros inmunopotenciadores de molécula pequeña. Se pueden utilizar uno o más de los adyuvantes nombrados anteriormente en una combinación de vacunas con un compuesto de Fórmula II.
- 10 La divulgación también se refiere a métodos de administración de las composiciones inmunógenas de la divulgación, en las que la composición inmunógena incluye en una realización uno o más adyuvantes y antígenos como se describe en el presente documento junto con un compuesto de Fórmula II. En algunas realizaciones, la composición inmunógena se administra al sujeto en una cantidad eficaz para estimular una respuesta inmune. La cantidad que
- 15 constituye una cantidad eficaz depende, entre otros, de la composición inmunógena particular usada, estando el compuesto adyuvante particular administrado y la cantidad del mismo, la respuesta inmune que será mejorada (humoral o mediada por células), el estado del sistema inmune (por ejemplo, suprimido, comprometido, estimulado), y el resultado terapéutico deseado. Por consiguiente, no es práctico establecer de manera general la cantidad que constituye una cantidad eficaz de la composición inmunógena. Sin embargo, los expertos en la técnica podrán determinar fácilmente la cantidad adecuada, con una consideración debida de dichos factores.
- 20 Las composiciones inmunógenas de la presente divulgación pueden usarse en la fabricación de una vacuna. Las vacunas adecuadas incluyen, pero sin limitación, cualquiera material que eleve cualquiera de o ambas respuestas inmune mediadas por células o humorales. Las vacunas adecuadas pueden incluir antígenos víricos y bacterianos vivos y antígenos víricos desactivados, derivados de tumor, de protozoo, derivados de organismos, fúngicos y
- 25 bacterianos, toxoides, toxinas, polisacáridos, proteínas, glucoproteínas, péptidos y similares.
- Las composiciones de un compuesto de Fórmula II se pueden administrar junto con uno o más antígenos para su uso en métodos terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico de la presente divulgación. En otro aspecto de esta
- 30 realización de la presente divulgación, estas composiciones se pueden utilizar para tratar o prevenir infecciones causadas por patógenos. En otro aspecto de esta realización, estas composiciones también se pueden combinar con un adyuvante, como se ha descrito anteriormente.
- Los antígenos para su uso en la presente divulgación incluyen, pero sin limitación, uno o más de los antígenos que
- 35 comprenden antígenos bacterianos, antígenos víricos, antígenos fúngicos, antígenos de enfermedades de transmisión sexual (ETS), antígenos respiratorios, antígenos de vacunas pediátricas, antígenos adecuados para su uso en individuos de edad avanzada o inmunocomprometidos, antígenos adecuados para su uso en vacunas para adolescentes y antígenos tumorales.
- En otra realización de la presente divulgación, la presente solicitud desvela composiciones farmacéuticas que
- 40 comprenden un compuesto de la presente divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente activo adicional, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En otra realización más, la presente solicitud desvela un agente farmacéutico de combinación con dos o más agentes terapéuticos en una forma de dosificación unitaria. Por lo tanto, también es posible combinar cualquier compuesto de la divulgación con uno o más agentes activos diferentes en una forma de dosificación unitaria.
- 45 La terapia de combinación se puede administrar como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones.
- La co-administración de un compuesto de la divulgación con uno o más agentes activos diferentes se refiere en
- 50 general a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la divulgación, y uno o más agentes activos diferentes, de tal forma que las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de la divulgación y uno o más agentes activos diferentes están ambos presentes en el cuerpo del paciente.
- La coadministración incluye la administración de dosificaciones unitarias de los compuestos de la divulgación antes
- 55 o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes activos diferentes, por ejemplo, administración de los compuestos de la divulgación en cuestión de segundos, minutos u horas de la administración de uno o más agentes activos diferentes. Por ejemplo, se puede administrar primero una dosis unitaria de un compuesto de la divulgación, seguida en cuestión de segundos o minutos de la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes activos diferentes. Como alternativa, se puede administrar primero una dosis unitaria de uno o
- 60 más agentes activos diferentes, seguida de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la divulgación en cuestión de segundos o minutos. En algunos casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de un compuesto de la divulgación en primer lugar, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes activos diferentes. En otros casos, puede ser deseable administrar primero una dosis unitaria de uno o más agentes activos diferentes, seguido,
- 65 después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la divulgación.

La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y "efecto sinérgico", es decir, el efecto alcanzado cuando los principios activos usados juntos es superior a la suma de los efectos que resultan del uso separado de los compuestos. Puede alcanzarse un efecto sinérgico cuando los principios activos están: (1) co-formulados y administrados o suministrados simultáneamente en una formulación combinada; (2) suministrados de forma alterna o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) por algún otro régimen. Cuando se suministran en terapia de alternancia, puede alcanzarse un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o se suministran secuencialmente, por ejemplo, en comprimidos, píldoras o cápsulas separadas, mediante inyecciones diferentes en jeringuillas separadas. En general, durante la terapia de alternancia, se administra una dosificación eficaz de cada principio activo secuencialmente, es decir, en serie, mientras que en la terapia de combinación, las dosis eficaces de dos o más principios activos se administran juntas.

Métodos de tratamiento

Como se usa en el presente documento, un "agonista" es una sustancia que estimula su compañero de unión, normalmente un receptor. La estimulación se define dentro del contexto del ensayo particular, o puede apreciarse en la bibliografía a partir de un análisis en el presente documento, que hace una comparación con un factor o sustancia que se acepta como un "agonista" o un "antagonista" del compañero de unión particular bajo circunstancias sustancialmente similares como puede apreciarse por los expertos en la técnica. La estimulación puede definirse con respecto a un aumento en un efecto o función particular, que se induce mediante la interacción del agonista o agonista parcial con un compañero de unión y puede incluir efectos alostéricos.

Como se usa en el presente documento, un "antagonista" es una sustancia que inhibe su compañero de unión, normalmente un receptor. La inhibición se define dentro del contexto del ensayo particular, o puede apreciarse en la bibliografía a partir de un análisis en el presente documento, que hace una comparación con un factor o sustancia que se acepta como un "agonista" o un "antagonista" del compañero de unión particular bajo circunstancias sustancialmente similares como puede apreciarse por los expertos en la técnica. La inhibición puede definirse con respecto a un descenso en un efecto o función particular, que se induce mediante la interacción del antagonista con un compañero de unión y puede incluir efectos alostéricos.

Como se usa en el presente documento, un "agonista parcial" o "antagonista parcial" es una sustancia que proporciona un nivel de estimulación o inhibición, respectivamente, a su compañero de unión que no es total o completamente agonista o antagonista, respectivamente. Se reconocerá que la estimulación, y por lo tanto, la inhibición se define de forma intrínseca para cualquier sustancia o categoría de sustancias que serán definidas como agonistas, antagonistas o agonistas parciales.

Como se usa en el presente documento, el término "actividad intrínseca" o "eficacia" se refiere a cierta medida de eficacia biológica del complejo del compañero de unión. Con respecto a la farmacología del receptor, el contexto en el que la actividad intrínseca o eficacia deberá ser definida dependiendo del contexto del complejo del compañero de unión (por ejemplo receptor/ligando) y la consideración de una actividad relevante para un resultado biológico particular. Por ejemplo, en algunas circunstancias, la actividad intrínseca puede variar dependiendo del segundo sistema mensajero particular implicado. Cuando dichas evaluaciones específicas en forma contextual son relevantes, y cómo pueden ser relevantes dentro del contexto de la presente divulgación, será evidente por un experto en la técnica.

Como se usa en el presente documento, la modulación de un receptor incluye agonismo, agonismo parcial, antagonismo, antagonismo parcial o agonismo inverso de un receptor.

Como se apreciará por los expertos en la técnica, al tratar una infección vírica, tal como VHC, VHB o VIH, dicho tratamiento puede estar caracterizado por diversas formas y medirse por diversos criterios de valoración. El alcance de la presente divulgación pretende incluir todas estas caracterizaciones.

En una realización de la presente divulgación, el método puede usarse para inducir una respuesta inmunitaria contra múltiples epítomos de una infección vírica en un ser humano. La inducción de una respuesta inmune contra una infección vírica se puede evaluar usando cualquier técnica que sea conocida por los expertos en el arte, para determinar si ha tenido lugar una respuesta inmune. Los métodos adecuados para detectar una respuesta inmune para la presente divulgación, incluyen, entre otros, detectar una disminución en la carga vírica o antígeno en el suero de un sujeto, la detección de linfocitos T específicos de péptidos que secretan IFN-gamma, y la detección de niveles elevados de una o más enzimas hepáticas, tal como alanina transferasa (ALT) y aspartato transferasa (AST). En una realización, la detección de linfocitos T específicos de péptidos que secretan IFN-gamma se logra utilizando un ensayo EUSPOT. Otra realización incluye reducir la carga vírica asociada con infección por VHB, incluyendo una reducción según se mide mediante ensayo por PCR.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos para tratar una infección por virus de hepatitis B o una infección por virus de hepatitis C, en los que cada uno de los métodos incluye la etapa de administrar a un sujeto humano infectado con el virus de la hepatitis B o el virus de la hepatitis C, una cantidad terapéuticamente eficaz un compuesto de Fórmula Ia, II, o IIIa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Normalmente, el sujeto

humano padece una infección crónica de hepatitis B, o una infección crónica de hepatitis C, aunque está dentro del alcance de la presente divulgación tratar personas que están infectadas en forma aguda con VHB o VHC.

5 El tratamiento de acuerdo con la presente divulgación, normalmente da como resultado la estimulación de una respuesta inmune contra VHB o VHC en un ser humano infectado con VHB o VHC, respectivamente, y una reducción consecuente en la carga vírica de VHB o VHC en la persona infectada. Los ejemplos de respuestas inmunes incluyen producción de anticuerpos (por ejemplo, anticuerpos IgG) y/o producción de citocinas, tal como interferones, que modulan la actividad del sistema inmune. La respuesta del sistema inmune puede ser una respuesta inducida recientemente, o puede ser el refuerzo de una respuesta inmune existente. En particular, la
10 respuesta del sistema inmune puede ser una seroconversión contra uno o más antígenos del VHB o VHC.

La carga vírica puede determinarse midiendo la cantidad de ADN del VHB o el ADN del VHC presente en la sangre. Por ejemplo, el ADN del VHB en suero en la sangre puede cuantificarse usando el ensayo por PCR Roche COBAS Amplicor Monitor (versión 2.0; límite inferior de cuantificación, 300 copias/ml [57 IU/ml]) y el ensayo Quantiplex bDNA (límite inferior de cuantificación, 0,7 equiv. mol./ml; Bayer Diagnostics, anteriormente Chiron Diagnostics, Emeryville, CA). La cantidad de anticuerpos contra antígenos del VHB o VHC específicos (por ejemplo, antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAG)) se puede medir utilizando técnicas reconocidas en la técnica tales como inmunoensayos ligandos a enzimas y ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas. Por ejemplo, la cantidad de anticuerpos contra antígenos de VHB o VHC específicos se puede medir utilizando el sistema de inmunoensayo de enzimas de
15 micropartículas Abbott AxSYM (Abbott Laboratories, North Chicago, IL).
20

Un compuesto de Fórmula II puede administrarse mediante cualquier ruta y medio útil, tal como por administración oral o parenteral (por ejemplo, intravenosa). Las cantidades terapéuticamente eficaces de Fórmula II son de aproximadamente 0,00001 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, tal como de aproximadamente 0,0001 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, o tal como de aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal por día, o tal como de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal por día, o tal como de aproximadamente 0,05 mg/kg de peso corporal por día a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día, o tal como de aproximadamente 0,3 µg a aproximadamente
25 30 mg por día, o tal como de aproximadamente 30 µg a aproximadamente 300 µg por día.

La frecuencia de dosificación de Fórmula II se determinará de acuerdo con las necesidades del paciente y puede ser, por ejemplo, una vez o dos veces al día, o más veces al día. La administración de Fórmula II continúa siempre que sea necesario para tratar la infección por VHB o VHC. Por ejemplo, la Fórmula II puede administrarse a un ser humano infectado con VHB o VHC durante un período de 20 días a 180 días o, por ejemplo, durante un período de 20 días a 90 días o, por ejemplo, durante un período de 30 días a 60 días.
35

La administración puede ser intermitente, con un período de varios o más días tiempo durante el cual, un paciente recibe una dosis diaria de Fórmula II, seguido de un período de varios o más días, tiempo durante el cual el paciente no recibe una dosis diaria de Fórmula II. Por ejemplo, un paciente puede recibir una dosis de Fórmula II cada tercer día, o tres veces por semana. De nuevo, a modo de ejemplo, un paciente puede recibir una dosis de Fórmula II cada día durante un período de 1 a 14 días, seguido de un período de 7 a 21 días, tiempo durante el cual el paciente no recibe una dosis de Fórmula II, seguido de un período posterior (por ejemplo, de 1 a 14 días) tiempo durante el cual el paciente nuevamente recibe una dosis diaria de Fórmula II. Se pueden repetir períodos alternantes de administración de Fórmula II, seguido de una no administración de Fórmula II, según sea requerido clínicamente para tratar al paciente.
40
45

Como se describe de manera más completa en el presente documento, la Fórmula II puede administrarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales a un ser humano infectado con el VHB o VHC. El uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse al ser humano infectado al mismo tiempo que la Fórmula II, o antes o después de la administración de Fórmula II.
50

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para mejorar un síntoma asociado con una infección por VHB o infección por VHC, en el que el método comprende administrar a un sujeto humano infectado con el virus de hepatitis B o el virus de hepatitis C, una cantidad terapéuticamente eficaz de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para mejorar un síntoma asociado con la infección por VHB o infección por VHC. Dichos síntomas incluyen la presencia de partículas del virus VHB (o partículas de virus VHC) en la sangre, inflamación del hígado, ictericia, dolores musculares, debilidad y cansancio.
55
60

En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona un método para reducir la tasa de progreso de una infección por el virus de la hepatitis B, o una infección por el virus de la hepatitis C, en un ser humano, en el que el método comprende administrar a un sujeto humano infectado con el virus de la hepatitis B o el virus de la hepatitis C, una cantidad terapéuticamente eficaz de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para reducir la tasa de progreso de la infección por el virus de la hepatitis B o infección por el virus de la hepatitis C. La tasa del progreso de la infección puede seguirse de la
65

medición de la cantidad de partículas del virus VHB o el virus VHC en la sangre.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para reducir la carga vírica asociada con la infección por VHB o infección por VHC, en el que el método comprende administrar a un ser humano infectado con el VHB o VHC una cantidad terapéuticamente eficaz de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para reducir la carga vírica del VHB o la carga vírica del VHC en el ser humano.

En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona un método para inducir o reforzar una respuesta inmune contra el virus de la Hepatitis B o el virus de la Hepatitis C en un ser humano, en el que el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al ser humano, en el que una nueva respuesta inmune contra el virus de la Hepatitis B o el virus de la Hepatitis C se induce en el ser humano, o una respuesta inmune preexistente contra el virus de la Hepatitis B o el virus de la Hepatitis C se refuerza en el ser humano. La seroconversión con respecto al VHB o VHC puede inducirse en el ser humano. Los ejemplos de respuestas inmunes incluyen la producción de anticuerpos, tal como moléculas de anticuerpo IgG, y/o la producción de moléculas de citocina que modulan la actividad de uno o más componentes del sistema inmune humano.

La inducción de la seroconversión contra el VHB o el VHC en pacientes infectados crónicamente con cualquiera de estos virus, es una propiedad no esperada de Fórmula II. En la práctica clínica, un paciente con VHB o un paciente con VHC se trata con la Fórmula II, en solitario o junto con uno o más agentes terapéuticos diferentes, hasta que se induce o se mejora una respuesta inmune contra el VHB o el VHC, y se reduce la carga vírica del VHB o el VHC. Posteriormente, aunque el virus VHB o VHC puede persistir de forma latente en el cuerpo del paciente, se puede detener el tratamiento con Fórmula II, y el propio sistema inmune del paciente tiene la capacidad de suprimir la replicación vírica adicional. En pacientes tratados de acuerdo con la presente divulgación, y que ya están recibiendo tratamiento con un agente antivírico que suprime la replicación del virus VHB o virus VHC, puede haber muy poca o ninguna partícula vírica detectable en el cuerpo del paciente durante el tratamiento con el agente o agentes antivíricos. En estos pacientes, la seroconversión será evidente cuando el agente o agentes antivíricos ya no se administran al paciente, y no existe aumento en la carga vírica del VHB o VHC.

En la práctica de la presente divulgación, se induce una respuesta inmune contra uno o más antígenos del VHB o del VHC. Por ejemplo, se puede inducir una respuesta inmune contra el antígeno de superficie del VHB (HBsAg), o contra la forma pequeña del antígeno de superficie del VHB (antígeno S pequeño), o contra la forma mediana del antígeno de superficie del VHB (antígeno S mediano), o contra una combinación de los mismos. De nuevo, a modo de ejemplo, se puede inducir una respuesta inmune contra el antígeno de superficie del VHB (HBsAg) y también contra otros antígenos derivados del VHB, tal como la polimerasa núcleo o proteína x.

La inducción de una respuesta inmune contra el VHC o el VHB se puede evaluar usando cualquier técnica que sea conocida por los expertos en el arte, para determinar si ha tenido lugar una respuesta inmune. Los métodos adecuados para detectar una respuesta inmune de la presente divulgación incluyen, entre otros, detectar una disminución en la carga vírica en el suero de un sujeto, tal como midiendo la cantidad de ADN del VHB o el ADN del VHC en la sangre de un sujeto utilizando un ensayo PCR, y/o midiendo la cantidad de anticuerpos anti-VHB, o anticuerpos anti-VHC, en la sangre del sujeto usando un método tal como ELISA.

Además, los compuestos de esta divulgación son útiles en el tratamiento de cáncer o tumores (incluyendo displasias, tal como displasia uterina). Estos incluyen neoplasias hematológicas, carcinomas orales (por ejemplo del labio, lengua o faringe), órganos digestivos (por ejemplo, esófago, estómago, intestino delgado, colon, intestino grueso o recto), hígado y pasajes biliares, páncreas, sistema respiratorio tal como laringe o pulmón (célula pequeña y célula no pequeña), huesos, tejido conectivo, piel (por ejemplo, melanoma), mama, órganos reproductores (útero, cuello del útero, testículos, ovarios o próstata), tracto urinario (por ejemplo, vejiga o riñón), cerebro y glándulas endócrinas, tal como la tiroides. En resumen, los compuestos de esta divulgación se emplean para tratar cualquier neoplasia, incluyendo no solo neoplasias hematológicas, sino también tumores sólidos de todos los tipos.

Las neoplasias hematológicas se definen ampliamente como trastornos proliferativos de células de sangre y/o sus progenitores, en las que estas células proliferan de manera no controlada. Anatómicamente, las neoplasias hematológicas se dividen en dos grupos primarios: linfomas - masas malignas de células linfoides, principal, pero no exclusivamente, en nodos linfáticos, y leucemias - neoplasias derivadas normalmente de células linfoides o mieloides y que afectan principalmente a la médula ósea y la sangre periférica. Los linfomas pueden subdividirse en enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin (NHL). El último grupo comprende varias entidades distintas, que pueden distinguirse clínicamente (por ejemplo linfoma agresivo, linfoma indolente), histológicamente (por ejemplo, linfoma folicular, linfoma de célula de manto) o basándose en el origen de la célula maligna (por ejemplo, linfocito B, linfocito T). Las leucemias y neoplasias relacionadas incluyen leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia linfoblástica aguda (ALL) y leucemia linfoblástica crónica (CLL). Otras neoplasias hematológicas incluyen las discrasias de células plasmáticas incluyendo mieloma múltiple y síndromes mielodisplásicos.

Ejemplos de síntesis

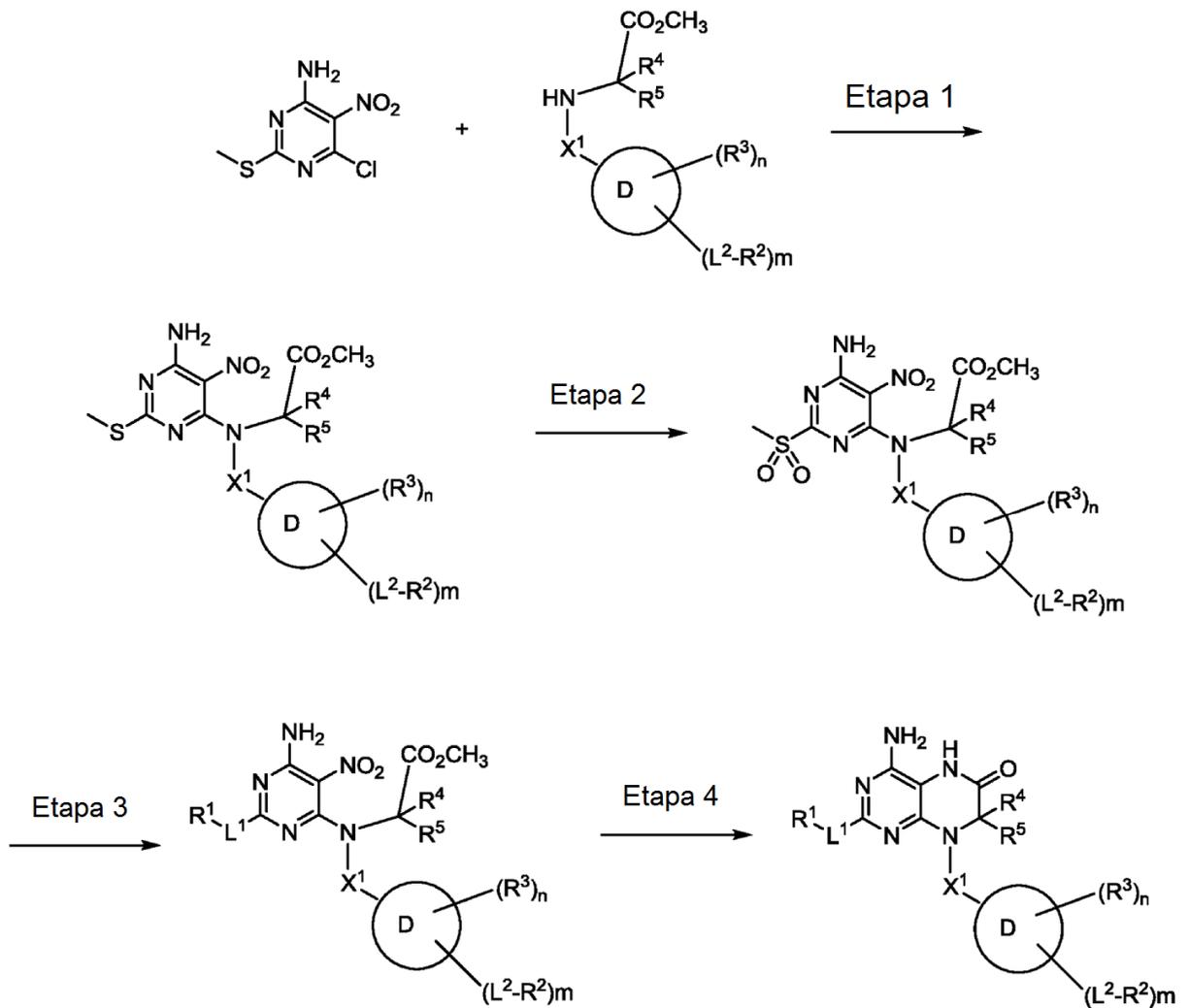
Se usan ciertas abreviaturas y acrónimos en la descripción de los detalles experimentales. Aunque la mayor parte de estos se entenderán por un experto en la técnica, la Tabla 1 contiene una lista de muchas de estas abreviaturas y acrónimos.

5

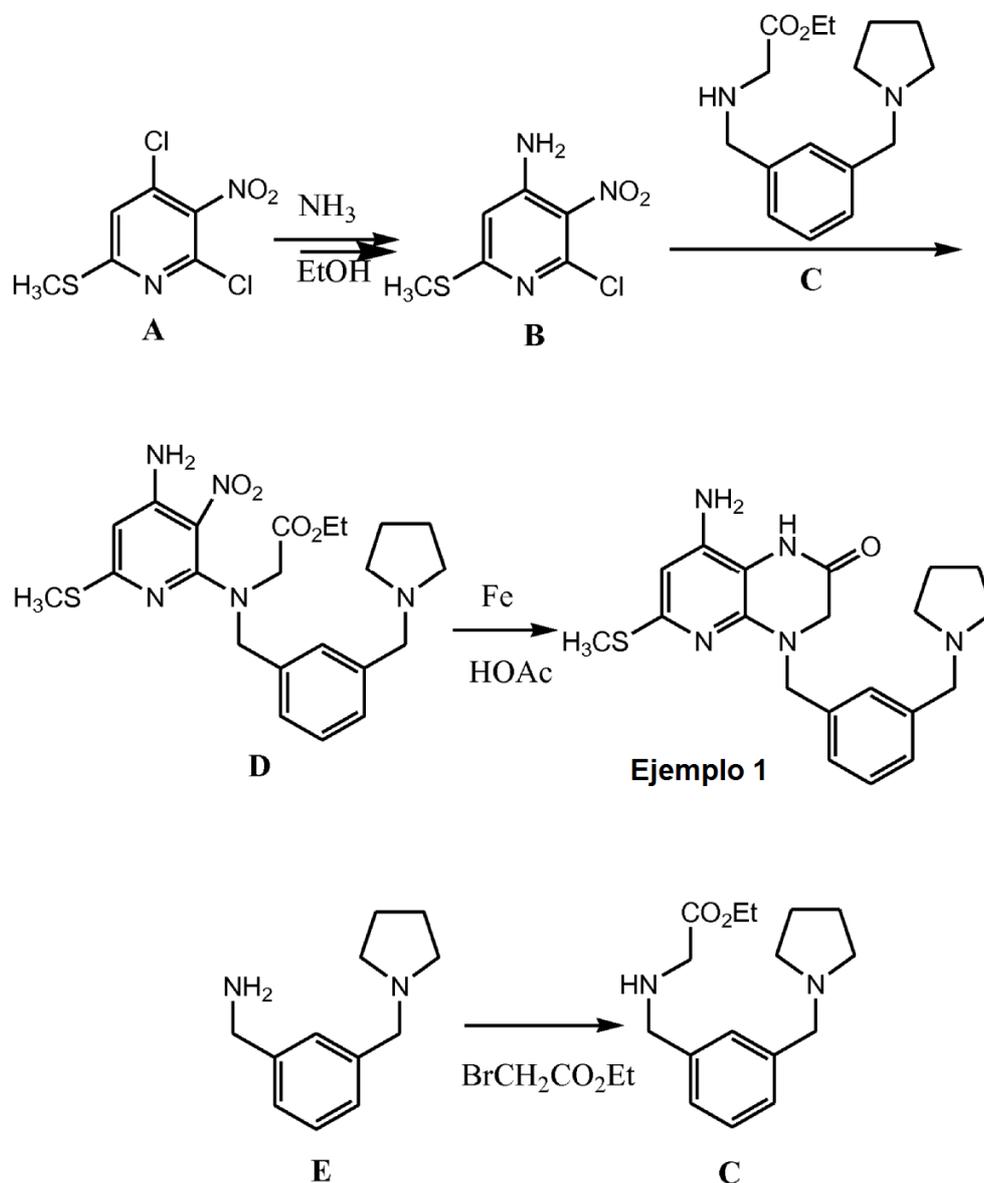
Tabla 1. Lista de abreviaturas y acrónimos.

Abreviatura	Significado
Ac ₂ O	anhidrido acético
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
Bn	bencilo
BnBr	bromuro de bencilo
BSA	bis(trimetilsilil)acetamida
BzCl	cloruro de benzoilo
CDI	carbonil diimidazol
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DBU	1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno
DCA	dicloroacetamida
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMTCI	cloruro de dimetoxitritilo
DMSO	dimetilsulfóxido
DMTr	4, 4'-dimetoxitritilo
DMF	dimetilformamida
EtOAc	acetato de etilo
ESI	ionización por electronebulización
HMDS	hexametildisilazano
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
LDA	diisopropilamida de litio
LRMS	espectro de masas de baja resolución
MCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MMTC	cloruro de mono metoxitritilo
m/z o m/e	relación masa-carga
MH ⁺	masa más 1
MH ⁻	masa menos 1
MsOH	ácido metanosulfónico
MS o ms	espectro de masas
NBS	N-bromosuccinimida
Ph	fenilo
ta o t.a.	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TMSCI	clorotrimetilsilano
TMSBr	bromotrimetilsilano
TMSI	yodotrimetilsilano
TMSOTf	(trimetilsilil)trifluorometilsulfonato
TEA	triethylamina
TBA	tributilamina
TBAP	pirofosfato de tributilamonio
TBSCI	cloruro de t-butildimetilsililo
TEAB	bicarbonato de triethylamonio
TFA	ácido trifluoroacético
TLC o tlc	cromatografía de capa fina
Tr	trifenilmetilo
Tol	4-metilbenzoilo
Turbo Grignard	mezcla 1:1 de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio
δ	partes por millón campo abajo de tetrametilsilano

Derivados de pteridinona de esquema general



Esquema 1



Compuesto B

- 5 A una solución del compuesto **A** (2,46 g, 10,2 mmol) en THF (34 ml) a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ se le añadió Et_3N (3,14 ml, 22,5 mmol) seguido de una solución de NH_3 (2,0 M en MeOH, 5,4 ml, 11 mmol). La mezcla se agitó mientras se calentaba a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1,5 h (el análisis por LC/MS indicó el consumo de materiales de partida). La mezcla de reacción se usó más adelante sin tratamiento.

10 Compuesto C

- A una solución de 3-((1-pirrolidinilmetil)fenil)metanamina **E** (1,95 g, 10,2 mmol) en THF (34 ml) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ se le añadió gota a gota Et_3N (3,14 mmol, 22,5 mmol) seguido de bromoacetato de metilo (1,04 ml, 22,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta que el análisis por LC/MS indicó el consumo de los materiales de partida, aproximadamente 2 h. La mezcla se usó en la síntesis del compuesto **D** sin tratamiento.

Compuesto D

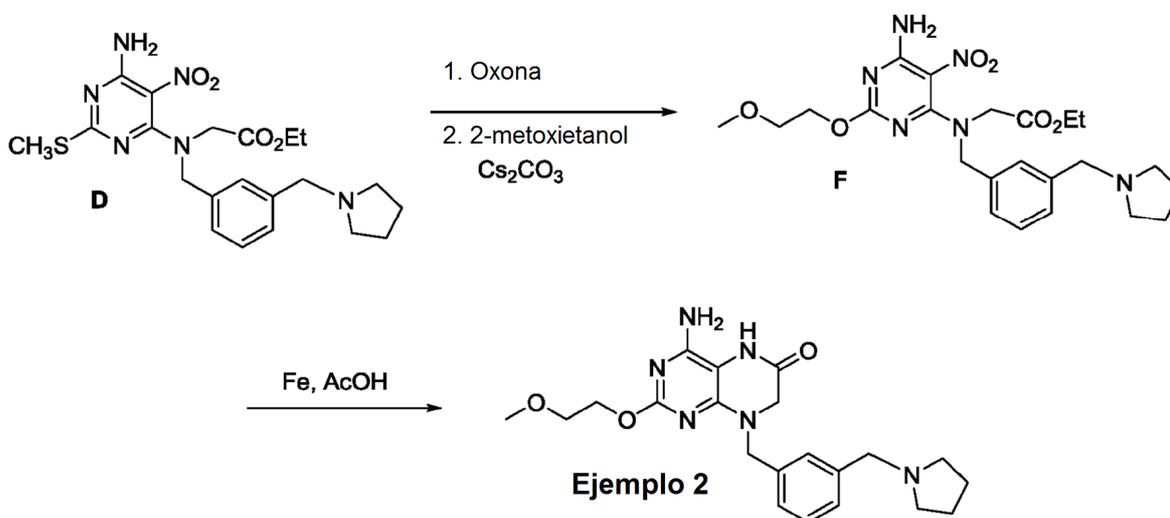
- La mezcla de reacción anterior que contenía el compuesto **C** se añadió a la mezcla de reacción que contenía el compuesto **B** a $0\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó hasta que el análisis por LC/MS indicó el consumo del compuesto **B**, aproximadamente 45 min. Se añadió una solución saturada de NH_4Cl (50 ml). Las capas se

separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó 2,11 g (46 % de **A**) del compuesto **D**. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,32-7,16 (m, 4H), 4,69 (s, 2H), 4,19 (c, J = 7 Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,49 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,78 (m, 4H), 1,23 (t, 3 H, J = 7 Hz). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₁H₂₉N₆O₄S: 461,2 (M+H⁺); Observado: 461,0 (M+H⁺).

Ejemplo de referencia 1

Una solución del compuesto 4 (50 mg) y polvo de Fe (117 mg) en AcOH (2 ml) se agitó a ta durante 13 h. La reacción se filtró a través de Celite y se purificó por HPLC en una columna C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 2-98 % en H₂O para proporcionar el **Ejemplo de referencia 1** con un rendimiento del 13 %. ¹H RMN (CD₃OD): δ 7,40-7,22 (m, 4H), 4,82 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,70-2,60 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,90-1,78 (m, 4 H); MS: 385,2 (M + H⁺).

Esquema 2



15

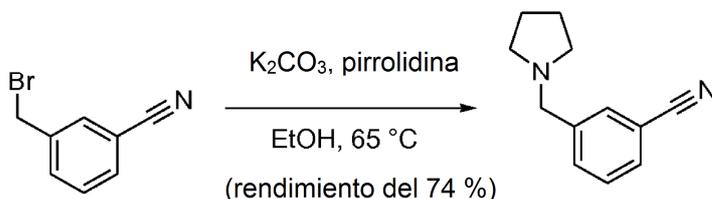
Compuesto F

El compuesto **D** se disolvió en metanol (2 ml), y a éste se le añadió una solución de Oxona (1,08 g) en H₂O (3 ml). La mezcla se agitó durante 30 min, después de lo cual la oxidación estaba casi completa. La mezcla se añadió al agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el intermedio de sulfona deseado, que se usó en la siguiente etapa. La sulfona y Cs₂CO₃ (384 mg) se recogieron en CH₂Cl₂ (4 ml) y a esto se le añadió gota a gota 2-metoxietanol (880 µl). Después de agitar durante una hora, parte del material de partida de sulfona permaneció como se indicó por LC/MS, y se añadieron 200 µl más de 2-metoxietanol y la reacción se agitó durante 30 min más. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 20 % en CH₂Cl₂, para dar el compuesto **F** con un rendimiento del 40 %. ¹H RMN (CD₃OD): δ 7,40-7,1 (m, 4H), 4,69 (s a, 2H), 4,33 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,17 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,03 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,60 (s, 4H), 1,81 (s, 4H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS: 489,2 (M + H⁺).

Ejemplo de referencia 2

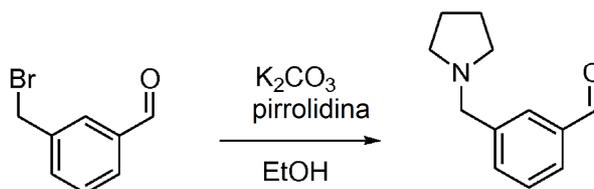
Una mezcla del compuesto **F** (33 mg), polvo de hierro (56 mg), y ácido acético (1 ml) se agitó a ta durante 4 h. Después de este tiempo, la conversión estaba incompleta, por lo que se añadió otra porción de polvo de hierro (20 mg) y la reacción se agitó durante 6 h más. Se añadió una tercera porción de polvo de hierro (30 mg) y la mezcla se agitó 12 h más. La mezcla se filtró a través de gel de sílice, y el disolvente se retiró al vacío. El producto se purificó del material restante por HPLC preparativa en una columna C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 2-98 % en H₂O, proporcionando el **Ejemplo de referencia 2**. ¹H RMN (CD₃OD): δ 7,62 (s, 1 H), 7,50 (s, 3H), 4,95 (s, 2H), 4,60-4,53 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,95-3,67 (m, 2H), 3,60-3,42 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,25-3,12 (m, 2H), 2,23-1,95 (m, 4H); MS: 413,2 (M + H⁺).

Esquema 3



Método I: 3-(pirrolidin-1-il)-metil benzonitrilo: A una solución de 3-(bromometil)-benzonitrilo (30,0 g, 1,00 equiv.) en EtOH absoluto (600 ml) se le añadió pirrolidina (13,3 ml, 1,00 equiv.) seguido de K_2CO_3 (anhidro, 63,5 g, 3,00 equiv.). La reacción se agitó vigorosamente a 65 °C hasta que se completó el consumo del bromuro (La reacción se controló en placas TLC recubiertas con sílice Merck 254 nm usando una combinación de EtOAc/hexano como eluyente). La reacción (que podría ser de color naranja) se enfrió a 23 °C y se filtró sobre fritas sinterizadas gruesas, y el filtrado se concentró. El residuo resultante se repartió entre H_2O y EtOAc (300 ml cada vez) y la fase orgánica se recogió. La capa acuosa se extrajo (2 x 200 ml de EtOAc). Todas las capas orgánicas resultantes se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío, dando el nitrilo del título (21,1 g, rendimiento del 74 %) en forma de un residuo de color naranja. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 7,65 (s, 1 H), 7,59 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J = 7,7 Hz, 7,6 Hz, 1 H), 3,65 (s, 2H), 2,52 (m, 4H), 1,81 (m, 4H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2$: 187,1 (M+H⁺); Observado: 187,1 (M+H⁺).

Esquema 4



Método II: 3-(pirrolidin-1-il)-metil benzaldehído: Una suspensión de K_2CO_3 (2,09 g, 15,2 mmol, 3,00 equiv.) en etanol absoluto (20 ml) se trató con pirrolidina (439 μl , 5,05 mmol, 1,00 equiv.). Se introdujo 3-(bromometil)-benzaldehído (1,00 g, 5,05 mmol, 1,00 equiv.), y la reacción se calentó a 65 °C durante 1 h. La reacción se enfrió y se filtró. La torta se lavó con más etanol. El filtrado se concentró en un aceite turbio y se repartió entre DCM (50 ml) y NaHCO_3 al 2 % p/v ac. (50 ml). La fase orgánica se recogió, y la capa ac. se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Todas las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron, dando 3-(pirrolidin-1-il)-metil benzaldehído (846 mg, rendimiento del 88 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se usó sin purificación adicional. ^1H RMN: 300 MHz, (CDCl_3) δ : 10,00 (s, 1H), 7,84 (s, 1 H), 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,47 (dd, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 1 H), 3,69 (s, 2H), 2,52 (m, 4H), 1,79 (m, 4H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}$: 190,1 (M+H⁺); Observado: 190,1 (M+H⁺).

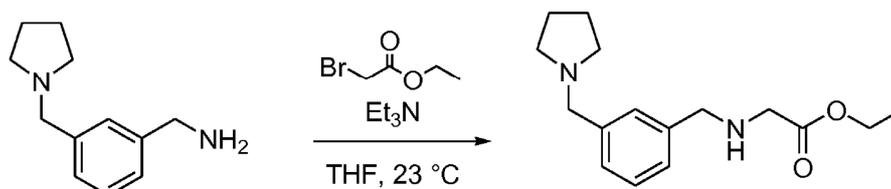
Esquema 5



Método III: 3-(pirrolidin-1-il)metil benzilamina: Un matraz de fondo redondo de 1 litro se cargó con LiAlH_4 (7,55 g) y Et_2O anhidro (230 ml). Después de enfriar a 0 °C, se añadió lentamente 3-(pirrolidin-1-il)-metil benzonitrilo (18,55 g) en THF (30 ml) durante un periodo de 5 min. La reacción pasó de color naranja a verde. Una vez se completó la reacción (según se indicó por TLC usando placas recubiertas de Merck 254 nm con eluyente DCM/MeOH/ NH_4OH ac. o por LCMS), se trató lentamente en primer lugar con H_2O (7,5 ml) con tiempo suficiente para permitir la detención del desprendimiento de gas, en segundo lugar (después de una espera de

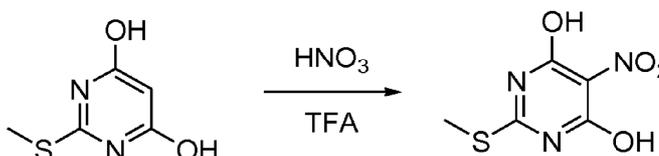
5 min pasado el final del desprendimiento de gas) con NaOH ac. p/v al 15 % (7,5 ml) (permitiendo de nuevo la detención del desprendimiento de gas, seguido de una espera de 5 min), y finalmente con más H₂O (26,5 ml). La reacción se filtró sobre fritas sinterizadas para retirar todos los sólidos presentes, y la torta de filtro se lavó con Et₂O (100 ml). El filtrado se secó con mucha cantidad de MgSO₄, se filtró y se concentró, proporcionando la amina del título (17,0 g, rendimiento del 90 %) en forma de un aceite. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7,32-7,17 (m, 4H), 3,86 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,52 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,61 (s, ancho, 2H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₁₂H₁₉N₂: 191,1 (M+H⁺); Observado: 191,0 (M+H⁺).

Esquema 6



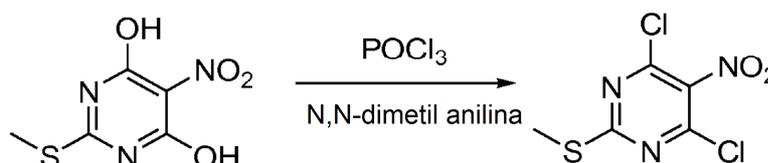
10 **Método IV: N-α-[3-(pirrolidin-1'-ilmetil)-bencil]-glicinato de etilo:** Una solución de 3-(pirrolidin-1-ilmetil)-bencilamina (17,0 g, 1,00 equiv.) en THF (160 ml) se trató con Et₃N (27,4 ml, 2,20 equiv.). A esta solución se le añadió gota a gota bromoacetato de etilo (9,90 ml, 1,00 equiv.) a 23 °C durante un periodo de 10 min. Después de 24 h, la reacción se diluyó con H₂O (600 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron, dando el producto del título en forma de un aceite de color amarillo (21,2 g, 86 %). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7,32-7,18 (m, 4H), 4,19 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,51 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₁₆H₂₅N₂O₂: 277,2 (M+H⁺); Observado: 277,1 (M+H⁺).

Esquema 7



20 **Método V: 4,6-Dihidroxi-2-metiltio-5-nitropirimidina:** Una solución de 4,6-dihidroxi-2-metiltiopirimidina (42 g, 0,257 mol) en ácido trifluoroacético (91 ml, 1,186 mol) se agitó a 23 °C y se calentó hasta que todo el sólido había desaparecido en solución. La reacción se agitó durante cinco horas a 23 °C. Después, a la mezcla de reacción se le añadió en porciones HNO₃ fumante (15 ml, 350 mmol) durante 25 minutos a 0 °C. La reacción se agitó durante veinte horas a 23 °C, y se trató con H₂O (a 23 °C) a una conversión del 80 % (según el análisis por LC-MS). El precipitado sólido se capturó a través de filtración dando 4,6-dihidroxi-2-metiltio-5-nitropirimidina en forma de un sólido de color castaño. El sólido en bruto se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar 35 g de un sólido en polvo de color castaño pálido. ¹H RMN: 300 MHz, (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm) 2,63 (s, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₅H₄N₃O₄S: 202,0 (M-H⁻); Observado: 202,0 (M-H⁻).

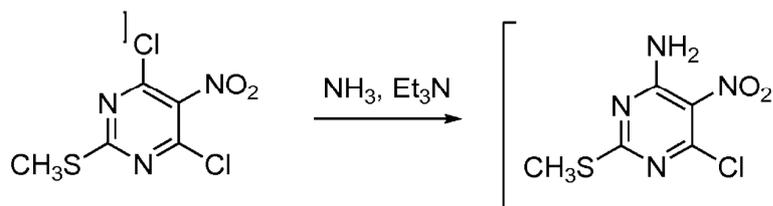
Esquema 8



35 **Método VI: 4,6-Dicloro-2-metiltio-5-nitropirimidina:** Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con POCl₃ (89,5 ml, 0,960 mol, 5,00 equiv.), y N,N-dimetilanilina (73,0 ml, 0,576 mol, 3,00 equiv.). La reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió en porciones 4,6-dihidroxi-2-metiltio-5-nitropirimidina (39,0 g, 0,192 mol, 1,00 equiv.) de manera que se controlara la exotermia. Una vez hubo disminuido la exotermia, la reacción se calentó cuidadosamente a 100 °C durante 2 h. Después, la reacción se transfirió al depósito superior de un extractor continuo de fase en baja densidad continuo y se extrajo continuamente con hexanos calientes, que se agruparon en el depósito inferior. El depósito inferior estaba a 140 °C durante la extracción. Después de que la actividad UV (254 nm) en la fase en hexano del depósito superior estuviera en su mínimo, el sistema se enfrió. La fase en

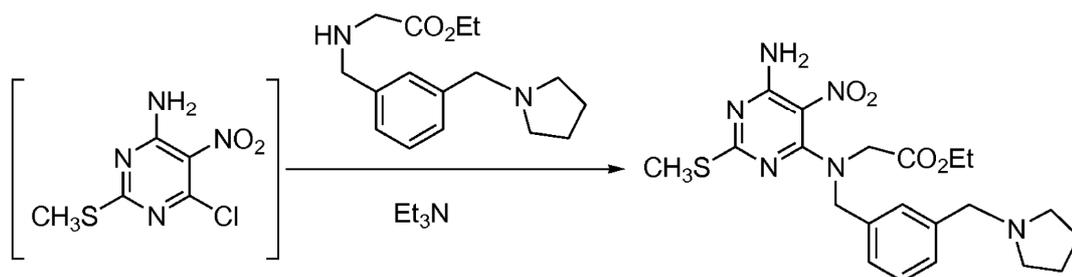
5 hexano se concentró para dar un aceite al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1 g de residuo/ 3 g de sílice) (Eluyente: DCM). Durante la carga (al residuo se le añadieron 20 ml de DCM para facilitar la fluidez) sobre la columna, hubo una exotermia moderada. Después de la cromatografía, se obtuvo 4,6-dicloro-2-metiltio-5-nitropirimidina cristalina de 34,9 g (rendimiento del 76 %). $^1\text{H RMN}$: 300 MHz, (CDCl_3) δ (ppm): 2,62 (s, 3H). LCMS-ESI $^+$: el compuesto no se ioniza.

Esquema 9



10 **Método VII, Parte 1: 4-Amino-6-cloro-2-metiltio-5-nitropirimidina:** A una solución del dicloruro anterior (2,46 g, 10,2 mmol) en THF (34 ml) a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ se le añadió Et_3N (3,14 ml, 22,5 mmol) seguido de una solución de NH_3 (2,0 M en MeOH, 5,4 ml, 11 mmol). La mezcla se agitó mientras se calentaba a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1,5 h (el análisis por LC/MS indicó el consumo de materiales de partida. Se observó parte de esta bis-adición). La mezcla de reacción se usó más adelante sin tratamiento.

Esquema 10



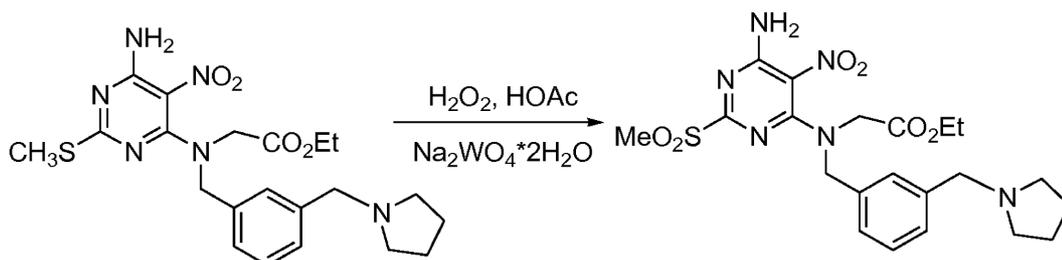
15 **Método VII, Parte 2: N_α -[4-amino-2-metiltio-5-nitropirimidin-6-il], N_α -[3'-(pirrolidin-1''-ilmetil)-bencil]-glicinato de etilo:** A la mezcla de reacción anterior a $0\text{ }^\circ\text{C}$ se le añadió la amina secundaria (2,82 g, 10,2 mmol) en THF (10 ml) durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó hasta que el análisis por LC/MS indicó el consumo del material de partida, aproximadamente 30 min. La reacción se filtró sobre fritas sinterizadas; la torta de filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y se repartió entre EtOAc (30 ml) y Na_2CO_3 ac. al 5 % (30 ml). La fase orgánica se recogió, y la fase acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc (30 ml cada vez). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. Se añadió EtOH absoluto (30 ml), y el material se concentró de nuevo. El residuo se recogió en un mínimo de EtOH absoluto a $70\text{ }^\circ\text{C}$ (-12 ml), después la solución se dejó enfriar gradualmente a $23\text{ }^\circ\text{C}$. Los cristales se filtraron sobre fritas sinterizadas, se lavaron con hexano y después se secaron al vacío. El producto es un sólido de color amarillento-verde. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 7,32-7,16 (m, 4H), 4,69 (s, 2H), 4,19 (c, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,49 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,78 (m, 4H), 1,23 (t, 3 H, $J = 7\text{ Hz}$). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$: 461,2 (M+H $^+$); Observado: 461,0 (M+H $^+$).

20

25

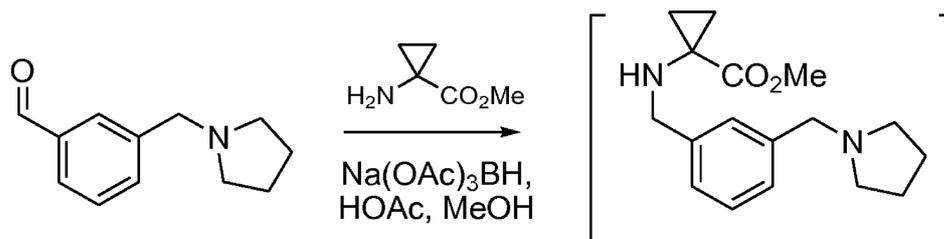
30

Esquema 11



Método VIII: N_{α} -[4-amino-2-metanosulfonil-5-nitropirimidin-6-il], N_{α} -[3'-(pirrolidin-1'-ilmetil)-bencil]-glicinato de etilo: A una solución de una suspensión del sulfuro (3,68 g, 8,00 mmol) en EtOH (40 ml) a 0 °C se le añadieron secuencialmente tungstato sódico dihidrato (792 mg, 2,40 mmol), ácido acético (4,6 ml, 80 mmol), y peróxido de hidrógeno (3,4 ml, -40 mmol, 35 % p/p en H₂O). Después de 3 h, se añadieron más cantidad de ácido acético (4,6 ml) y peróxido de hidrógeno (3,4 ml). La reacción se mantuvo a 0 °C durante 16 h. Se añadió cuidadosamente una solución saturada de Na₂SO₃ (50 ml) mientras estaba a 0 °C seguido de CH₂Cl₂ (75 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron al vacío y se usaron sin purificación adicional.

Esquema 12



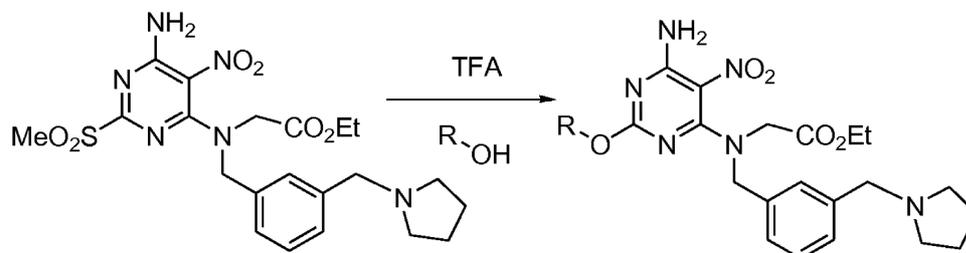
10

Método IX: α,α -(1''',2'''-etilideno), N_{α} -[3-(pirrolidin-1'-ilmetil)-bencil]-glicinato de metilo: A una solución de 3-(pirrolidin-1'-ilmetil)-benzaldehído (284 mg, 1,50 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadieron secuencialmente ácido acético (258 μ l, 4,50 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (636 mg, 3,00 mmol), y clorhidrato de 1-aminociclopropanocarboxilato de metilo (250 mg, 1,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se vertió sobre salmuera (15 ml) y CH₂Cl₂ (15 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío y el producto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional como en el **Método XV, Partes 1 y 2** (a continuación). LCMS-ESI⁺: calc. para C₁₇H₂₅N₂O₂: 289,4 (M+H⁺); Observado: 289,1 (M+H).

15

20

Esquema 13

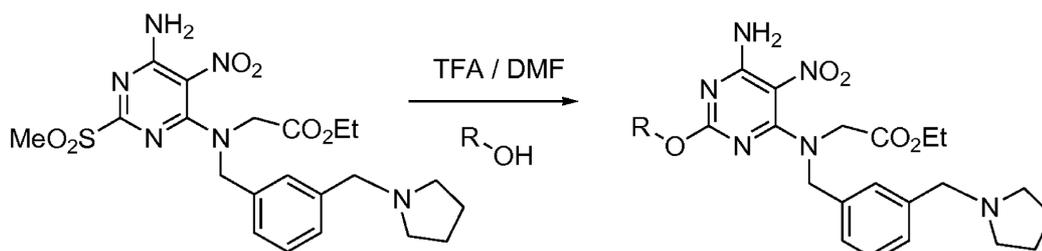


25

Método X: A una solución de sulfona (1,0 g, 2,0 mmol) en alcohol (R-OH) (10 ml) se le añadió TFA (470 μ l, 6,1 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en a una solución saturada de NaHCO₃ (20 ml) y CH₂Cl₂ (30 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación se realizó por cromatografía sobre gel de sílice (1 g de sustrato/10 g de SiO₂) (MeOH al 2-15 %/CH₂Cl₂).

30

Esquema 14

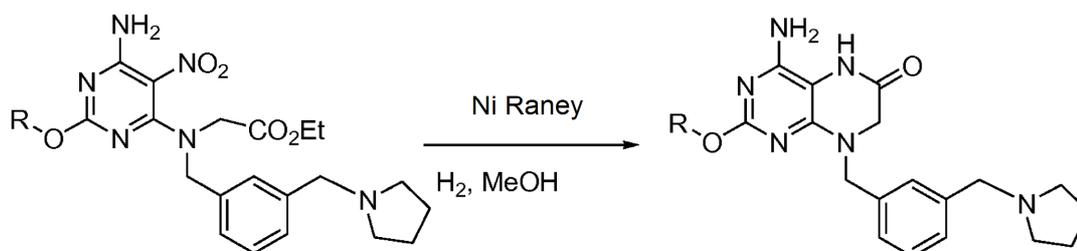


Método XI: A una solución de sulfona (1,0 g, 2,0 mmol) en alcohol (R-OH) (10 ml) se le añadieron DMF (1,0 ml)

y TFA (470 μ l, 6,1 mmol). La reacción se agitó a 90-100 $^{\circ}$ C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de NaHCO_3 (20 ml) y CH_2Cl_2 (30 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación se realizó por cromatografía sobre gel de sílice (1 g de sustrato/10 g de SiO_2) (MeOH al 2-15 %/ CH_2Cl_2).

5

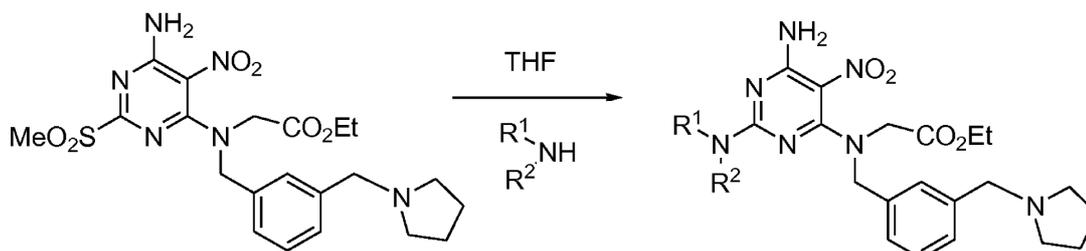
Esquema 15



Método XII: A una solución del compuesto nitro (730 mg, 1,5 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió níquel Raney (~200 μ l, suspensión en H_2O). El recipiente de reacción se lavó abundantemente con H_2 y después se agitó en una atmósfera de H_2 durante 1,5 h. La mezcla se filtró a través de celite con CH_2Cl_2 y MeOH (1:1). El filtrado se concentró al vacío y se dejó en el liofilizador durante una noche. El producto del título se obtuvo en forma de la base libre como un sólido de color blanco.

10

Esquema 16

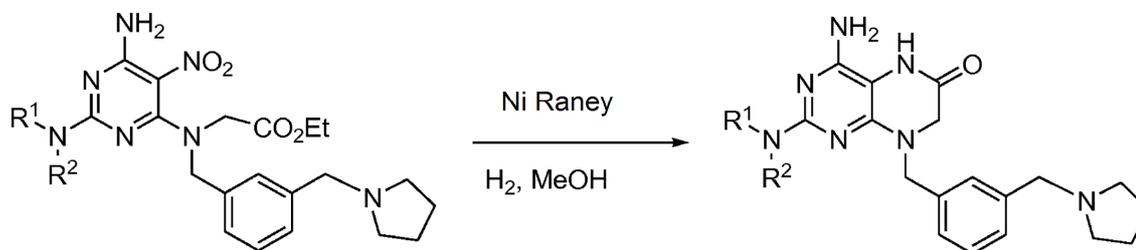


15

Método XIII: Una suspensión de la sulfona (50 mg), THF (1,0 ml), y la amina ($\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$) (100 μ l) se calentó a 60 $^{\circ}$ C durante 3 h. La reacción se enfrió a 23 $^{\circ}$ C y se cargó directamente a una columna de fase inversa C18 (50 mg/4 g de material de relleno) y se purificó por LC (Eluyente: $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ neutro, 95:5 \rightarrow 0:100 \rightarrow $\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$ neutro, 100:0 \rightarrow 50:50) para proporcionar el producto.

20

Esquema 17

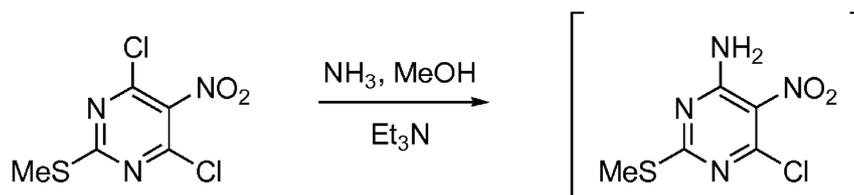


Método XIV: Una solución del compuesto nitro (50 mg) en MeOH (4,0 ml) se trató con níquel Raney (~200 μ l, suspensión en H_2O). El recipiente de reacción se lavó abundantemente con H_2 y después se agitó en una atmósfera de H_2 durante 1,5 h. La mezcla se filtró a través de celite con CH_2Cl_2 y MeOH (1:1). El filtrado se concentró y se secó al vacío, dando el producto en forma de la base libre. De forma ocasional, se añadió HCl ac. 1,0 M (200 μ l) al filtrado antes de la concentración. Esto dio una sal HCl, que normalmente tuvo resonancias de ^1H RMN más pronunciadas.

25

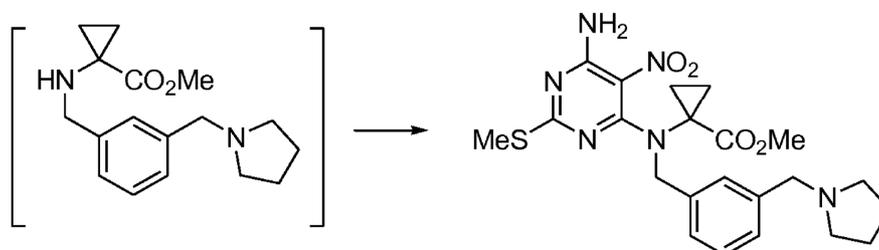
30

Esquema 18



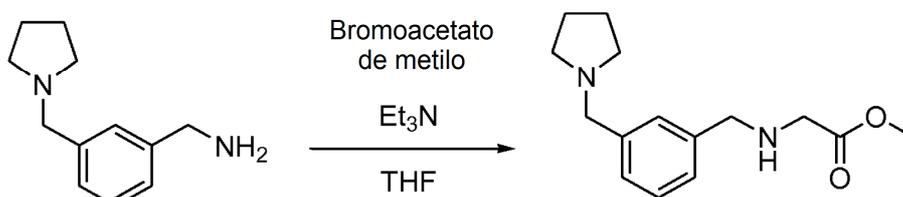
5 **Método XV, Parte 1: 4-Amino-6-cloro-2-metiltio-5-nitropirimidina:** A una solución de 4,6-dicloro-2-(metiltio)-5-nitropirimidina (327 mg, 1,36 mmol) en THF (5,4 ml) a -10 °C se le añadió Et₃N (474 µl, 3,40 mmol) seguido de una solución de NH₃ (2,0 M en MeOH, 750 µl, 1,5 mmol). La mezcla se agitó mientras se calentaba a 0 °C durante 1,5 h (el análisis por LC/MS indicó el consumo de materiales de partida.). La mezcla de reacción se usó más adelante sin tratamiento.

Esquema 19



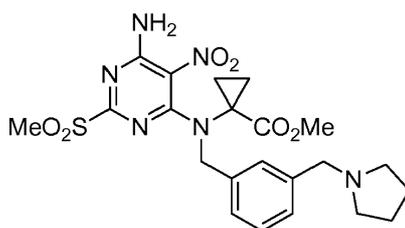
10 **Método XV, Parte 2: α,α-(1''',2'''-etilideno),N_α-[4-amino-2-metiltio-5-nitropirimidin-6-il],N_α-[3'-(pirrolidin-1''-ilmetil)-bencil]-glicinato de metilo:** A la mezcla de reacción anterior a 0 °C se le añadió la amina secundaria en bruto (~1,5 mmol) en THF (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h y después a 60 °C durante 6 h. Se añadió una solución saturada de NH₄Cl (10 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (~1 g de sustrato/15 g de SiO₂) (MeOH al 2-20 %/DCM) proporcionó el producto. LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₂H₂₉N₆O₄S 473,6 (M+H⁺); Observado: 473,1 (M+H).

Esquema 20



20 **Método XVI:** A una solución de 3-((1-pirrolidinilmetil)fenil)metanamina (1,95 g, 10,2 mmol) en THF (34 ml) a 0 °C se le añadieron gota a gota Et₃N (3,14 mmol, 22,5 mmol) seguido de bromoacetato de metilo (1,04 ml, 22,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta que el análisis por LC/MS indicó el consumo de materiales de partida, aproximadamente 2 h. La mezcla del producto se usó en la siguiente etapa sin tratamiento. LCMS-ESI⁺: calc. para C₁₅H₂₃N₂O₂: 263,4 (M+H⁺); Observado: 263,1 (M+H).

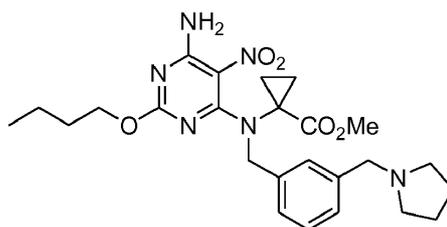
25 **Compuesto G: Preparado usando el método VIII**



α,α -(1''',2'''-etilideno), N_{α} -[4-amino-2-metanosulfonil-5-nitropirimidin-6-il], N_{α} -[3'-(pirrolidin-1''-ilmetil)-bencil]-glicinato de metilo: LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₂H₂₉N₆O₆S: 505,6 (M+H⁺); Observado: 505,2 (M+H).

5

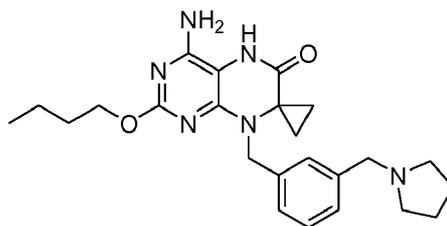
Compuesto H: Preparado usando el Método X



α,α -(1''',2'''-etilideno), N_{α} -[4-amino-2-n-butoxi-5-nitropirimidin-6-il], N_{α} -[3'-(pirrolidin-1''-ilmetil)-bencil]-glicinato de metilo: LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₅H₃₅N₆O₅: 499,6 (M+H⁺); Observado: 499,2 (M+H).

10

Ejemplo de referencia 3: Preparado usando el Método XII

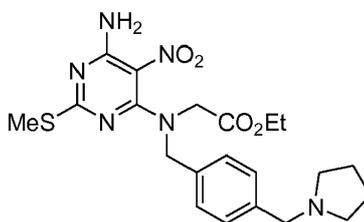


15

4-Amino-2-n-butoxi-7-(1''',2'''-etilideno)-8-[3'-(pirrolidin-1''-ilmetil)-bencil]-5,6,7,8-tetrahidropiperidin-6-ona: ¹H RMN: 300 MHz, (CD₃OD) δ : 7,39-7,60 (m, 4H), 4,91 (s, 2H), 4,30-4,41 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 0,79-0,98 (m, 7H) - [sal HCl]. LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₄H₃₃N₆O₂: 437,6 (M+H⁺); Observado: 437,2 (M+H).

20

Compuesto I: Preparado usando el Método XV, Partes 1 y 2

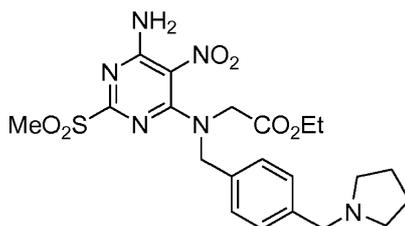


25

N_{α} -[4-amino-2-metiltio-5-nitropirimidin-6-il], N_{α} -[4'-(pirrolidin-1''-il)metil-bencil]-glicinato de etilo: ¹H RMN: 300 MHz, (DMSO-d₆) δ : 7,22-7,25 (m, 4H), 4,64 (s, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,32 (m, 4H), 1,66 (m, 4H), 1,16 (t, J = 7 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₁H₂₉N₆O₄S: 461,6 (M+H⁺); Observado: 461,2 (M+H).

30

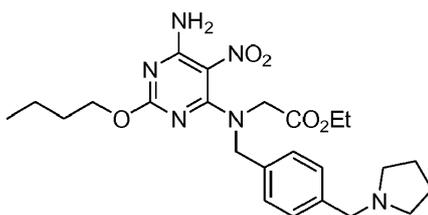
Compuesto J: Preparado usando el método VIII



N α -[4-amino-2-metanosulfonil-5-nitropirimidin-6-il], N α -[4'-(pirrolidin-1''-ilmetil)-bencil]-glicinato de etilo:
LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₁H₂₉N₆O₆S: 493,6 (M+H⁺); Observado: 493,2 (M+H).

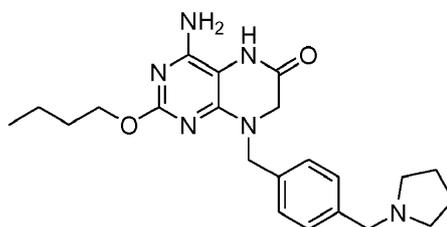
5

Compuesto K (un compuesto de la invención): Preparado usando el Método X:



10 **N α -[4-amino-2-n-butoxi-5-nitropirimidin-6-il], N α -[4'-(pirrolidin-1''-ilmetil)-bencil]-glicinato de etilo:** ¹H RMN: 300 MHz, (CD₃OD) δ : 7,32 (m, 4H), 4,75 (s, 2H), 4,13-4,24 (m, 6H), 3,67 (s, 2H), 2,59 (m, 4H), 1,82 (m, 4H), 1,66 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,92 (m, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₄H₃₅N₆O₅: 487,6 (M+H⁺); Observado: 487,3 (M+H).

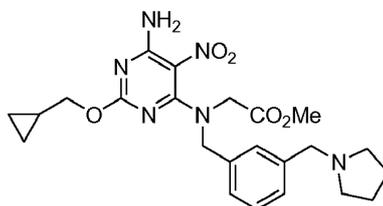
15 **Ejemplo de referencia 4: Preparado usando el Método XII:**



20 **4-amino-2-n-butoxi-8-[4'-(pirrolidin-1''-ilmetil)-bencil]-5,6,7,8-tetrahydropteridin-6-ona:** ¹H RMN: 300 MHz, (CD₃OD) δ : 7,47-4,62 (m, 4H), 4,94 (s, 2H), 4,38-4,46 (m, 4H), 4,13 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₂H₃₁N₆O₂: 411,5 (M+H⁺); Observado: 411,2 (M+H).

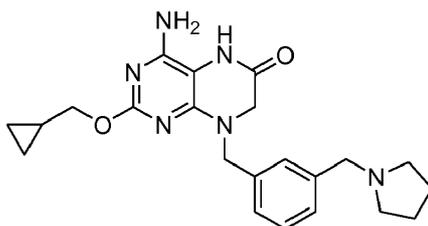
Compuesto L: Preparado usando el Método X:

25



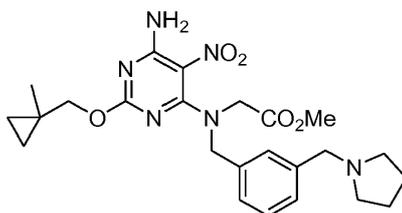
30 **N α -[4-amino-2-((ciclopropil)metoxi)-5-nitropirimidin-6-il], N α -[3'-(pirrolidin-1''-ilmetil)-bencil]-glicinato de metilo:** ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,22-7,32 (m, 4H), 4,76 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,02 (d, J = 7 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,53 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,16 (m, 1 H), 0,55 (m, 2H), 0,28 (m, 2H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₃H₃₁N₆O₅: 471,5 (M+H⁺); Observado: 471,2 (M+H⁺).

Ejemplo de referencia 5: Preparado usando el Método XII:



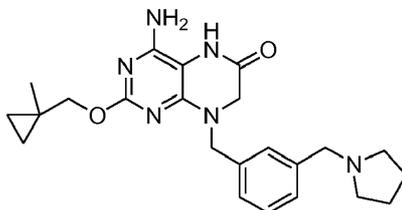
5 **4-amino-2-((ciclopropil)metoxi)-8-[3'-(pirrolidin-1''-ilmetil)-bencil]-5,6,7,8-tetrahidropteridin-6-ona:** ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,64 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 4,95 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,26 (d, J = 7 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,13 (m, 1 H), 0,59 (m, 2H), 0,34 (m, 2H) - [sal HCl]. LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_2$: 409,5 (M+H $^+$); Observado: 409,2 (M+H $^+$).

Compuesto M: Preparado usando el Método X:



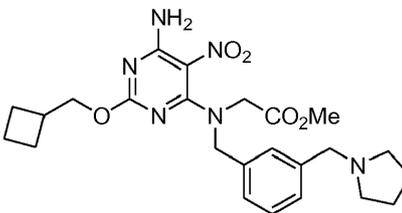
10 **N α -[4-amino-2-((1''-metilcicloprop-1''-il)metoxi)-5-nitropirimidin-6-il],N α -[3'-(pirrolidin-1''-ilmetil)-bencil]-glicinato de metilo:** ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,25-7,33 (m, 4H), 4,75 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 2,57 (m, 4H), 1,81 (m, 4H), 1,16 (s, 3H), 0,48 (m, 2H), 0,39 (m, 2H). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_5$: 485,6 (M+H $^+$); Observado: 485,2 (M+H $^+$).

Ejemplo de referencia 6: Preparado usando el Método XII:



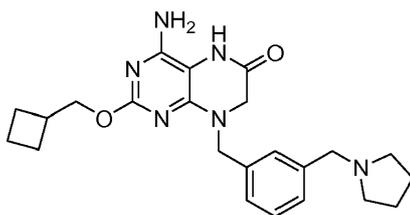
20 **4-amino-2-((1''-metilcicloprop-1''-il)metoxi)-8-[3'-(pirrolidin-1''-ilmetil)-bencil]-5,6,7,8-tetrahidropteridin-6-ona:** ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,63 (s, 1 H), 7,51 (m, 3H), 4,94 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 0,56 (m, 2H), 0,43 (m, 2H) - [sal HCl]. LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2$: 423,5 (M+H $^+$); Observado: 423,1 (M+H $^+$).

Compuesto N: Preparado usando el Método X:



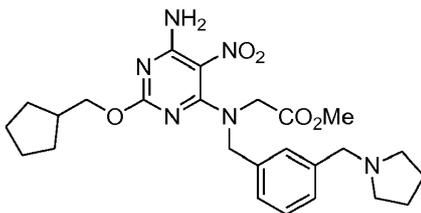
30 **N α -[4-amino-2-(ciclobutil)metoxi]-5-nitropirimidin-6-il],N α -[3'-(pirrolidin-1''-ilmetil)-bencil]-glicinato de metilo:** ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,22-7,3 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,16 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,67 (m, 1 H), 2,54 (m, 4H), 2,08 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,83 (m, 6H). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_5$: 485,6 (M+H $^+$); Observado: 485,2 (M+H $^+$).

35 **Ejemplo de referencia 7: Preparado usando el Método XII:**



5 **4-amino-2-((ciclobutil)metoxi)-8-[3'-(pirrolidin-1''-ilmetil)-bencil]-5,6,7,8-tetrahidropteridin-6-ona:** ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,63 (s, 1 H), 7,50 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,39 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 1,85-2,17 (m, 11H)-[sal HCl]. LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2$: 423,5 (M+H $^+$); Observado: 423,2 (M+H $^+$).

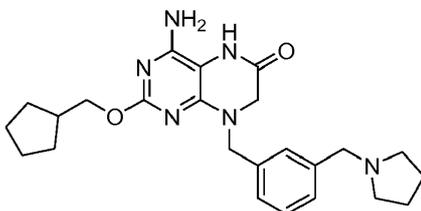
Compuesto O: Preparado usando el Método X:



10 **Na-[4-amino-2-((ciclopentil)metoxi)-5-nitropirimidin-6-il], Na-[3'-(pirrolidin-1''-ilmetil)-bencil]-glicinato de metilo:** ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,21-7,31 (m, 4H), 4,76 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,06 (d, J = 7 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,51 (m, 4H), 2,26 (m, 1 H), 1,79 (m, 4H), 1,58 (m, 4H), 1,29 (m, 4H). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_5$: 499,6 (M+H $^+$); Observado: 499,2 (M+H $^+$).

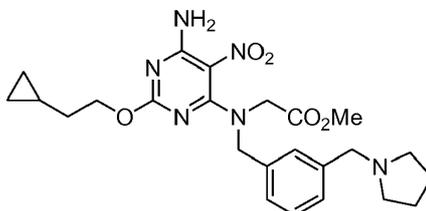
15

Ejemplo de referencia 8: Preparado usando el Método XII:



20 **4-amino-2-((ciclopentil)metoxi)-8-[3'-(pirrolidin-1''-ilmetil)-bencil]-5,6,7,8-tetrahidropteridin-6-ona:** ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,65 (s, 1 H), 7,50 (m, 3H), 4,95 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,31 (d, J = 7 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,33 (m, 1 H), 2,17 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,33 (m, 2H) - [sal HCl]. LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 437,6 (M+H $^+$); Observado: 437,2 (M+H $^+$).

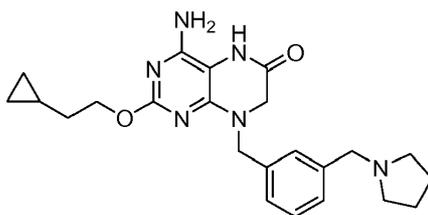
25 **Compuesto P: Preparado usando el Método X:**



30 **Na-[4-amino-2-((ciclopropil)etoxi)-5-nitropirimidin-6-il], Na-[3'-(pirrolidin-1''-ilmetil)-bencil]-glicinato de metilo:** ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,21-7,31 (m, 4H), 4,76 (s, 2H), 4,26 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,50 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,56 (c, 2 H, 7 Hz), 0,76 (m, 1 H), 0,44 (m, 2H), 0,08 (m, 2H). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_5$: 485,6 (M+H $^+$); Observado: 485,2 (M+H $^+$).

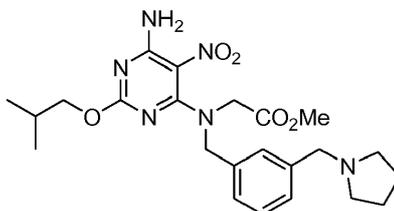
Ejemplo de referencia 9: Preparado usando el Método XII:

35



5 **4-amino-2-((cyclopropil)etoxi)-8-[3'-(pirrolidin-1"-ilmetil)-bencil]-5,6,7,8-tetrahidropteridin-6-ona:** ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,67 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 4,95 (s, 2H), 4,50 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,63 (c, $J = 7$ Hz, 2H), 0,80 (m, 1 H), 0,44 (m, 2H), 0,05 (m, 2H) - [sal HCl]. LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2$: 423,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 423,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

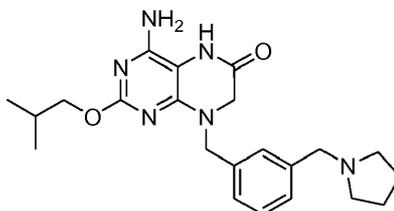
Compuesto Q: Preparado usando el Método X:



10 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,32-7,39 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,96 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,81 (m, 4H), 2,00 (m, 1 H), 1,92 (m, 4H), 0,95 (d, 6 H, $J = 7$ Hz). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_5$: 473,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 473,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15

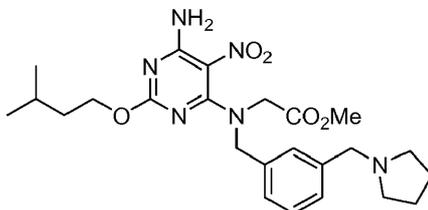
Ejemplo de referencia 10: Preparado usando el Método XII:



20 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,64 (s, 1 H), 7,49 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,20 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,04 (m, 3H), 0,97 (d, 6 H, $J = 6$ Hz) - [sal HCl]. LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2$: 411,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 411,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

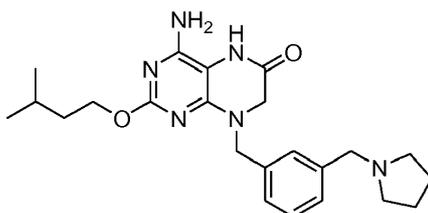
25 **Compuesto R: Preparado usando el Método X:**

25



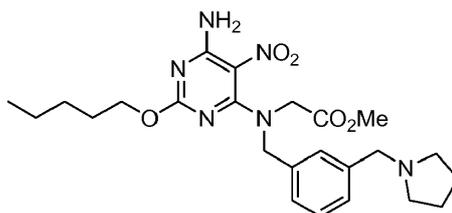
30 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,22-7,32 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,22 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,54 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,75 (m, 1 H), 1,56 (c, $J = 7$ Hz, 2H), 0,92 (d, 6 H, $J = 7$ Hz). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_5$: 487,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 487,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo de referencia 11: Preparado usando el Método XII:



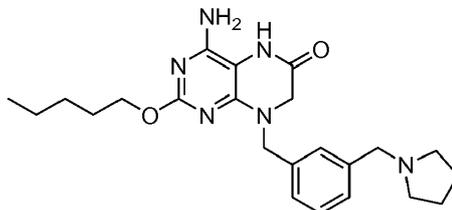
5 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,67 (s, 1 H), 7,49 (m, 3H), 4,95 (s, 2H), 4,46 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,72 (m, 1 H), 1,64 (c, J = 7 Hz, 2H), 0,91 (d, 6 H, J = 7 Hz) - [sal HCl]. LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 425,5 (M+H⁺); Observado: 425,3 (M+H⁺).

Compuesto S: Preparado usando el Método X:



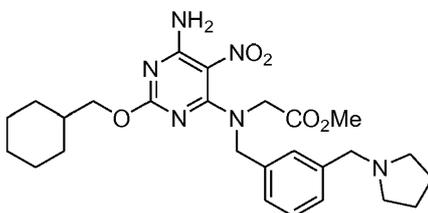
10 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,25-7,33 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,16-4,22 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 2,56 (m, 4H), 1,82 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 1,37 (m, 4H), 0,92 (t, J = 7 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_5$: 487,6 (M+H⁺); Observado: 487,2 (M+H⁺).

15 **Ejemplo de referencia 12: Preparado usando el Método XII:**



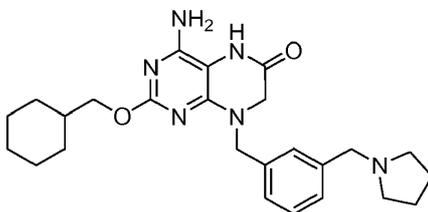
20 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,65 (s, 1 H), 7,50 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,40 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,36 (m, 4H), 0,91 (t, J = 7 Hz, 3H) - [sal HCl]. LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 425,5 (M+H⁺); Observado: 425,3 (M+H⁺).

Compuesto T: Preparado usando el Método X:



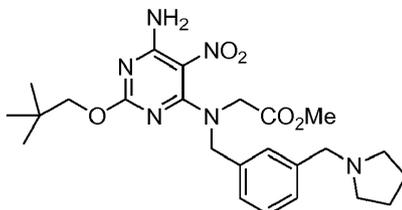
25 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,24-7,32 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,99 (d, J = 7 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 2,52 (m, 4H), 1,67-1,82 (m, 9H), 1,25 (m, 4H), 1,00 (m, 2H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_5$: 513,6 (M+H⁺); Observado: 513,2 (M+H⁺).

30 **Ejemplo de referencia 13: Preparado usando el Método XII:**



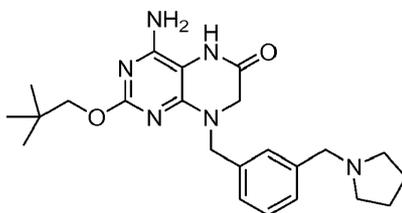
^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,65 (s, 1 H), 7,50 (m, 3H), 4,95 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,22 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,76 (m, 5H), 1,23 (m, 4H), 1,04 (m, 2H) - [sal HCl]. LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_2$: 451,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 451,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 **Compuesto U: Preparado usando el Método X:**



10 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,27-7,34 (m, 4H), 4,76 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 2,54 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 0,97 (s, 9H). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_5$: 487,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 487,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

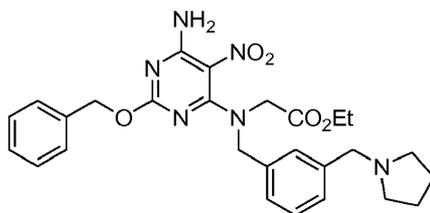
Ejemplo de referencia 14: Preparado usando el Método XII:



15 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,65 (s, 1 H), 7,50 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,00 (s, 9H) - [sal HCl]. LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 425,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 425,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20

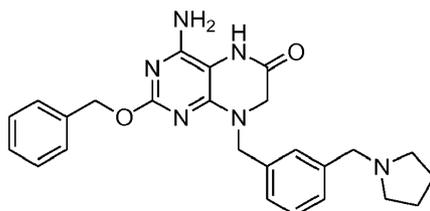
Compuesto V: Preparado usando el Método X:



25 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): [todas las resonancias fueron más bien anchas] δ 7,33 (9H), 5,26 (2H), 4,78 (2H), 4,17 (4H), 3,94 (2H), 2,86 (4H), 1,90 (4H), 1,23 (3H). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_5$: 521,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 521,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

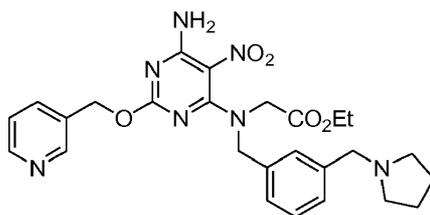
Ejemplo de referencia 15: Preparado usando el Método XII:

30



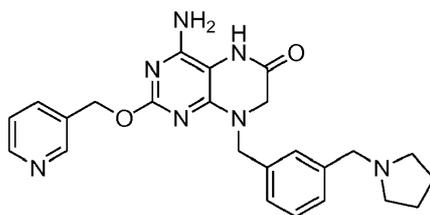
35 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,31-7,59 (m, 9H), 5,46 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,00 (m, 2H) - [sal HCl]. LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_2$: 445,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 445,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Compuesto W: Preparado usando el Método X:



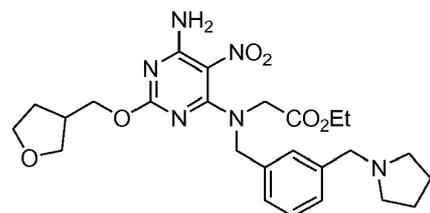
5 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): [todas las resonancias fueron más bien anchas] δ 8,54 (2H), 7,87 (1 H), 7,43 (1H), 7,27 (4H), 5,33 (2H), 4,77 (2H), 4,15 (4H), 3,64 (2H), 2,54 (4H), 1,79 (4H), 1,23 (3H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_5$: 522,6 (M+H⁺); Observado: 522,2 (M+H⁺).

Ejemplo de referencia 16: Preparado usando el Método XII:



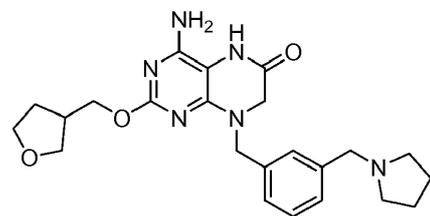
10 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): [todas las resonancias fueron más bien anchas] δ 9,04 (1 H), 8,78 (2H), 8,06 (1H), 7,62 (1H), 7,48 (3H), 5,77 (2H), 4,91 (2H), 4,38 (2H), 4,12 (2H), 3,45 (2H), 3,16 (2H), 2,14 (2H), 2,01 (2H) - [sal HCl]. LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_2$: 446,5 (M+H⁺); Observado: 446,2 (M+H⁺).

15 **Compuesto X: Preparado usando el Método X:**



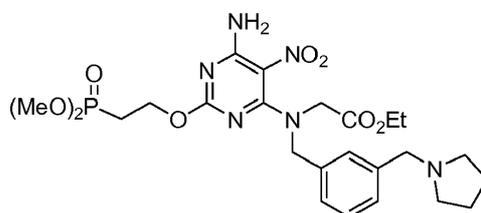
20 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,35 (s, 1 H), 7,29 (m, 3H), 4,77 (s, 2H), 4,16 (m, 6H), 3,81 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,65 (m, 5H), 2,04 (m, 1 H), 1,84 (m, 4H), 1,65 (m, 1 H), 1,24 (m, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_6$: 515,6 (M+H⁺); Observado: 515,2 (M+H⁺).

Ejemplo de referencia 17: Preparado usando el Método XII:



25 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,68 (s, 1 H), 7,48 (s, 3H), 4,92 (s, 2H), 4,39 (m, 4H), 4,15 (s, 2H), 3,63-3,82 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,01-2,14 (m, 5H), 1,68 (m, 1H) - [sal HCl]. LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_3$: 439,5 (M+H⁺); Observado: 439,3 (M+H⁺).

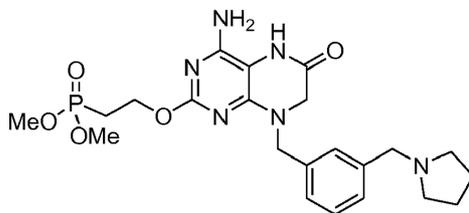
30 **Compuesto Y: Preparado usando el Método X:**



^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,37 (s, 1 H), 7,31 (m, 3H), 4,79 (s, 2H), 4,44 (m, 2H), 4,18 (m, 4H), 3,83 (s, 2H), 3,75 (m, 3H), 3,35 (m, 3H), 2,74 (m, 4H), 2,31 (m, 2H), 1,88 (m, 4H), 1,26 (m, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_8\text{P}$: 567,5 (M+H⁺); Observado: 567,2 (M+H⁺).

5

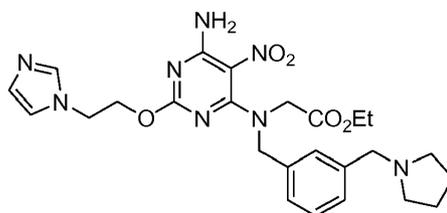
Ejemplo de referencia 18: Preparado usando el Método XII:



10 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,69 (s, 1 H), 7,49 (s, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,66 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,71 (d, 6 H, J = 11 Hz), 3,48 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,03 (m, 2H) - [sal HCl]. LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_5\text{P}$: 491,5 (M+H⁺); Observado: 491,2 (M+H⁺).

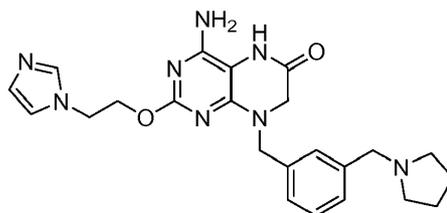
Compuesto Z: Preparado usando el Método X:

15



20 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,66 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,27 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 6,96 (s, 1 H), 4,77 (s, 2H), 4,47 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,18 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 2,61 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,24 (m, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_8\text{O}_5$: 525,6 (M+H⁺); Observado: 525,2 (M+H⁺).

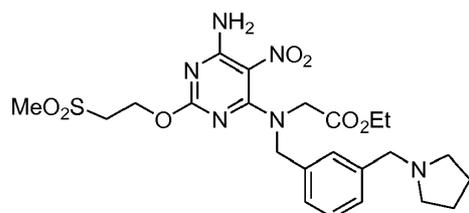
Ejemplo de referencia 19: Preparado usando el Método XII:



25

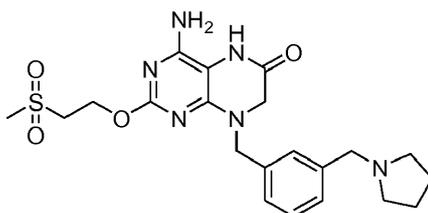
^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 9,17 (s, ancho, 1H), 7,63-7,80 (m, 3H), 7,49 (m, 3H), 4,93 (s, 2H), 4,73 (s, ancho, 2H), 4,39 (m, ancho, 4H), 4,15 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,02 (m, 2H) - [sal HCl]. LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_2$: 449,5 (M+H⁺); Observado: 449,2 (M+H⁺).

30 **Compuesto AA: Preparado usando el Método X:**



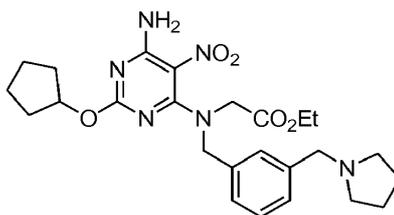
35 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,40-7,47 (m, 4H), 4,81 (s, ancho, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,19 (m, ancho, 6H), 3,50 (s, ancho, 2H), 3,12 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 2,01 (m, 4H), 1,26 (m, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}$: 537,6 (M+H⁺); Observado: 537,2 (M+H⁺).

Ejemplo de referencia 20: Preparado usando el Método XII:



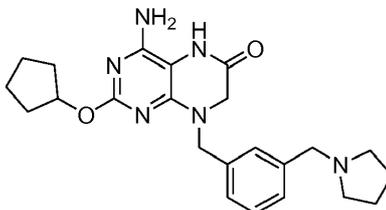
5 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,74 (s, 1 H), 7,48 (s, 3H), 4,94 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,39 (s, 3H), 4,17 (s, 2H), 3,61 (m, ancho, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 2,01 (m, 2H) - [sal HCl]. LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$: 461,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 461,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Compuesto AB: Preparado usando el Método X:



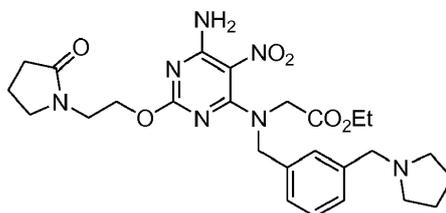
10 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,23-7,34 (m, 4H), 5,20 (m, 1 H), 4,77 (s, 2H), 4,19 (c, J = 7 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,58 (m, 4H), 1,73-1,87 (m, 10H), 1,60 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_5$: 499,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 499,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15 **Ejemplo de referencia 21: Preparado usando el Método XII:**



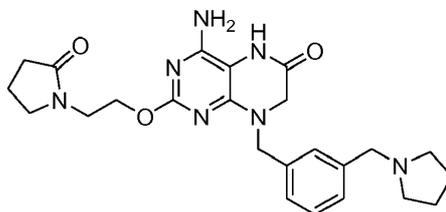
20 ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,60 (s, 1 H), 7,47 (m, 3H), 5,40 (m, 1 H), 4,93 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,00 (m, 3H), 1,86 (m, 4H), 1,62-1,75 (m, 3H) - [sal HCl]. LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2$: 423,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 423,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Compuesto AC: Preparado usando el Método X:



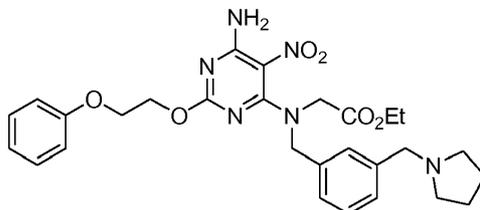
25 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,40 (s, 2H), 7,33 (m, 3H), 4,79 (s, 2H), 4,36 (t, J = 5 Hz, 2H), 4,21 (m, 4H), 3,89 (s, 2H), 3,54 (m, 4H), 2,81 (m, 4H), 2,36 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,26 (t, J = 7 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_6$: 542,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 542,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

30 **Ejemplo de referencia 22: Preparado usando el Método XII:**



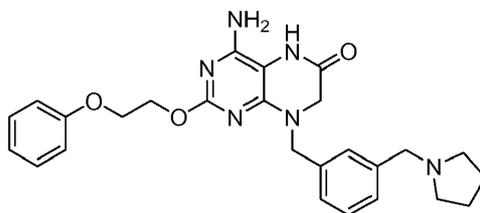
¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,64 (s, 1 H), 7,47 (s, 3H), 4,94 (s, 2H), 4,55 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,54 (t, 2 H, J = 5 Hz), 3,45 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,37 (t, J = 6 Hz, 2H) 2,13 (m, 2H), 2,02 (m, 4H) - [sal HCl]. LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₄H₃₁N₇O₃: 466,6 (M+H⁺); Observado: 466,1 (M+H⁺).

5 **Compuesto AD: Preparado usando el Método X:**



10 ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,47 (s, 1 H), 7,37 (m, 3H), 7,27 (t, 2 H, J = 8 Hz), 6,92 (m, 3H), 4,80 (s, 2H), 4,54 (t, J = 5 Hz, 2H), 4,12-4,22 (m, 8H), 3,07 (m, 4H), 1,99 (m, 4H), 1,25 (t, J = 7 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₈H₃₅N₆O₆: 551,6 (M+H⁺); Observado: 551,2 (M+H⁺).

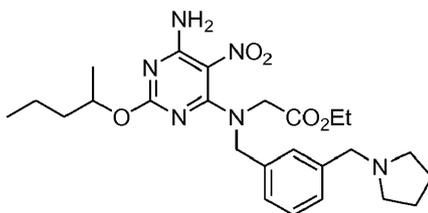
Ejemplo de referencia 23: Preparado usando el Método XII:



15 ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,63 (s, 1 H), 7,46 (s, 3H), 7,24 (t, 2 H, J = 6 Hz), 6,92 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 6 Hz, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,76 (s, ancho, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,26 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,98 (m, 2H) - [sal HCl]. LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₆H₃₀N₆O₃: 475,6 (M+H⁺); Observado: 475,2 (M+H⁺).

20

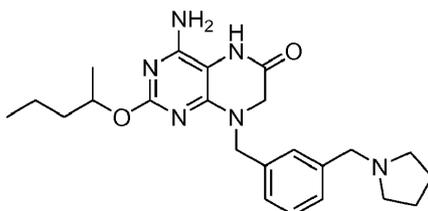
Compuesto AE: Preparado usando el Método X:



25 ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,26-7,37 (m, 4H), 4,99 (m, 1 H), 4,78 (s, 2H), 4,20 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,85 (m, 4H), 1,50-1,62 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,25 (m, 6H), 0,90 (t, J = 7 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₅H₃₇N₆O₅: 501,6 (M+H⁺); Observado: 501,2 (M+H⁺).

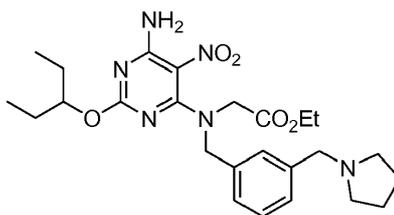
Ejemplo de referencia 24: Preparado usando el Método XII:

30



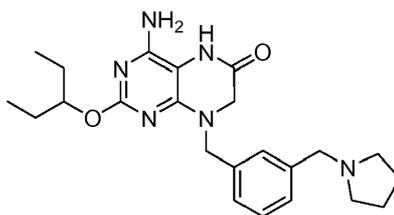
35 ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,64 (s, 1 H), 7,49 (m, 3H), 5,16 (m, 1 H), 4,94 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,55-1,72 (m, 2H), 1,32 (m, 5H), 0,87 (t, J = 7 Hz, 3H) - [sal HCl]. LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₃H₃₃N₆O₂: 425,5 (M+H⁺); Observado: 425,2 (M+H⁺).

Compuesto AF: Preparado usando el Método X:



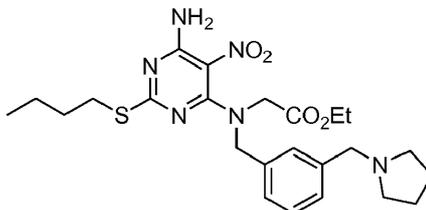
5 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,29-7,37 (m, 4H), 4,83 (m, 1 H), 4,78 (s, 2H), 4,19 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 2,67 (m, 4H), 1,85 (m, 4H), 1,62 (m, 4H), 1,27 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 0,88 (t, 6 H, $J = 7$ Hz). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_5$: 501,6 (M+H⁺); Observado: 501,2 (M+H⁺).

Ejemplo de referencia 25: Preparado usando el Método XII:



10 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,60 (s, ancho, 1 H), 7,49 (m, 3H), 4,94 (s, 2H), 4,39 (s, ancho, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,70 (m, 4H), 0,89 (m, ancho, 6H) - [sal HCl]. LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 425,5 (M+H⁺); Observado: 425,2 (M+H⁺).

15 **Compuesto AG: Preparado usando el Método X (variación apreciada):**

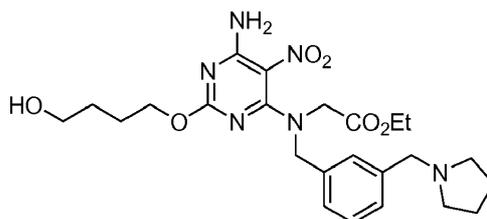


20 La reacción se realizó en CH_2Cl_2 sin TFA a 40 °C en un vial cerrado herméticamente. ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,20-7,32 (m, 4H), 4,78 (s, 2H), 4,20 (c, $J = 7$ Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,96 (t, 2 H, $J = 7$ Hz), 2,54 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,26 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 0,90 (t, $J = 7$ Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$: 503,6 (M+H⁺); Observado: 503,2 (M+H⁺).

Ejemplo de referencia 26: Preparado usando el Método XII:

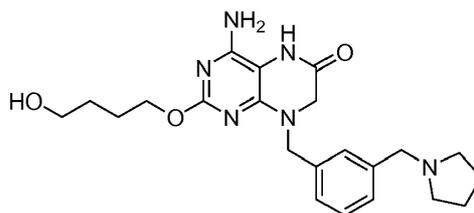
25 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,61 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 5,01 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,16 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 0,78 (t, $J = 7$ Hz, 3H) - [sal HCl]. LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{OS}$: 427,6 (M+H⁺); Observado: 427,2 (M+H⁺).

Compuesto AH: Preparado usando el Método X:



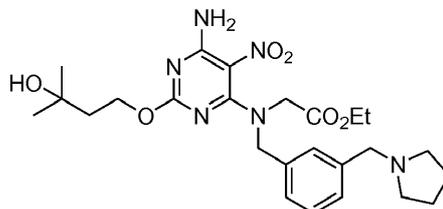
5 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,29-7,38 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,16-4,25 (m, 6H), 3,77 (s, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,85 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,26 (t, $J = 7$ Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_6$: 503,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 503,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo de referencia 27: Preparado usando el Método XII:



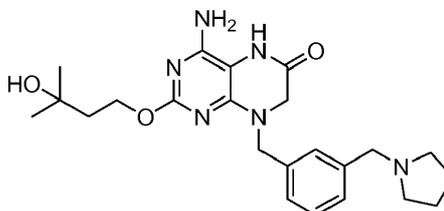
10 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,45-7,60 (m, ancho, 4H), 4,96 (s, ancho, 2H), 4,44 (m, ancho, 2H), 4,19 (s, ancho, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,31 (s, ancho, 2H), 3,18 (m, ancho, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,58 (m, 2H) - [sal HCl]. LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_3$: 427,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 427,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15 **Compuesto AI: Preparado usando el Método X:**



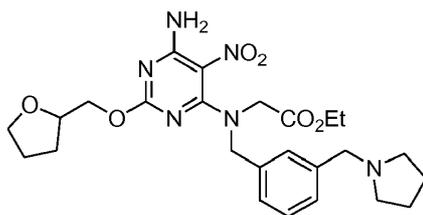
20 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,27-7,34 (m, 4H), 4,78 (s, 2H), 4,35 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,20 (c, $J = 7$ Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,59 (m, 4H), 1,82-1,89 (m, 6H), 1,26 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,22 (s, 6H). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_6$: 517,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 517,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo de referencia 28: Preparado usando el Método XII:



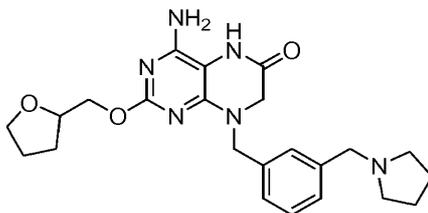
25 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,47-7,64 (m, ancho, 4H), 4,94 (s, ancho, 2H), 4,57 (m, ancho, 2H), 4,41 (m, 2H), 4,19 (s, ancho, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,19 (s, 6H) - [sal HCl].
 30 LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_3$: 441,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 441,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Compuesto AJ: Preparado usando el Método X:



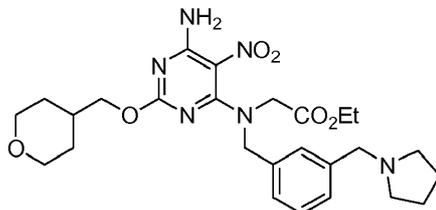
5 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,26-7,36 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,13-4,23 (m, 5H), 3,73-3,95 (m, 4H), 3,51 (m, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,81-2,02 (m, 6H), 1,64 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7$ Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_6$: 515,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 515,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo de referencia 29: Preparado usando el Método XII:



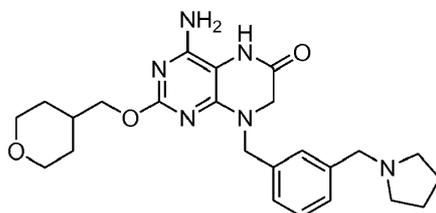
10 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,66 (s, 1 H), 7,49 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,37-4,47 (m, 4H), 4,18 (m, 1 H), 4,16 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,70 (m, 2H) - [sal HCl]. LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_3$: 439,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 439,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15 **Compuesto AK: Preparado usando el Método X:**



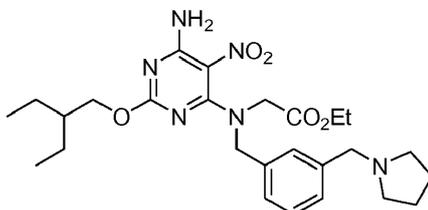
20 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,24-7,34 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,19 (c, $J = 7$ Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,05 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,61 (m, 4H), 1,95 (m, 1 H), 1,83 (m, 4H), 1,65 (m, 2H), 1,24-1,36 (m, 5H). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_6$: 529,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 529,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo de referencia 30: Preparado usando el Método XII:



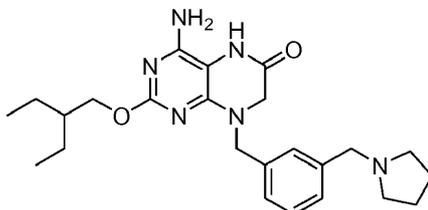
25 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,67 (s, 1 H), 7,49 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,40 (s, ancho, 2H), 4,29 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,98-2,07 (m, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,34 (m, 2H) - [sal HCl]. LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_3$: 453,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 453,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

30 **Compuesto AL: Preparado usando el Método X:**



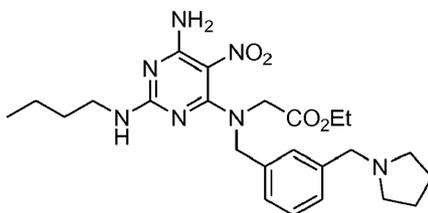
^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,23-7,33 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,19 (c, 2 H, $J = 7$ Hz), 4,16 (s, 2H), 4,11 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,56 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,58 (m, 1 H), 1,41 (m, 4H), 1,28 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 0,90 (t, $J = 7$ Hz, 6H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_5$: 515,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 515,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 **Ejemplo de referencia 31: Preparado usando el Método XII:**



10 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,66 (s, 1 H), 7,49 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,34-4,39 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,63 (m, 1 H), 1,42 (m, 4H), 0,90 (t, $J = 7$ Hz, 6H) - [sal HCl]. LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_2$: 439,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 439,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

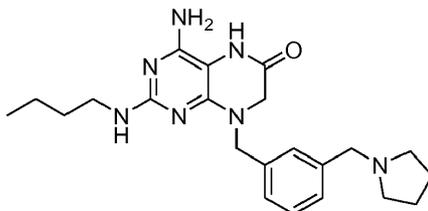
Compuesto AM: Preparado usando el Método XIII:



15 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,34-7,20 (m, 4H), 4,74 (s, 2H), 4,17 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,05-3,98 (m, ancho, 2 líneas, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,23 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,54 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,56-1,34 (m, 4H), 1,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_4$: 486,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 486,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), 243,7 (($\text{M}+2\text{H}^+$)/2).

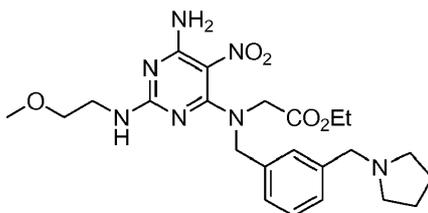
20

Ejemplo de referencia 32: Preparado usando el Método XIV:



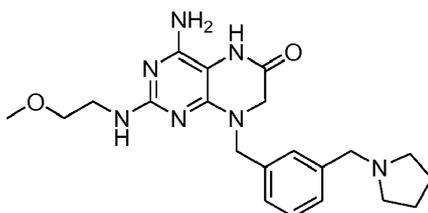
25 ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,56 (s, 1 H), 7,46 (m, 3H), 4,90 (s, 1 H), 4,37 (s, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,46 (m, 2H), 3,32 (s, 1 H) 3,29 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 7$ Hz, 3H) - [sal HCl]. LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}$: 410,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 410,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

30 **Compuesto AN: Preparado usando el Método XIII:**



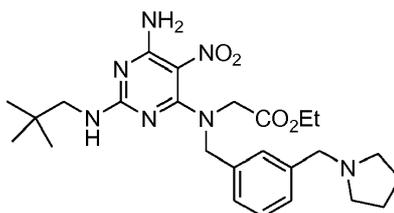
35 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,34-7,19 (m, 4H), 4,73 (s, 2H), 4,17 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,10-3,95 (m, ancho, 2 líneas, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,52 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_5$: 488,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 488,0 ($\text{M}+\text{H}^+$), 244,6 (($\text{M}+2\text{H}^+$)/2).

Ejemplo de referencia 33: Preparado usando el Método XIV:



5 ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,57 (s, 1 H), 7,46 (m, 3H), 4,90 (s, 1 H), 4,37 (s, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,48 (m, 4H), 3,32 (s, 1 H), 3,30 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,00 (m, 2H)-[sal HCl]. LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_2$: 412,5 (M+H⁺); Observado: 412,2 (M+H⁺).

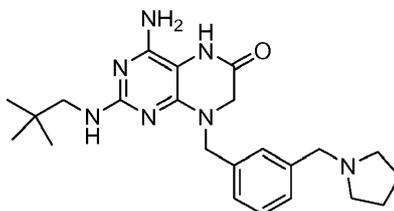
Compuesto AO: Preparado usando el Método XIII:



10 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,34-7,19 (m, 4H), 4,73 (s, 2H), 4,17 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,15-3,96 (m, ancho, 2 líneas, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,41-3,16 (m, ancho, 2 líneas, 2H), 2,53 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,96-0,62 (m, 2 líneas, ancho, 9H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{O}_4$: 500,3 (M+H⁺); Observado: 500,1 (M+H⁺), 250,7 ((M+2H⁺)/2).

15

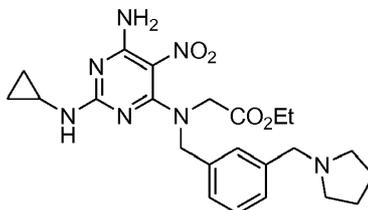
Ejemplo de referencia 34: Preparado usando el Método XIV:



20 ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,56 (s, 1 H), 7,46 (m, 3H), 4,90 (s, 1 H), 4,36 (s, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,43 (m, 2H), 3,32 (s, 1 H), 3,17 (m, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 0,87 (s, 9H) - [sal HCl]. LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}$: 424,6 (M+H⁺); Observado: 424,3 (M+H⁺).

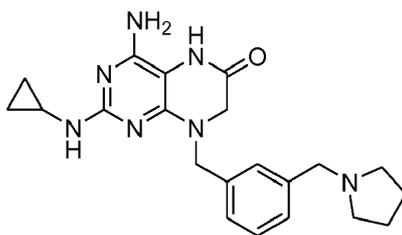
Compuesto AP: Preparado usando el Método XIII:

25



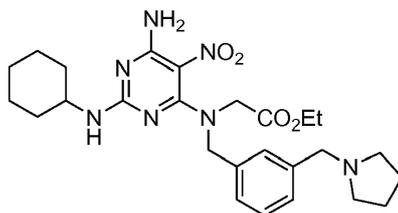
30 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,36-7,20 (m, 4H), 4,75 (s, 2H), 4,17 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,07 (s ap., ancho, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,67 (m, 1 H), 2,53 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,67 (m, 2H), 0,48 (m, 2H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_4$: 470,3 (M+H⁺); Observado: 470,0 (M+H⁺), 235,6 ((M+2H⁺)/2).

Ejemplo de referencia 35: Preparado usando el Método XIV:



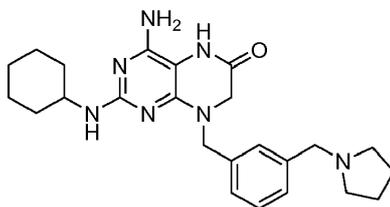
5 ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,60 (s, 1 H), 7,46 (s, 3H), 4,89 (s, 1 H), 4,37 (s, 1 H), 4,06 (s, 1 H), 3,46 (m, 2H), 3,29 (s, 1 H), 3,16 (m, 2H), 2,63 (m, 1 H), 2,14 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 0,64 (m, 2H) - [sal HCl]. LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}$: 394,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 394,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Compuesto AQ: Preparado usando el Método XIII:



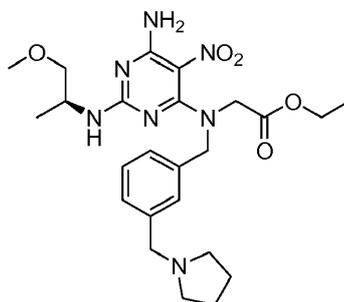
10 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,34-7,20 (m, 4H), 4,73 (s, 2H), 4,17 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,18-3,95 (m, ancho, 2 líneas, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,51 (m, 5H), 1,83-1,53 (m, 6H), 1,79 (m, 4H), 1,39-1,09 (m, 7H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{O}_4$: 512,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 512,1 ($\text{M}+\text{H}^+$), 256,7 ($(\text{M}+2\text{H}^+)/2$).

15 **Ejemplo de referencia 36: Preparado usando el Método XIV:**



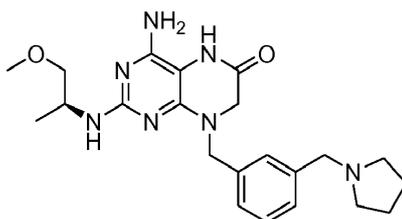
20 ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,55 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 4,87 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,10 (s, 1 H), 3,64 (m, 1 H), 3,44 (m, 2H), 3,32 (s, 1 H), 3,15 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,25 (m, 6H) - [sal HCl]. LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}$: 436,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 436,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Compuesto AR: Preparado usando el Método XIII:



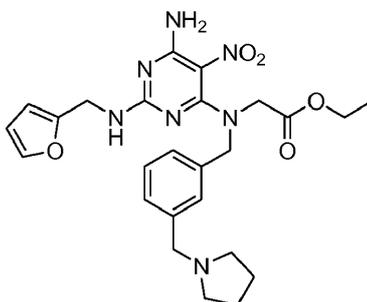
25 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,38-7,21 (m, 4H), 4,73 (s, 2H), 4,17 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,14-3,96 (m, ancho, 2 líneas, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,40-3,25 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,55 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,09 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_5$: 502,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 502,1 ($\text{M}+\text{H}^+$), 251,6 ($(\text{M}+2\text{H}^+)/2$).

30 **Ejemplo de referencia 37: Preparado usando el Método XIV:**



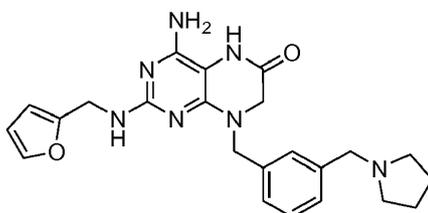
5 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,55-7,40 (m, 4H), 4,91 (s, 1 H), 4,37 (s, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,47 (m, 2H), 3,42-3,29 (m 1 H), 3,37 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 3,32 (s, 1 H), 3,31 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 2,15 (m 2H), 2,01 (m, 2H), 1,16 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H) - [sal HCl]. LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2$: 426,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 426,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), 213,6 ($(\text{M}+2\text{H}^+)/2$).

Compuesto AS: Preparado usando el Método XIII:



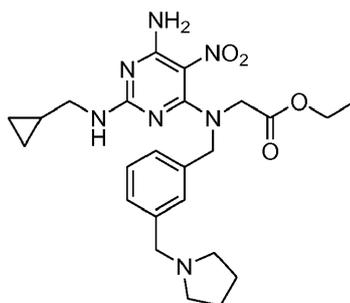
10 ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,60-7,36 (m, 4H), 6,49 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 6,44 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,40-6,26 (m, 1H), 4,80-4,73 (m, ancho, 2 líneas, 2H), 4,60-4,35 (m, 2H), 4,17 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,16-4,08 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 1,98 (m, 4H), 1,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_5$: 510,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 510,1 ($\text{M}+\text{H}^+$), 255,6 ($(\text{M}+2\text{H}^+)/2$).

Ejemplo de referencia 38: Preparado usando el Método XIV:

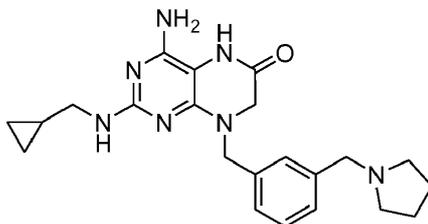


20 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,60-7,40 (m, 4H), 6,40 (m, 1 H), 6,26 (d ap., $J = 2,2$ Hz, 1 H), 6,15 (d ap., $J = 2,8$ Hz, 1 H), 4,91 (s, 1 H), 4,49 (s, 1 H), 4,36 (s, 1 H), 4,34 (s, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,56 (m, 2H), 3,32 (s, 1 H), 3,15 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,98 (m, 2H) - [sal HCl]. LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_2$: 434,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 434,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), 217,5 ($(\text{M}+2\text{H}^+)/2$).

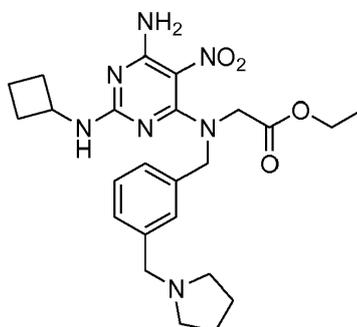
25 **Compuesto AT: Preparado usando el Método XIII:**



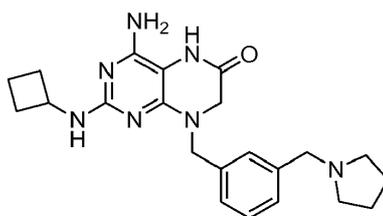
30 ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,36-7,19 (m, 4H), 4,71 (s, 2H), 4,17 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,06-3,85 (m, ancho, 2 líneas, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,20-3,00 (m, 2H), 2,51 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 0,90 (m, 1 H), 0,40 (m, 2H), 0,13 (m, 2H). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_4$: 484,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 484,1 ($\text{M}+\text{H}^+$), 242,7 ($(\text{M}+2\text{H}^+)/2$).

Ejemplo de referencia 39: Preparado usando el Método XIV:

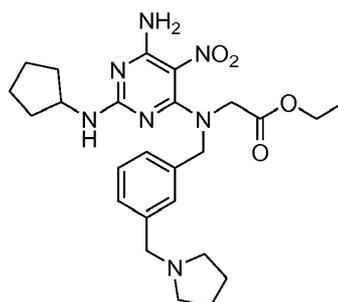
- 5 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,54-7,44 (m, 4H), 4,91 (s, 1 H), 4,37 (s, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,45 (m, 2H), 3,33 (s, 1H), 3,18 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,06-0,97 (m, 1 H), 0,48 (d ap., $J = 7,6$ Hz, 2H), 0,19 (d ap., $J = 5,5$ Hz, 2H) - [sal HCl]. LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}$: 408,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 408,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), 204,7 ($(\text{M}+2\text{H}^+)/2$).

10 Compuesto AU: Preparado usando el Método XIII:

- 15 ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,34-7,19 (m, 4H), 4,71 (s, 2H), 4,17 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,15-3,99 (m, ancho, 2 líneas, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,50 (quintuplete, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 2,53 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,64 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,23 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_4$: 484,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 484,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), 242,7 ($(\text{M}+2\text{H}^+)/2$).

20 Ejemplo de referencia 40: Preparado usando el Método XIV:

- 25 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,50-7,40 (m, 4H), 4,80 (s, 1 H), 4,34 (s, 1 H), 4,22 (quintuplete, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,04 (s, 1 H), 3,44 (m, 2H), 3,30 (s, 1 H), 3,14 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,03-1,88 (m, 4H), 1,68 (quintuplete, $J = 8,9$ Hz, 2H) - [sal HCl]. LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}$: 408,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 408,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), 204,7 ($(\text{M}+2\text{H}^+)/2$).

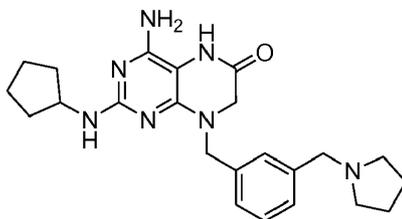
Compuesto AV: Preparado usando el Método XIII:

30

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,34-7,19 (m, 4H), 4,71 (s, 2H), 4,20 (quintuplete, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,17 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,15-3,96 (m, ancho, 2 líneas, 2H), 3,75-3,62 (m, ancho, 2 líneas, 2H), 2,53 (m, 4H), 1,98-1,58 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,24 (m, 4H), 1,23 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_4$: 498,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 498,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), 249,8 ($(\text{M}+2\text{H}^+)/2$).

5

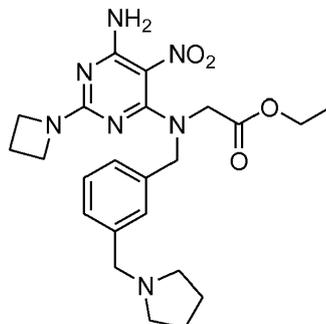
Ejemplo de referencia 41: Preparado usando el Método XIV:



10 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,51-7,40 (m, 4H), 4,92 (s, 1 H), 4,37 (s, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,48 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,08-1,86 (m, 4H), 1,79-1,63 (m, 2H), 1,63-1,45 (m, 4H) - [sal HCl]. LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}$: 422,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 422,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), 211,7 ($(\text{M}+2\text{H}^+)/2$).

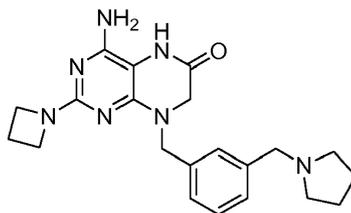
Compuesto AW: Preparado usando el Método XIII:

15



20 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,40-7,20 (m, 4H), 4,76-4,71 (m, ancho, 2 líneas, 2H), 4,20-3,96 (m, 4H), 4,18 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,73-3,65 (m, ancho, 2 líneas, 2H), 2,57 (m, 4H), 2,30 (quintuplete, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,81 (m, 4H), 1,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_4$: 470,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 470,1 ($\text{M}+\text{H}^+$), 235,6 ($(\text{M}+2\text{H}^+)/2$).

Ejemplo de referencia 42: Preparado usando el Método XIV:

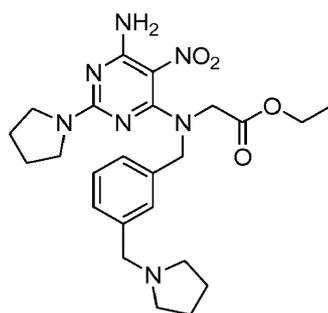


25

^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,50-7,40 (m, 4H), 4,94 (s, 0,5H), 4,37 (s, 1 H), 4,21 (t ap., $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,09 (s, 0,5H), 4,05 (s, 1 H), 3,60-3,48 (m, 3H), 3,32 (s, 1 H), 3,20 (m, 2H), 2,45 (m, 1 H), 2,17 (m, 2H), 1,98 (m, 2H) - [sal HCl]. LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}$: 394,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 394,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), 197,7 ($(\text{M}+2\text{H}^+)/2$).

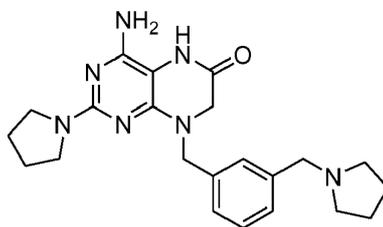
30

Compuesto AX: Preparado usando el Método XIII:



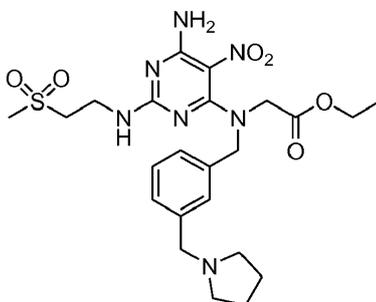
5 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,36-7,19 (m, 4H), 4,72 (s, 2H), 4,17 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,55-3,48 (m, 2H), 3,48-3,40 (m, 2H), 2,52 (m, 4H), 1,91 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_4$: 484,3 (M+H⁺); Observado: 484,1 (M+H⁺), 242,7 ((M+2H⁺)/2).

Ejemplo de referencia 43: Preparado usando el Método XIV:



10 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,58-7,43 (m, 4H), 4,99 (s, 0,5H), 4,89 (s, 0,5H), 4,35 (s, 1 H), 4,05 (s, 1 H), 3,62-3,45 (m, 4H), 3,44 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,31 (s, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,15-1,80 (m, 6H) - [sal HCl]. LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}$: 408,3 (M+H⁺); Observado: 408,2 (M+H⁺), 204,7 ((M+2H⁺)/2).

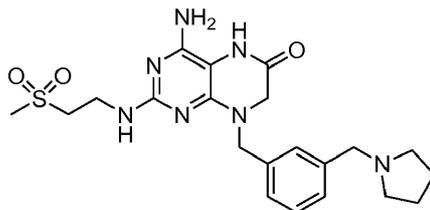
15 **Compuesto AY: Preparado usando el Método XIII:**



20 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,36-7,19 (m, 4H), 4,80-4,70 (m, ancho, 2 líneas, 2H), 4,17 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,14-3,95 (m, ancho, 2 líneas, 2H), 3,80-3,60 (m, 2H), 3,62 (s, ancho, 2H), 3,44-3,16 (m, 2H), 3,02-2,86 (m, ancho, 2 líneas, 3H), 2,53 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}$: 536,2 (M+H⁺); Observado: 536,1 (M+H⁺), 268,5 ((M+2H⁺)/2).

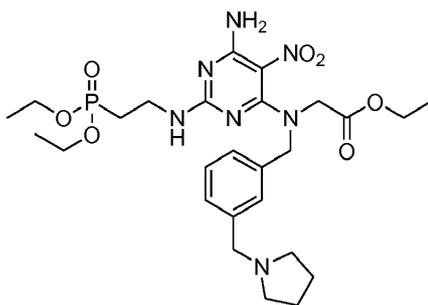
Ejemplo de referencia 44: Preparado usando el Método XIV:

25



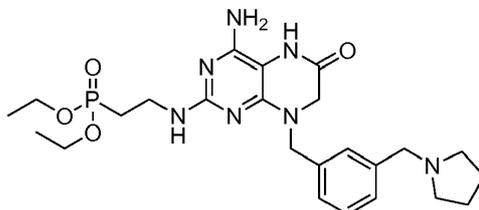
30 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,60-7,40 (m, 4H), 4,92 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,12 (s, 1 H), 3,81 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,40-3,26 (m, 2H), 3,32 (s, 1 H), 3,15 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,99 (m, 2H) - [sal HCl]. LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$: 460,2 (M+H⁺); Observado: 460,2 (M+H⁺), 230,7 ((M+2H⁺)/2).

Compuesto AZ: Preparado usando el Método XIII:



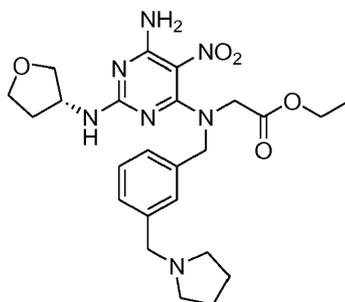
5 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,36-7,19 (m, 4H), 4,80-4,68 (m, ancho, 2 líneas, 2H), 4,17 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,05 (c, J = 7,0 Hz, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,52 (m, 4H), 2,20-1,93 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_7\text{O}_7\text{P}$: 594,3 (M+H⁺); Observado: 594,2 (M+H⁺), 297,6 ((M+2H⁺)/2).

Ejemplo de referencia 45: Preparado usando el Método XIV:



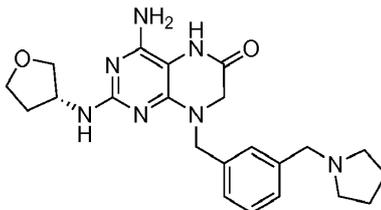
10 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,60-7,40 (m, 4H), 5,03 (s, 0,5H), 4,93 (s, 0,5H), 4,36 (s, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 4,07-3,92 (m, 4H), 3,62-3,50 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,32 (s, 1 H), 3,16 (m, 2H), 2,30-1,90 (m, 6H), 1,34-1,19 (m, 6H) - [sal HCl]. LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_4\text{P}$: 518,3 (M+H⁺); Observado: 518,2 (M+H⁺), 259,7 ((M+2H⁺)/2).

15 **Compuesto BA: Preparado usando el Método XIII:**



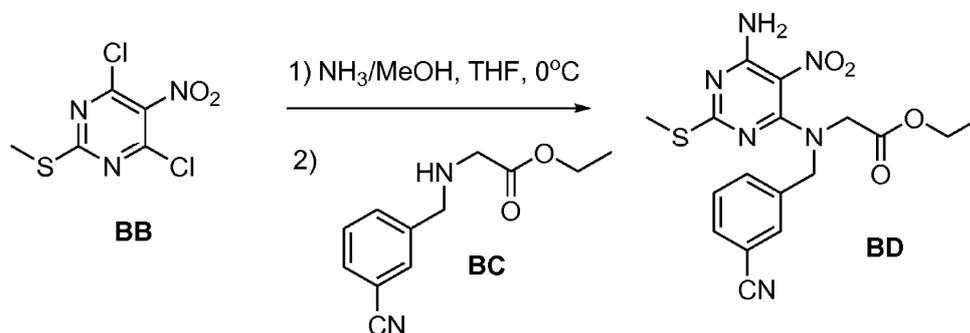
20 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,38-7,21 (m, 4H), 4,74 (s, 2H), 4,33 (m, 1 H), 4,17 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,08-3,96 (m, ancho, 2 líneas, 2H), 3,93-3,80 (m, 2H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,54-3,48 (m, 1 H), 2,53 (m, 4H), 2,22-2,06 (m, 1 H), 1,79 (m, 4H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_5$: 500,3 (M+H⁺); Observado: 500,1 (M+H⁺), 250,7 ((M+2H⁺)/2).

25 **Ejemplo de referencia 46: Preparado usando el Método XIV:**



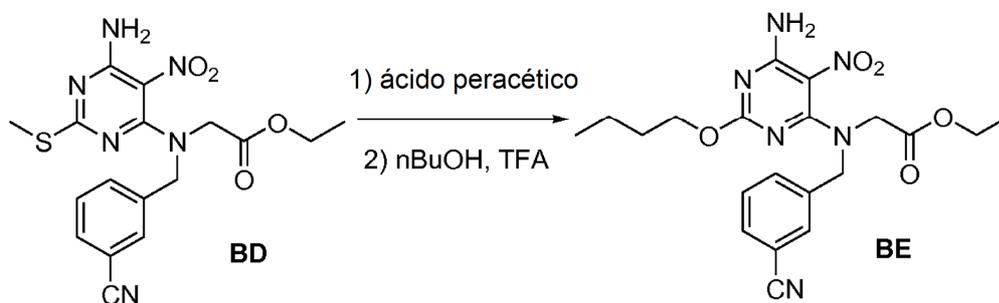
30 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,60-7,40 (m, 4H), 4,95 (s, 0,5H), 4,37 (s, 1,5H), 4,10 (s, 1,0H), 3,91 (c ap., J = 7,3 Hz, 1 H), 3,81-3,73 (m 2H), 3,65 (dd ap., J = 7,3 Hz, 2,2 Hz, 1 H), 3,46 (m, 2H), 3,33 (s, 1 H), 3,20-3,08 (m, 3H), 2,25-1,85 (m, 6H) - [sal HCl]. LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_2$: 424,2 (M+H⁺); Observado: 424,2 (M+H⁺), 212,7 ((M+2H⁺)/2).

Esquema 21



Método XVII: Se disolvió **BB** (2,4 g, 10 mmol) en THF anhidro (40 ml) y se agitó en una atmósfera de N_2 (g) en un baño de hielo. Se añadió gota a gota NH_3 7 N en una solución de MeOH (1,6 ml, 11 mmol) durante 5-10 minutos. La reacción se agitó durante 60 minutos. Se disolvió **BC** (2,2 g, 10 mmol) en THF anhidro (4 ml) y se añadió en porciones a la reacción durante 5-10 minutos. Se añadió en porciones DIPEA (1,7 ml, 10 mmol) durante 5-10 minutos. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución (ac.) saturada de NaHCO_3 (2 x) seguido de NaCl (ac.) saturado. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El producto resultante se disolvió de nuevo en una pequeña cantidad de EtOAc y se añadieron hexanos para dar un sólido, que se recogió y se secó a alto vacío para dar **BD** (3,7 g, 9,2 mmol). ^1H RMN: 300 MHz, (DMSO-d_6) δ : 8,05 (s, ancho, 2H), 7,78-7,52 (m, 4H), 4,73 (s, 2H), 4,17-4,08 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,17 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$: 403,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 403,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

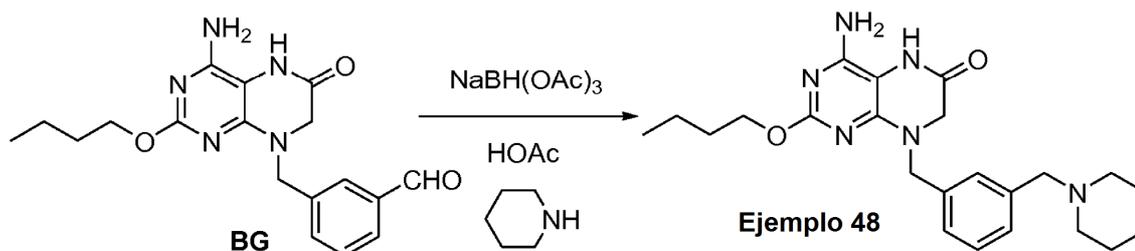
Esquema 22



Método XVIII: Se disolvió **BD** (1 g, 2,5 mmol) en acetonitrilo anhidro (25 ml) y se agitó en una atmósfera de N_2 (g) en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una solución al 32 % de ácido peracético (2,1 ml, 10 mmol) durante 10 minutos. Se agitó durante 2 horas. Se añadió una solución (ac.) saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se agitó durante 5-10 minutos. Se extrajo con EtOAc. Después, el extracto orgánico se lavó con NaCl (ac.) saturado, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. Se mezcló el producto resultante con $n\text{BuOH}$ (15 ml) y TFA (963 μl , 12,5 mmol) y después se agitó a 100°C durante 2-3 horas. Se concentró a presión reducida. Se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución (ac.) saturada de NaHCO_3 (2 x) seguido de NaCl (ac.) saturado. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó con una columna de gel de sílice Combiflash (EtOAc al 0-40 % en hexanos) para dar **BE** (830 mg, 1,95 mmol). ^1H RMN: 300 MHz, (CDCl_3) δ : 7,68-7,47 (m, 4H), 4,78 (s, 2H), 4,25-4,17 (m, 4H), 4,02 (s, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,29 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,94 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_5$: 429,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 429,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó con HPLC prep. para dar el **Ejemplo de referencia 47** (15 mg, 0,035 mmol). ¹H RMN: 300 MHz, (Metanol-d₄) δ: 7,72 (s, 1 H), 7,51 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,46 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,05-3,82 (m, 4H), 3,35-3,15 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₂H₃₀N₆O₃: 427,2 (M+H⁺); Observado: 427,1 (M+H⁺).

5

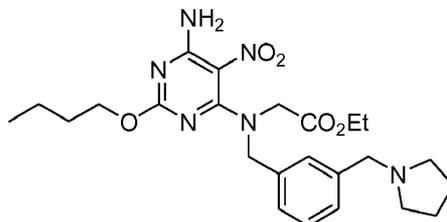
Esquema 26**Ejemplo de referencia 48**

Se mezcló **BG** (20 mg, 0,056 mmol) con acetonitrilo anhidro (5 ml). Se añadieron piperidina (55 μl, 0,56 mmol) y HOAc (16 μl, 0,28 mmol) y se agitó durante 15 minutos. Se añadió NaBH(OAc)₃ (59 mg, 0,28 mmol) y se agitó durante 3 horas. Se añadió más cantidad de piperidina (55 μl, 0,56 mmol) y NaBH(OAc)₃ (59 mg, 0,28 mmol) y se agitó durante 48 horas. Se añadieron MeOH y HCl 0,5 M (ac.). Se concentró a presión reducida. Se purificó con HPLC prep. para dar el **Ejemplo de referencia 48** (13,8 mg, 0,033 mmol). ¹H RMN: 300 MHz, (Metanol-d₄) δ: 7,51-7,45 (m, 4H), 4,82 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,18 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,14 (s, ancho, 4H), 1,82-1,67 (m, 8H), 1,44 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₃H₃₂N₆O₂: 425,3 (M+H⁺); Observado: 425,2 (M+H⁺).

10

15

Compuesto BH (compuesto de la invención): Preparado usando el Método X:

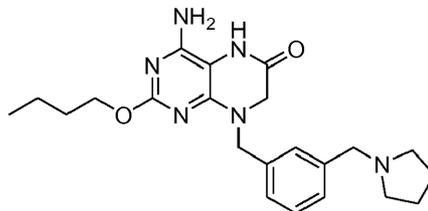


20

N_α-[4-amino-2-n-butoxi-5-nitropirimidin-6-il],N_α-[3'-(pirrolidin-1''-ilmetil)-bencil]-glicinato de etilo: ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,24-7,31 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,14-4,23 (m, 6H), 3,62 (m, 2H), 2,51 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,66 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 7 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₄H₃₅N₆O₅: 487,6 (M+H⁺); Observado: 487,2 (M+H⁺).

25

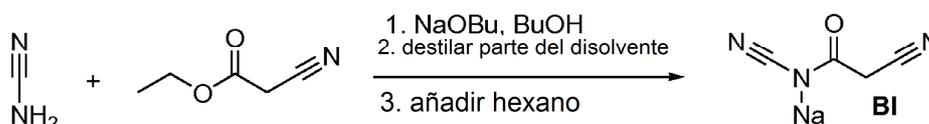
Ejemplo de referencia 49: Preparado usando el Método XII:



30

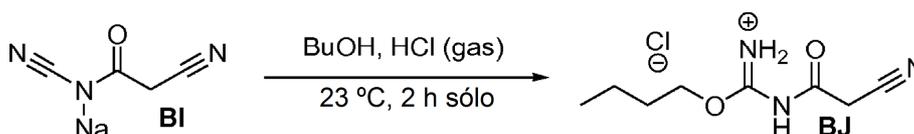
4-amino-2-n-butoxi-8-[3'-(pirrolidin-1''-ilmetil)-bencil]-5,6,7,8-tetrahydropteridin-6-ona: ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,65 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,44 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,02-2,17 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7 Hz, 3H) - [sal HCl]. LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₂H₃₁N₆O₂: 411,5 (M+H⁺); Observado: 411,3 (M+H⁺).

Esquema 27



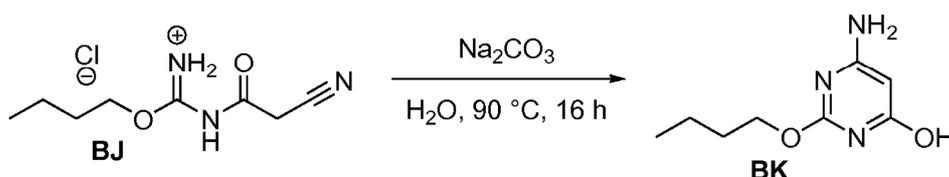
Método XXII: Cianoacetilcianamida, sal monosódica (Compuesto BI). En un matraz de fondo redondo de 1 boca de 3,0 l, una solución de cianamida (50,0 g, 1,19 mol), cianoacetato de etilo (126,4 ml, 1,19 mol), y n-BuOH anhidro (1,00 l ml) se trató con NaOBu/BuOH al 20 % p/p (571 ml, 1,19 mmol) a 23 °C. La reacción se agitó vigorosamente y se volvió turbia y espesa. Después de 12-16 h, la reacción se equipó con un cabezal de destilación. El brazo lateral del cabezal de destilación se equipó con un condensador de reflujo largo (circulación de agua). Al final del condensador, se fijó un adaptador de vacío Claisen y se condujo a un matraz receptor (f.r. de 2,0 l, enfriado en un baño de hielo). Todas las juntas de vidrio esmerilado se engrasaron y sujetaron. Se aplicó un vacío de 10 mmHg o menos al sistema a 23 °C (sucedió algunas pequeñas sacudidas. Se empleó una trampa de hielo seco/acetona en una trampa de dedos dewar para capturar los vapores no condensados). Una vez que las sacudidas se volvieron mínimas, la reacción se calentó externamente a 45-60 °C (baño de aceite o agua), y el disolvente (1,1 l) se retiró por destilación. El vacío se liberó, y mientras el sistema todavía estaba caliente, se añadieron hexanos (2,0 l). El sistema se dejó enfriar a 23 °C, y se observó un precipitado. La suspensión se filtró sobre fritas sinterizadas gruesas para capturar el sólido. La torta de filtro se lavó con hexanos mientras la succión estuvo apagada (2 x 250 ml; agitar cada vez la torta/hexanos, después volver a encender la succión). Después, la torta se secó en un horno de vacío a 40-45 °C durante una noche, proporcionando cianoacetilcianamida, sal monosódica (128,14 g, rendimiento del 82 %) en forma de un polvo ligeramente higroscópico de flujo libre. El polvo se puso inmediatamente en un tarro de vidrio y se almacenó en un desecador.

Esquema 28



Método XXIII: Cloruro de N-cianoacetil-butylisouronio (Compuesto BJ). Una suspensión de cianoacetilcianamida, sal monosódica BI (20,0 g, 153 mmol) en n-BuOH (300 ml) se trató con HCl (4,0 M en dioxano, 100 ml, 400 mmol). Durante la adición, la suspensión se volvió más coloidea y hubo una ligera exotermia a una temperatura interna de 35 °C, después la reacción cambió a una consistencia más espesa. Después de 2 h, se añadió (cuidadosamente) NaHCO_3 al 10 % p/v ac. (200 ml) (efervescencia) hasta que el pH de la fase ac. alcanzó 7,5. La capa orgánica se recogió, se secó (Na_2SO_4), se filtró sobre fritas sinterizadas y después se transfirió a un matraz de fondo redondo de 500 ml. La destilación de 330 ml de disolvente de la fase orgánica seca se consiguió usando el procedimiento anterior (etapa 1, presión -10 mmHg, 60 °C de temp. de baño). El residuo de tipo jarabe espeso contenía cloruro N-cianoacetil-butylisouronio en bruto, BJ, que es inestable y se usó inmediatamente en la siguiente reacción.

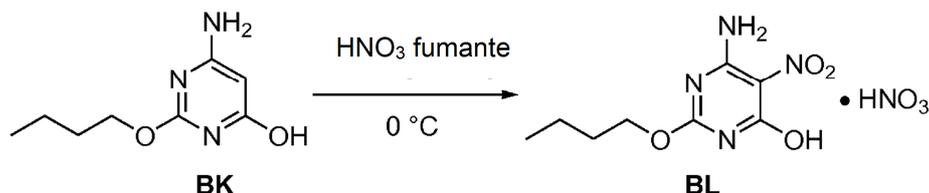
Esquema 29



Método XXIV: 4-Amino-2-butoxi-6-hidroxipirimidina (Compuesto BK). Una emulsión de todo el cloruro de N-cianoacetil-butylisouronio en bruto BJ (33,35 g, 153 mmol) en una mezcla de dioxano y n-BuOH (-70 ml) se trató con Na_2CO_3 al 10 % p/v ac. (200 ml) y se agitó vigorosamente a 90 °C durante 16 h. Después, la reacción se dejó enfriar a 23 °C durante la siguiente hora. Se formó un precipitado semicristalino de color blanco. Después, el sistema se enfrió a 0 °C durante 3 h, y el precipitado de color blanco-pardo se recogió sobre fritas sinterizadas gruesas. La torta de filtro se lavó con hexano (2 x 50 ml) y se secó en un horno de vacío a 40 °C, dando el

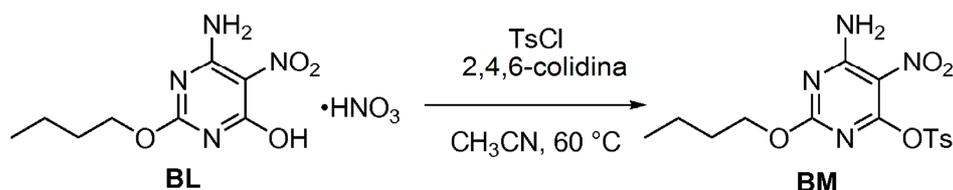
producto deseado **BK** (14,1 g, rendimiento del 50 % en 2 etapas). Después, la fase acuosa neutralizada se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Los extractos se combinaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color pardo. Después de permanecer a 23 °C durante una noche, el aceite solidificó. El sólido pegajoso se trituró con hexano (50 ml) y se filtró. Se probó que el sólido recogido era un producto puro adicional (1,17 g, rendimiento del 4 %). ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ (ppm) 11,16 (s, ancho, 1 H), 6,29 (s, ancho, 2H), 4,73 (s, 1 H), 4,23 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,43-1,33 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

Esquema 30



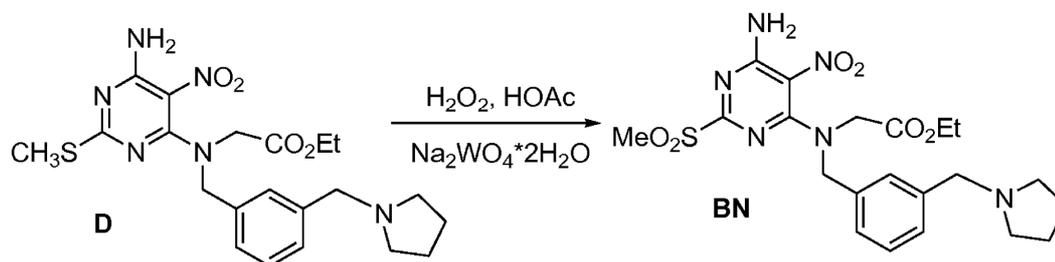
Método XXV: 4-Amino-2-butoxi-5-nitro-6-hidroxipirimidina, BL (sal nitrato y base libre). Un matraz de 50 ml que contenía HNO_3 acuoso fumante (18 ml) a 0 °C se trató con 4-amino-2-butoxi-6-hidroxipirimidina **BK** (8,00 g) a través de un embudo de adición de sólidos en una atmósfera de N_2 . La pirimidina se añadió a una velocidad de aprox. 266 mg cada minuto durante un periodo de 30 min. La reacción pasó de color amarillo a rojo intenso. Una vez se completó la adición, la reacción se agitó a 0 °C durante 2 h más. Después, la reacción se añadió lentamente a una mezcla de CH_2Cl_2 y H_2O (100 ml cada vez) a 0 °C. Después de que se completara la adición, la reacción diluida se dejó en agitación durante 30 min. Se formó un precipitado de color rosa y se recogió a través de filtración al vacío. El análisis por LCMS y ^1H RMN en DMSO (idéntico a los valores posteriores) reveló que el compuesto es la sal mononitrato del producto (6,63 g, rendimiento del 52 %). La capa orgánica se recogió. La capa ac. se extrajo exhaustivamente con CH_2Cl_2 (porciones de 100 ml) hasta que la capa acuosa no mostró trazas de producto. Todas las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice por cromatografía ultrarrápida (Eluyente: 100/0 a 80/20 de CH_2Cl_2 :MeOH, gradiente lineal), dando el producto deseado **BL** en forma de la base libre (2,02 g, rendimiento del 20 %) (polvo de color amarillo). ^1H RMN (base libre o sal nitrato, DMSO-d_6 , 400 MHz): δ (ppm) 12,07 (s, ancho, 1H), 8,83 (s, ancho, 1H), 8,77 (s, ancho, 1 H), 4,36 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 1,73-1,63 (m, 2H), 1,44-1,34 (m, 2H), 0,94 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

Esquema 31



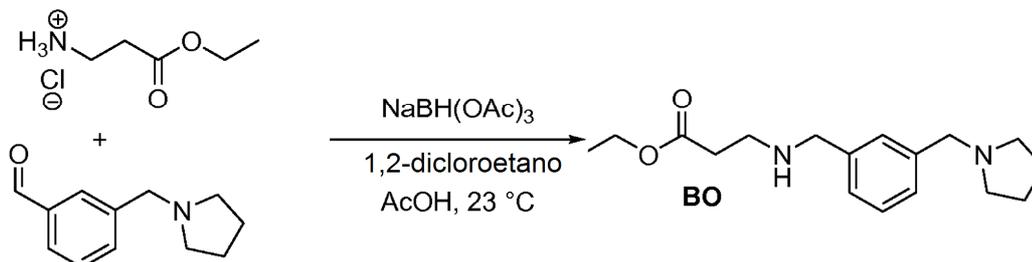
Método XXVI: 4-Amino-2-butoxi-5-nitro-6-(para-toluenosulfoniloxi)pirimidina (BM). Una solución de 4-amino-2-butoxi-5-nitro-6-hidroxipirimidina **BL** (forma de sal nitrato, 8,00 g, 27,5 mmol, 1,00 equiv, véase nota a continuación) en acetonitrilo (80,0 ml) se trató con 2,4,6-colidina (destilada al vacío en NaH, 10,90 ml, 82,4 mmol, 3,00 equiv.), seguido de TsCl (26,21 g, 0,138 mol, 5,00 equiv.). La reacción se agitó durante 4 h a 60 °C. En este punto, se observó una conversión del 95 % en el producto usando LC-MS como el método analítico (Agua/Acetonitrilo (con traza de AcOH) 95:5-2:98 en una columna C-18 gemini). La reacción se añadió gota a gota a una mezcla a 0 °C de H_2O (400 ml) y CH_2Cl_2 (200 ml). Después de 10 min, la mezcla se extrajo (3 x 200 ml de CH_2Cl_2). Todas las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron en un volumen total de 50 ml. La solución en bruto de producto se purificó mediante carga directamente sobre una columna de 330 g de gel de sílice seguido de cromatografía (Eluyente 9:1 \rightarrow 0:100 de hexano/EtOAc) dando **BM** semipuro contaminado con 2,4,6-colidina. El sólido oleoso se recogió en hexano (50 ml), se agitó y después se filtró sobre fritas sinterizadas. La torta de filtro se lavó con varias porciones de 30 ml de hexano hasta que no estuvo presente colidina, dando el producto puro **BM** (5,44 g, rendimiento del 52 %). Se obtuvo ^1H RMN en CDCl_3 , junto con el análisis por LCMS. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,95 (s, ancho, 1 H), 7,39 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,19 (s, ancho, 1H), 4,26 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,73 (quintuplete ap., $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,43 (sextet ap., $J = 7,4$ Hz, 2H), 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Esquema 32



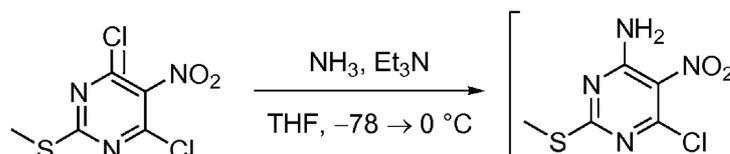
Método XXVII: N α -[4-amino-2-metanosulfonil-5-nitropirimidin-6-il],N α -[3'-(pirrolidin-1''-ilmetil)-bencil]-glicinato de etilo (BN). A una suspensión del sulfuro D (100 mg, 0,217 mmol) en EtOH (2,0 ml) se le añadieron AcOH glacial (124 μ l, 2,17 mmol) y tungstato sódico dihidrato (21,5 mg, 65,1 μ mol). La reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno ac. al 30 % (245 μ l, 2,17 mmol) durante un periodo de 2 min. Después de 9 h, la reacción se añadió a una solución a 0 °C de Na₂S₂O₃ al 10 % p/v ac. (6 ml). Después de 5 min, la reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (7 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un polvo de color amarillo, que contenía la sulfona BN y el sulfóxido correspondiente en forma de una mezcla 1:1 (45,5 mg, rendimiento del 43 % basado en la masa de sulfona). En toda la química posterior, tanto el sulfóxido como la sulfona reaccionan de forma similar. ¹H RMN (sulfona, CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7,50-7,24 (m, 4H), 4,79 (s, 2H), 4,21 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,01-2,85 (m, 4H), 2,02-1,91 (m, 4H), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₁H₂₉N₆O₆S (sulfona): 493,2 (M+H⁺); Observado: 493,1 (M+H⁺).

Esquema 33



Método XXVIII: N β -[3-(pirrolidin-1'-ilmetil)-bencil]- β -alaninato de etilo (BO). A una suspensión de clorhidrato de β -alaninato de etilo (890 mg, 6,39 mmol, 1,1 equiv.), 3-(pirrolidin-1'-ilmetil)-benzaldehído (1,10 g, 5,81 mmol, 1,0 equiv.), NaBH(OAc)₃ (2,46 g, 11,6 mmol, (2,0 equiv.), y 1,2-dicloroetano (7,0 ml) se le añadió AcOH glacial (830 μ l, 5,81 mmol, 1,0 equiv.) a 23 °C. Para facilitar la fluidez, se añadió más cantidad de 1,2-dicloroetano (500 μ l). Después de 75 min, la reacción se interrumpió cuidadosamente con HCl ac. 0,1 M, ajustando el pH a ~3. Después, se añadió Na₂CO₃ ac. saturado hasta que el pH fue ~8. La reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 150 ml). Todas las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color amarillo pálido BO (740 mg, rendimiento del 44 %). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7,30-7,21 (m, 4H), 4,16 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,99 (s, ancho, 1 H), 2,91 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,58-2,48 (m, 4H), 2,53 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,85-1,76 (m, 4H), 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₁₇H₂₇N₂O₂: 291,2 (M+H⁺); Observado: 291,1 (M+H⁺).

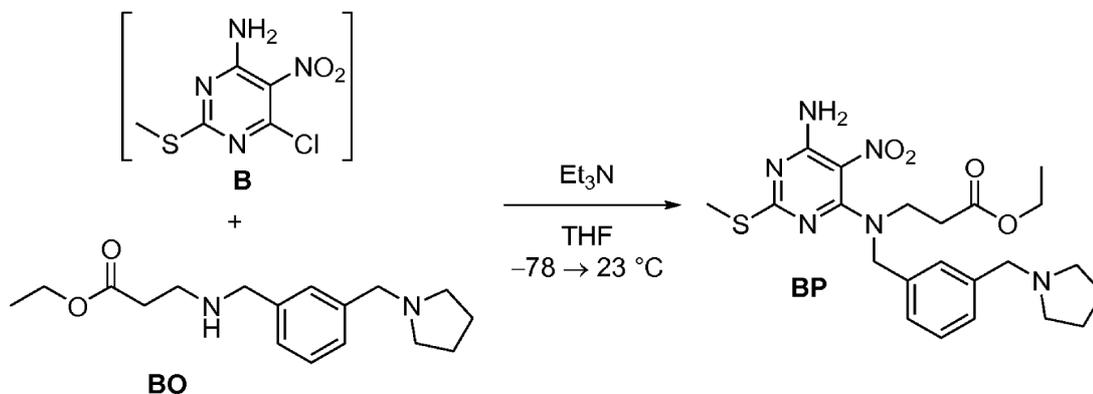
Esquema 34



Método XXIX: 4-Amino-6-cloro-2-metiltio-5-nitropirimidina (B). A una solución de 4,6-dicloro-2-(metiltio)-5-nitropirimidina (3,53 g, 14,7 mmol) en THF (15 ml) a -78 °C se le añadió Et₃N (3,75 ml, 27,0 mmol) seguido de NH₃ (7 N en MeOH, 1,80 ml, 12,86 mmol). Después, la reacción se calentó a 0 °C y se agitó durante 1 h. La

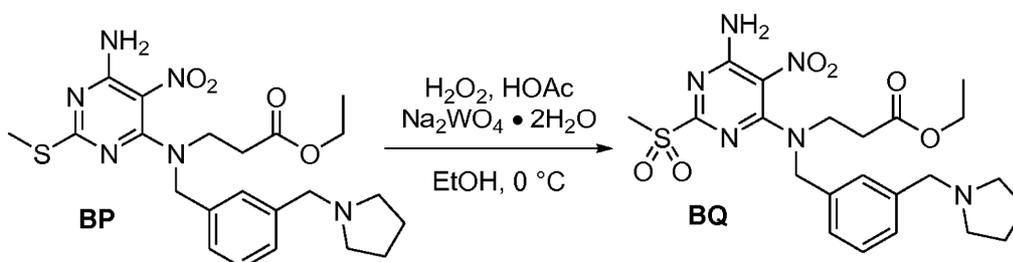
solución en bruto del producto **B** se usó inmediatamente en la siguiente reacción (**Esquema 35**).

Esquema 35



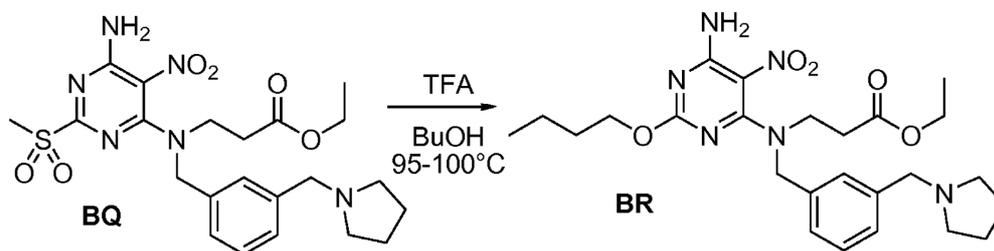
5 **Método XXX: Compuesto BP.** A una solución de 4-amino-6-cloro-2-(metiltio)-5-nitropirimidina (de la reacción
 previa anterior) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le añadieron Et_3N (3,75 ml, 27,0 mmol) y N_β -[3-(pirrolidin-1'-ilmetil)-benzil]- β -
 10 alaninoato de etilo (3,56 g, 12,3 mmol). La reacción se dejó calentar a $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante una noche. La reacción se
 interrumpió con NH_4Cl ac. saturado (exceso) y se extrajo con EtOAc (2 x). Todas las capas orgánicas se
 combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando
 15 MeOH al 20 %/ CH_2Cl_2 (isocrático) como eluyente, dando el producto **BP** (6,5 g, rendimiento no determinado
 porque estaba presente parte del disolvente). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 7,26-7,16 (m, 4H), 4,55 (s,
 2H), 4,11 (c, $J = 7,0\text{ Hz}$, 2H), 3,74 (t, $J = 7,0\text{ Hz}$, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,64 (t, $J = 7,0\text{ Hz}$, 2H), 2,54-2,45
 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 1,83-1,74 (m, 4H), 1,22 (t, $J = 7,0\text{ Hz}$, 3H). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$: 475,2
 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 475,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Esquema 36



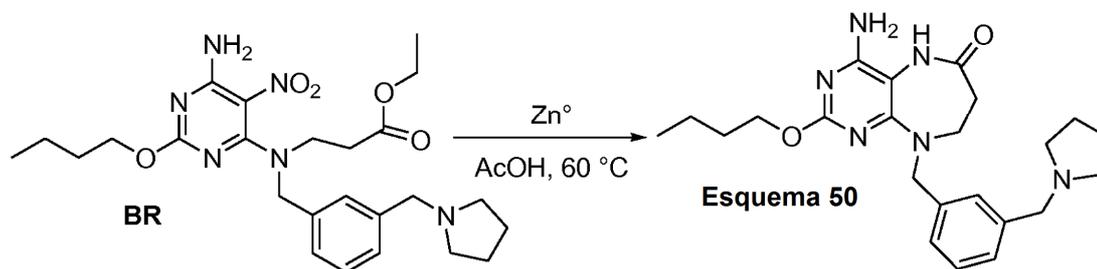
20 **Método XXXI: Compuesto BP.** A una solución del sulfuro **BP** (869 mg, 1,83 mmol), en EtOH absoluto (20 ml) a
 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le añadió tungstato sódico dihidrato (180 mg, 0,550 mmol), seguido de AcOH glacial (590 μl , 18,3 mmol).
 Finalmente, se añadió gota a gota H_2O_2 al 30 % p/v ac. (2,77 ml, 18,3 mmol). Una vez se completó la reacción,
 se añadió gota a gota a una mezcla de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10 % p/v ac. (exceso con respecto a H_2O_2) y CH_2Cl_2 .
 Después, la mezcla se extrajo repetidamente con CH_2Cl_2 . Todos los extractos orgánicos se combinaron, se
 25 secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar un sólido de color amarillo (3,0 g, no se observó
 rendimiento porque aún estaba presente parte del AcOH glacial y CH_2Cl_2). El sólido en bruto **BQ** se usó en la
 siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$: 507,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado:
 507,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Esquema 37



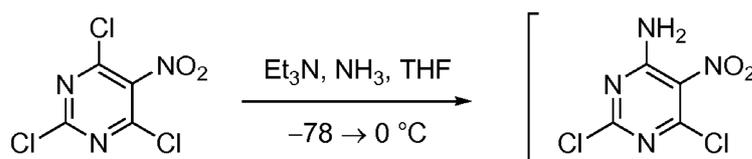
Método XXXII: Compuesto BR. Una solución de la sulfona **BQ** (en bruto de antes, 927 mg de masa neta) en n-butanol (15 ml) se trató con TFA (420 μ l) y se agitó a 95 °C. Se añadió más cantidad de TFA (280 μ l) después de 2,5 h, y la reacción se calentó a 100 °C. 3 horas más tarde, la reacción se interrumpió con NaHCO_3 ac. sat. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (8 x), y todas las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando MeOH al 20 % en CH_2Cl_2 (isocrático) como eluyente. Las fracciones que contenían producto, que eran semipuras, se combinaron y se purificaron sobre una columna C-18 de fase inversa (primer eluyente: 100:0 \rightarrow 0:100 de $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$; segundo eluyente 100:0 \rightarrow 0:100 de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$) dando el producto puro **BR** (59 mg, rendimiento no determinado). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 7,26-7,06 (m, 4H), 4,53 (s, 2H), 4,24 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,11 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,71 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,64 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,52-2,43 (m, 4H), 1,81-1,74 (m, 4H), 1,74-1,56 (m, 2H), 1,50-1,33 (m, 2H), 1,22 (t, J = 7,0, 3H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_5$: 501,3 (M+H⁺); Observado: 501,1 (M+H⁺).

Esquema 38: Ejemplo de referencia 50



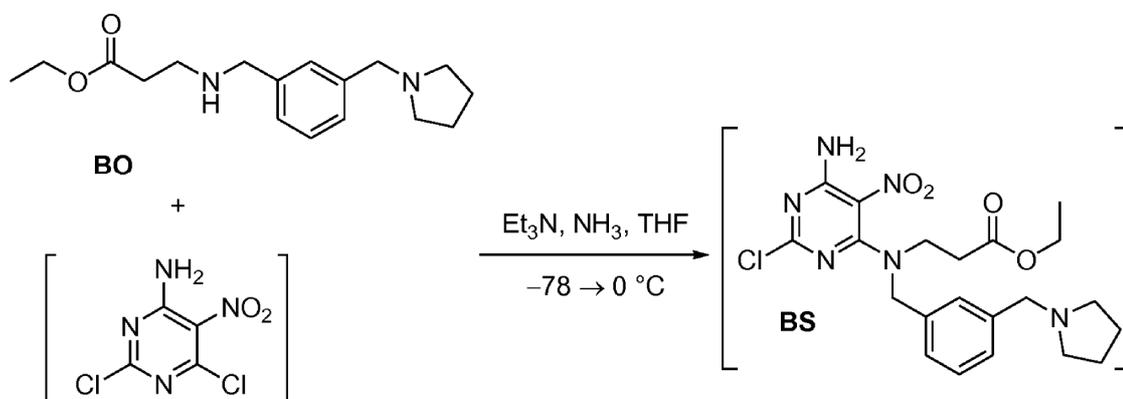
Método XXXIII: Ejemplo de referencia 50. Una suspensión del compuesto nitro **BR** (5,0 mg) y polvo de cinc (6,5 mg) en AcOH glacial (500 μ l) se calentó a 60 °C. Después de 1 h, se añadió más polvo de cinc (6,5 mg), y el calentamiento continuó. 2 horas más tarde, la reacción se diluyó con H_2O (500 μ l) y se purificó directamente en una columna de 4,3 g de fase inversa C-18 sep-pak (100:0 \rightarrow 0:100 de $\text{HCl}/\text{CH}_3\text{CN}$ al 0,05 % p/v ac.), dando el **Ejemplo de referencia 50** (3,9 mg, rendimiento del 78 %) en forma de una sal di-HCl. ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ (ppm) 7,57-7,39 (m, 4H), 5,00 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,28 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,86-3,82 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,20-3,09 (m, 2H), 2,88-2,78 (m, 2H), 2,24-2,08 (m, 2H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,64 (quintup. ap., J = 6,5 Hz, 2H), 1,34 (septep. ap., J = 7,0 Hz, 2H), 0,87 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 425,3 (M+H⁺); Observado: 425,3 (M+H⁺).

Esquema 39



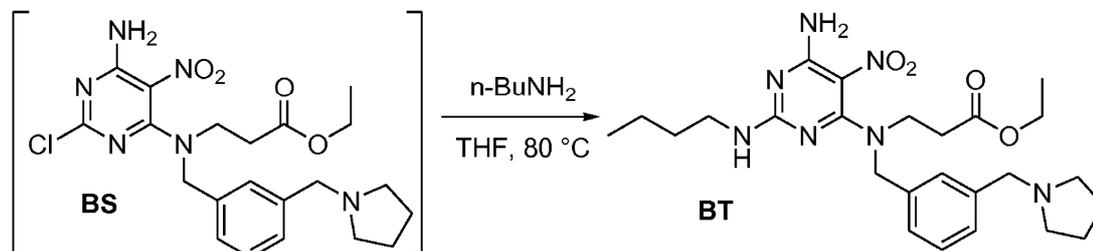
Método XXXIV, Parte 1: 6-amino-2,4-dicloro-5-nitropirimidina. Una solución de 2,4,6-tricloro-5-nitropirimidina (94 mg, 0,413 mmol) en THF (5 ml) se enfrió a -78 °C y se trató con Et_3N (110 μ l, 0,757 mmol) seguido de NH_3 (7 N en MeOH, 50 μ l, 0,344 mmol). La reacción se calentó a 0 °C. Una vez el análisis por TLC mostró el consumo del material de partida, la solución de producto en bruto se usó inmediatamente en la reacción a continuación (**Esquema 40**).

Esquema 40



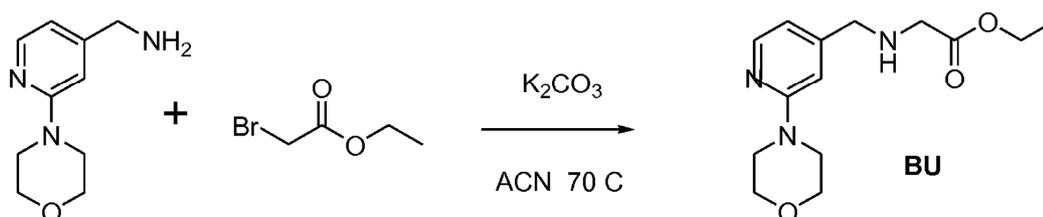
Método XXXIV, Parte 2: Compuesto BS. Una solución en bruto de 6-amino-2,4-dicloro-5-nitropirimidina (de la reacción anterior) se enfrió a -78°C y se añadió Et_3N (110 μl , 0,757 mmol) seguido de una solución de N_β -[3-(pirrolidin-1'-ilmetil)-bencil]- β -alaninato de etilo (100 mg, 0,344 mmol) en THF (1,0 ml). La reacción se calentó a 0°C . Después de 80 min, la reacción mostró la conversión completa en **BS**. Se analizó una alícuota a través de LCMS. El resto de la solución se usó inmediatamente en la siguiente reacción a continuación. LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4$: 463,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 463,1 ($\text{M}+\text{H}^+$ para ^{35}Cl) y 465,1 ($\text{M}+\text{H}^+$ para ^{37}Cl).

Esquema 41



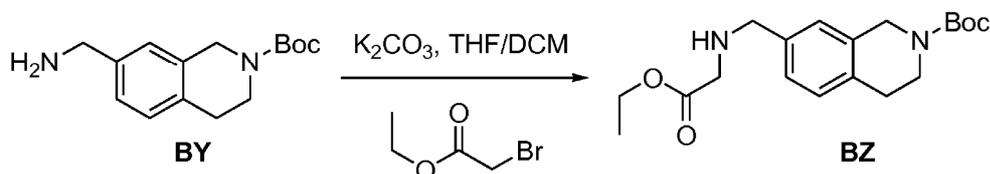
Método XXXIV, Parte 3: Compuesto BT. Una solución de la cloropirimidina en bruto **BS** (de la reacción anterior) en THF se trató con n -butilamina (170 μl) y se calentó a 80°C . Después de 2,5 h, se añadió H_2O (100 μl) para mejorar la fluidez, y el calentamiento continuó. La reacción completada se cargó directamente sobre una columna C-18 de fase inversa y se sometió a cromatografía (eluyente: 100:0 \rightarrow 0:100 de TFA/ CH_3CN al 0,1 % p/v ac.), dando el producto puro **BT** (23,5 mg, rendimiento del 14 % en 3 etapas). ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ (ppm) 7,32-7,14 (m, 4H), 4,64-4,61 (d ap., ancho, $J = 5,5$ Hz, 2H), 4,07 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,72-3,61 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,72-2,60 (m, 2H), 2,58-2,46 (m, 4H), 1,84-1,73 (m, 4H), 1,69-1,24 (m, 4H), 1,20 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{O}_4$: 500,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 500,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Esquema 42



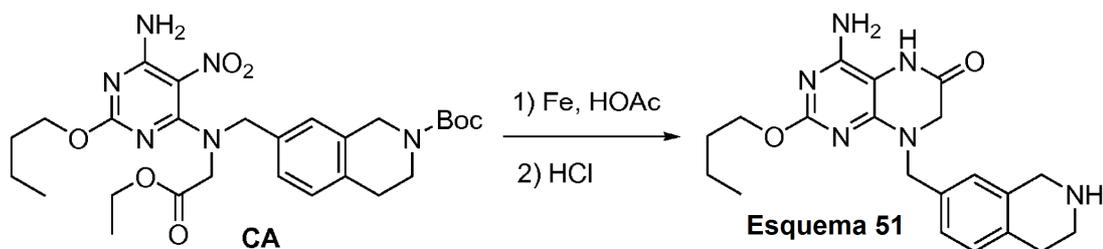
Método XXXV: Compuesto BU. Se disolvió (2-morfolinopiridin-4-il)metilamina (900 mg, 4,657 mmol) en acetonitrilo y se combinó con carbonato potásico sólido (2,52 g, 18,23 mmol) seguido de calentamiento a 70°C . Después, se añadió 2-bromoacetato de etilo (566 μl , 5,114 mmol) durante 10-15 minutos y la mezcla se continuó agitando a 70°C durante 45 min en la que el consumo del MP se observó por el análisis por HPLC. La mezcla se

Esquema 46



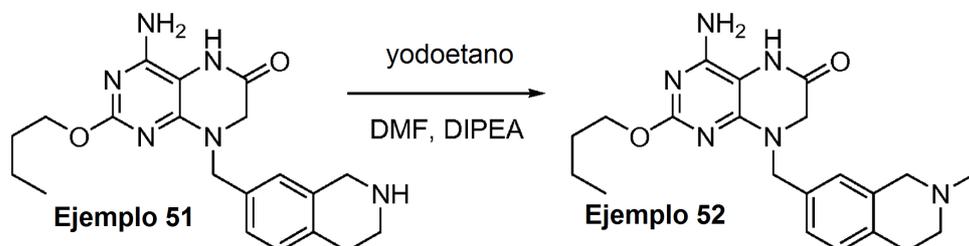
Método XXXIX: Compuesto BZ. El compuesto **BY** (474 mg, 1,47 mmol) se añadió a THF anhidro (15 ml). A esto se le añadió carbonato potásico y la reacción se agitó en una atmósfera de N₂ en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una solución de bromoacetato de etilo en THF anhidro. A esto se le añadió CH₂Cl₂ anhidro (5 ml) y la mezcla se agitó durante 48 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ (ac.) saturado (2 x) seguido de NaCl (ac.) saturado. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto se purificó con HPLC prep. para dar **BZ** (180 mg, 0,52 mmol). ¹H RMN: (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,12 (m, 3H), 4,57 (s, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,82 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₁₉H₂₈N₂O₄: 349,2 (M+H⁺); Observado: 348,9 (M+H⁺)

Esquema 47: Ejemplo de referencia 51



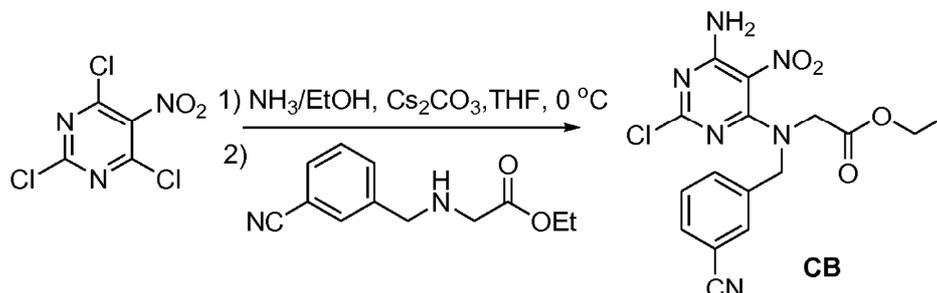
Método XL: Ejemplo de referencia 51. El compuesto **CA** se disolvió en HOAc (6 ml). A esto se le añadió polvo de hierro y la reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla se filtró y se lavó con HOAc. La mezcla se concentró a presión reducida. El intermedio de lactama Boc-prottegido se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-5 % en CH₂Cl₂). Después, el material se disolvió en MeOH y a éste se le añadió HCl 4 N en dioxano. La mezcla se agitó durante 30-60 minutos, se concentró a presión reducida, y después se purificó con una columna de HPLC prep. Phenomenex Gemini 5u C₁₈ y se eluyó con un gradiente lineal de acetonitrilo al 5-100 % que contenía TFA al 0,1 % para dar el **Ejemplo de referencia 51** (109 mg, 0,28 mmol). ¹H RMN: (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,30-7,22 (m, 3H), 4,88 (s, 2H), 4,45 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,51 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,12 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₀H₂₇N₆O₂: 383,2 (M+H⁺); Observado: 383,0 (M+H⁺).

Esquema 48: Ejemplo de referencia 52



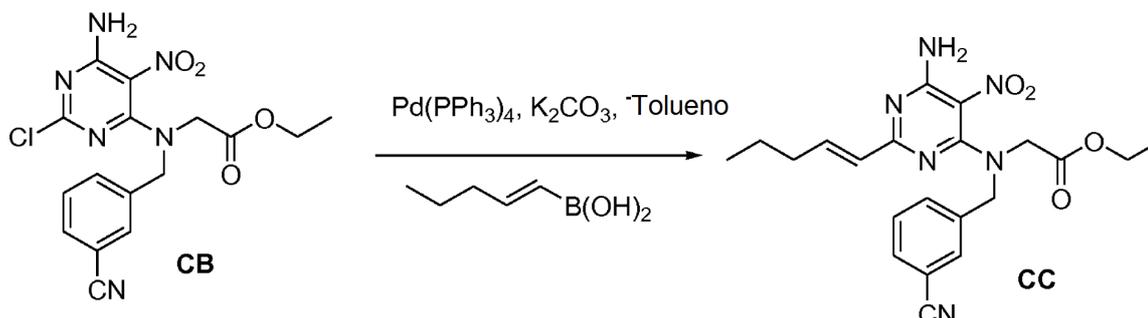
Método XLI: Ejemplo de referencia 52. El **Ejemplo de referencia 51** (20 mg, 0,0417 mmol) se disolvió en DMF anhidra (1 ml). A esto se le añadieron yodoetano (3,7 µl, 0,0459 mmol) y DIPEA (16 µl, 0,0917 mmol). La mezcla se agitó durante 14 horas. El producto se purificó con una columna de HPLC prep. Phenomenex Gemini 5u C₁₈ y se eluyó con un gradiente lineal de acetonitrilo al 5-100 % que contenía TFA al 0,1 % para dar el **Ejemplo de referencia 52** (6,4 mg, 0,0156 mmol). ¹H RMN: (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,32-7,25 (m, 3H), 4,65 (m, 1 H), 4,46 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,35 (m, 1 H), 4,10 (s, 2H), 3,80 (m, 1 H), 3,39-3,19 (m, 8H), 1,75 (m, 2H), 1,46 (m, 5H), 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₂H₃₁N₆O₂: 411,2 (M+H⁺); Observado: 411,1 (M+H⁺).

Esquema 49



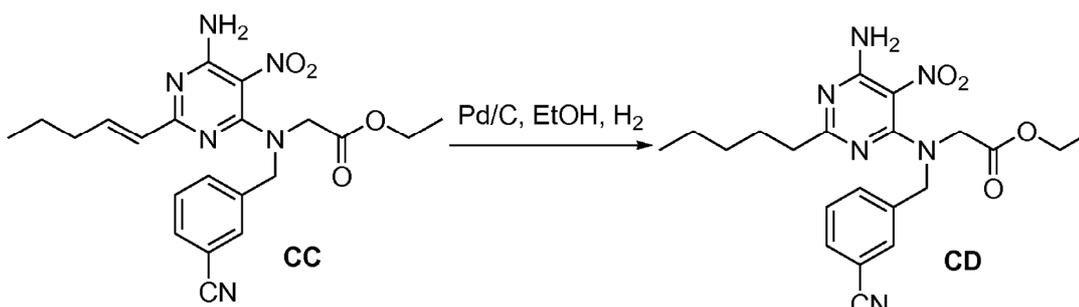
Método XLII: Compuesto CB. A una solución de 2,4,6-tricloro-5-nitropirimidina (200 mg, 0,88 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C se le añadieron gota a gota Cs_2CO_3 (286 mg, 0,88 mmol) y NH_3 en EtOH (2 M, 540 μl , 1,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Después de que se consumiera la 2,4,6-tricloro-5-nitropirimidina, a la mezcla de reacción se le añadió una solución de 3-((2-etoxi-2-oxoetilamino)metil)benzonitrilo (190 mg, 0,88 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C. Después se dejó que la mezcla de reacción aumentase a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO_3 (ac.) saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 (x 3). La fase orgánica se combinó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 % en hexanos) para dar **CB**. ^1H RMN: (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,65-7,43 (m, 4H), 4,75 (s, 2H), 4,23-4,19 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 1,28 (t, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_6\text{O}_4$: 391,8 (M+H⁺); Observado: 391,0 (M+H⁺).

Esquema 50



Método XLIII: Compuesto CC. A una solución de **CB** en tolueno se le añadieron ácido pent-1-enilborónico (420 mg, 3,04 mmol), K_2CO_3 (350 mg, 3,07 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (353 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se hizo reaccionar a 100 °C durante 4 h. La reacción se enfrió, se lavó con NaHCO_3 saturado (ac.) y se extrajo con CH_2Cl_2 (x 3). La fase orgánica se combinó, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por columna de gel de sílice (EtOAc al 0-50 % en hexanos) para dar **CC**. ^1H RMN: (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,70-7,44 (m, 4H), 7,14-6,99 (m, 1H), 6,18 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,78 (s 2H), 4,27-4,19 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,28-2,15 (m, 2H), 1,59-1,14 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,98-0,91 (m, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_4$: 425,5 (M+H⁺); Observado: 425,1 (M+H⁺).

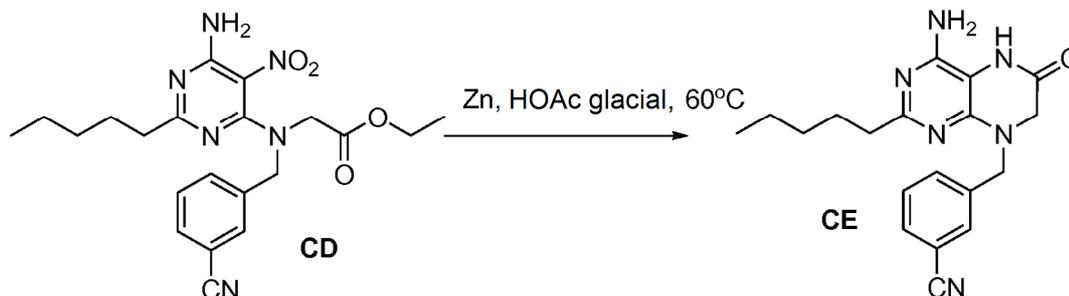
Esquema 51



25

Método XLIV: Compuesto CD. A una solución de **CC** (200 mg, 0,47 mmol) en EtOH (5 ml) se le añadió Pd/C (100 mg). El recipiente de reacción se lavó abundantemente con H₂ y después se agitó en una atmósfera de H₂ durante 20 min. Después, se añadió más cantidad de Pd/C (30 mg) y se agitó durante 10 min más. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró para dar **CD**, que se usó sin purificación. LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₁H₂₇N₆O₄: 427,5 (M+H⁺); Observado: 427,2 (M+H⁺).

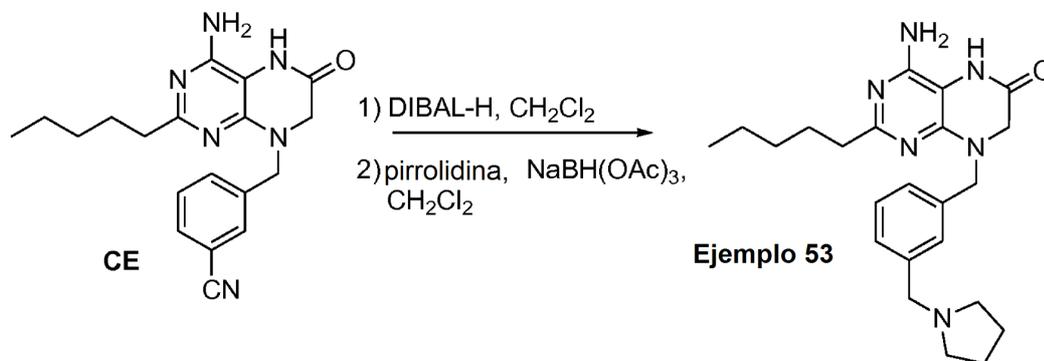
5

Esquema 52

Método XLV: Compuesto CE. A una solución de **CD** (120 mg, 0,28 mmol) en ácido acético glacial (3 ml) se le añadió polvo de cinc (370 mg, 5,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. El disolvente se retiró a sequedad a presión reducida. El residuo se lavó con una solución (ac.) saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂ (x 3). La fase orgánica se combinó, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en hexanos) para dar **CE**. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,80-7,52 (m, 4H), 4,79 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 1,69-1,29 (m, 6H), 0,90-0,86 (m, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₁₉H₂₃N₆O: 351,4 (M+H⁺); Observado: 351,2 (M+H⁺).

10

15

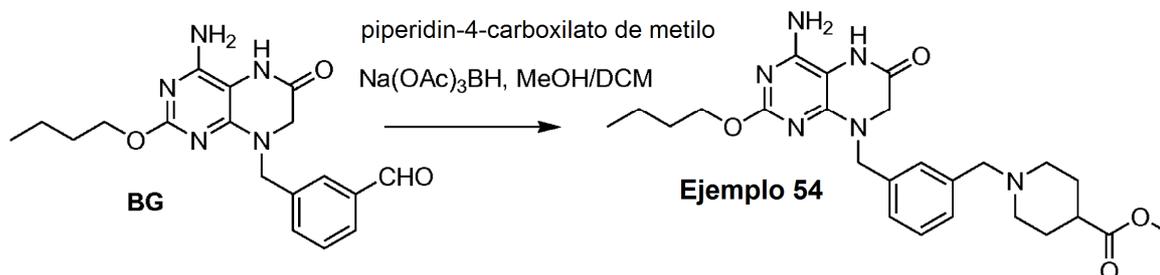
Esquema 53: Ejemplo de referencia 53

Método XLVI: Ejemplo de referencia 53. A una solución de **CE** (50 mg, 0,14 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota DIBAL-H (1 M en tolueno, 710 µl, 0,71 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. La reacción se interrumpió por agua. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (x 3). La fase orgánica se combinó, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂/MeOH(1:1, 2 ml) y a esto se le añadieron pirrolidina (60 µl, 0,72 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (75 mg, 0,35 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió añadiendo gotas de HCl 1 N, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 5-100 % en H₂O) para dar el **Ejemplo de referencia 53**. ¹H RMN (300 MHz, metanol-d₄): δ 7,49-7,47 (m, 4H), 4,82 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,47-3,42 (m, 2H), 3,22-3,18 (m, 2H), 2,72 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,20-2,16 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,36-1,34 (m, 4H), 0,90 (t, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₃H₃₃N₆O: 409,5 (M+H⁺); Observado: 409,1 (M+H⁺).

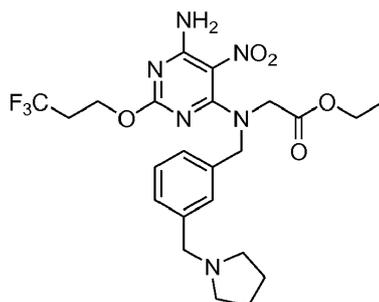
20

25

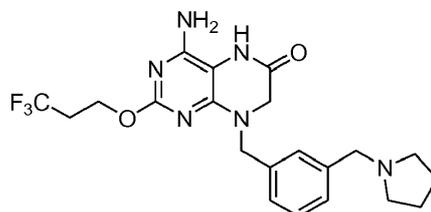
30

Esquema 54: Ejemplo de referencia 54

Método XLVII: Ejemplo de referencia 54. A una solución del aldehído **BG** (20 mg, 0,056 mmol) en MeOH/CH₂Cl₂ (1:1, 3 ml) se le añadieron piperidin-4-carboxilato de metilo (40 mg, 0,28 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (30 mg, 0,14 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se interrumpió añadiendo gotas de HCl 1 N, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 5-100 % en H₂O) para dar el **Ejemplo de referencia 54**. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,53-7,48 (m, 4H), 4,92 (s, 2H), 4,39-4,33 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,55-3,51 (m, 2H), 3,08-2,99 (m, 2H), 2,70-2,66 (m, 1 H), 2,25-2,20 (m, 2H), 1,87-1,82 (m, 2H), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,48-1,40 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,8 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₅H₃₅N₆O₄: 483,6 (M+H⁺); Observado: 483,3 (M+H⁺).

Compuesto CF. Preparado usando el Método XI:

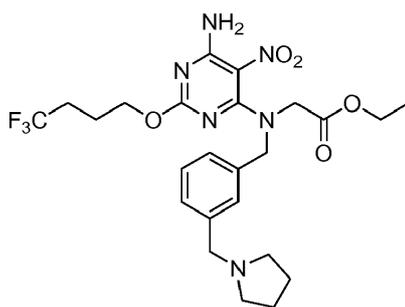
¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,52-7,36 (m, 4H), 4,78 (s, 1H), 4,39 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,20 (s, 1 H), 4,17 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,08 (s, 1 H), 3,36 (s, 1 H), 3,06 (m, 4H), 2,60 (ct, J_{FH} = 8,5 Hz, J_{HH} = 6,3 Hz, 2H), 1,98 (m, 4H), 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (CD₃OD, 282 MHz): δ -66,8 (t, J_{FH} = 8,5 Hz, 3F). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₃H₃₀F₃N₆O₅: 527,2 (M+H⁺); Observado: 527,2 (M+H⁺).

Ejemplo de referencia 55. Preparado usando el Método XII:

¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,40-7,20 (m, 4H), 4,77 (s, 1H), 4,40 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,39 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,50 (m, 4H), 2,11-1,95 (m, 2H), 1,78 (m, 4H) [base libre]. ¹⁹F RMN (CD₃OD, 282 MHz): δ -66,8 (m, 3F). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₁H₂₆F₃N₆O₂: 451,2 (M+H⁺); Observado: 451,2 (M+H⁺).

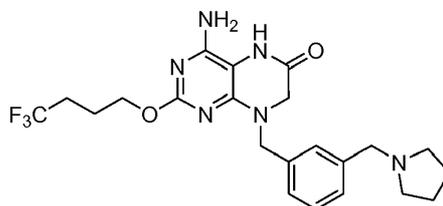
Compuesto BI. Preparado usando el Método XI:

30



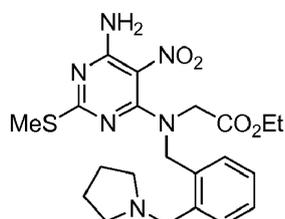
5 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,40-7,25 (m, 4H), 4,76 (s, 1H), 4,26 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,17 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,16 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,63 (m, 4H), 2,28 (ct, $J_{\text{FH}} = 11,4$ Hz, $J_{\text{HH}} = 6,3$ Hz, 2H), 1,95-1,75 (m, 2H), 1,83 (m, 4H), 1,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (CD_3OD , 282 MHz): δ -68,5 (t, $J_{\text{FH}} = 11,4$ Hz, 3F). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5$: 541,2 (M+H $^+$); Observado: 541,2 (M+H $^+$).

Ejemplo de referencia 56. Preparado usando el Método XII:



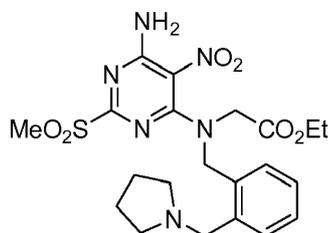
10 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,40-7,20 (m, 4H), 4,79 (s, 1H), 4,27 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,27 (s, 1 H), 3,91 (s, 1 H), 3,34 (s, 1 H), 2,69 (m, 4H), 2,34-2,18 (m, 2H), 1,96-1,82 (m, 2H), 1,85 (m, 4H) [base libre]. ^{19}F RMN (CD_3OD , 282 MHz): δ -68,5 (m, 3F). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$: 465,2 (M+H $^+$); Observado: 465,2 (M+H $^+$).

Compuesto CG. Preparado usando el Método XV partes 1 y 2:



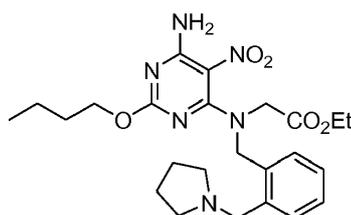
20 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,25-7,37 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,12 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,35 (m, 4H), 1,73 (m, 4H), 1,20 (t, $J = 7$ Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$: 461,6 (M+H $^+$); Observado: 461,2 (M+H).

Compuesto CH. Preparado usando el Método VIII:



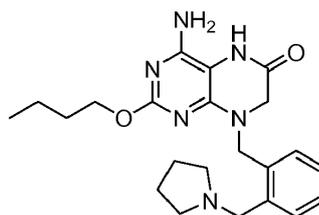
25 **N_α -[4-amino-2-metanosulfonil-5-nitropirimidin-6-il], N_α -[2'-(pirrolidin-1"-metililmetil)-bencil]-glicinato de etilo:**
LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$: 493,6 (M+H $^+$); Observado: 493,2 (M+H).

30 **Compuesto CI (compuesto de la invención). Preparado usando el Método X:**



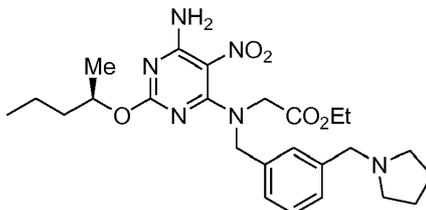
5 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,26-7,34 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,07-4,23 (m, 6H), 3,53 (s, 2H), 2,36 (m, 4H), 1,73 (m, 4H), 1,64 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,22 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 0,94 (t, $J = 7$ Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_5$: 487,6 (M+H $^+$); Observado: 487,2 (M+H $^+$).

Ejemplo de referencia 57. Preparado usando el Método XII:



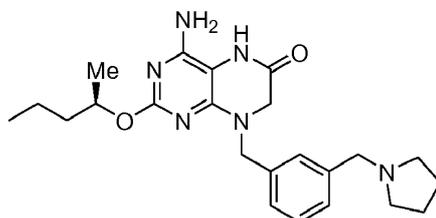
10 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,37-7,67 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,39 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 0,90 (t, $J = 7$ Hz) - [sal HCl]. LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2$: 411,5 (M+H $^+$); Observado: 411,2 (M+H $^+$).

15 **Compuesto CJ. Preparado usando el Método XI:**



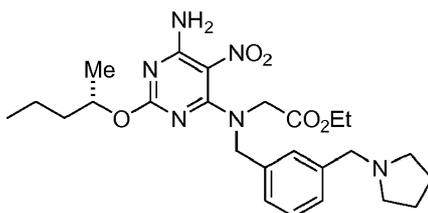
20 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,26-7,37 (m, 4H), 4,99 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,20 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,85 (m, 4H), 1,50-1,62 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,25 (m, 6H), 0,90 (t, $J = 7$ Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_5$: 501,6 (M+H $^+$); Observado: 501,2 (M+H $^+$).

Ejemplo de referencia 58. Preparado usando el Método XII:



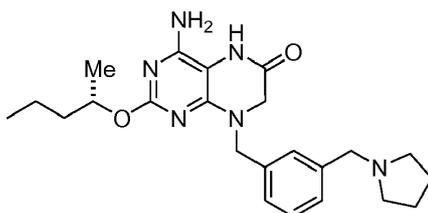
25 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,64 (s, 1 H), 7,49 (m, 3H), 5,16 (m, 1 H), 4,94 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,55-1,72 (m, 2H), 1,32 (m, 5H), 0,87 (t, $J = 7$ Hz, 3H) - [sal HCl].
 30 LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 425,5 (M+H $^+$); Observado: 425,2 (M+H $^+$).

Compuesto CK. Preparado usando el Método XI:



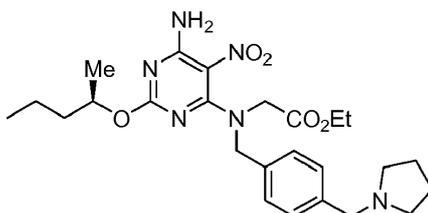
5 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,26-7,37 (m, 4H), 4,99 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,20 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,85 (m, 4H), 1,50-1,62 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,25 (m, 6H), 0,90 (t, $J = 7$ Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_5$: 501,6 (M+H⁺); Observado: 501,2 (M+H⁺).

Ejemplo de referencia 59. Preparado usando el Método XII:



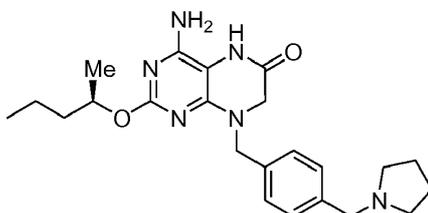
10 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,64 (s, 1 H), 7,49 (m, 3H), 5,16 (m, 1 H), 4,94 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,55-1,72 (m, 2H), 1,32 (m, 5H), 0,87 (t, $J = 7$ Hz, 3H) - [sal HCl]. LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 425,5 (M+H⁺); Observado: 425,2 (M+H⁺).

15 **Compuesto CL. Preparado usando el Método XI:**



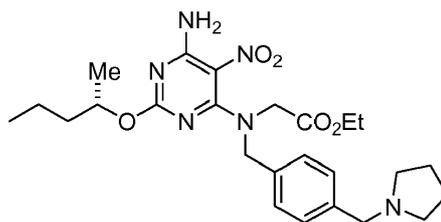
20 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,31 (m, 4H), 5,00 (m, 1 H), 4,76 (s, 2H), 4,19 (c, $J = 7$ Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,56 (m, 4H), 1,82 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,25 (m, 6H), 0,90 (t, $J = 7$ Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_5$: 501,6 (M+H⁺); Observado: 501,2 (M+H⁺).

Ejemplo de referencia 60. Preparado usando el Método XII:



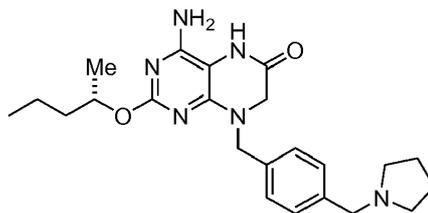
25 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,47-7,58 (m, 4H), 5,12 (m, 1 H), 4,94 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,55-1,72 (m, 2H), 1,36 (m, 5H), 0,87 (t, $J = 7$ Hz, 3H) - [sal HCl]. LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 425,5 (M+H⁺); Observado: 425,2 (M+H⁺).

30 **Compuesto CM. Preparado usando el Método XI:**



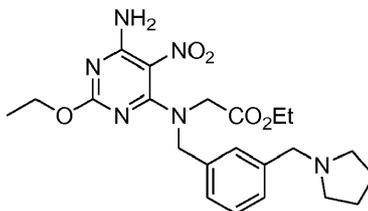
5 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,31 (m, 4H), 5,00 (m, 1 H), 4,76 (s, 2H), 4,19 (c, $J = 7$ Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,56 (m, 4H), 1,82 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,25 (m, 6H), 0,90 (t, $J = 7$ Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_5$: 501,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 501,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo de referencia 61. Preparado usando el Método XII:



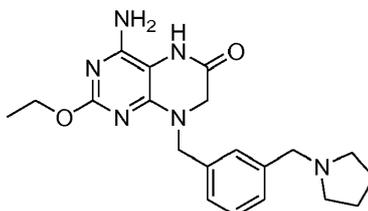
10 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,47-7,58 (m, 4H), 5,12 (m, 1 H), 4,94 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,55-1,72 (m, 2H), 1,36 (m, 5H), 0,87 (t, $J = 7$ Hz, 3H) - [sal HCl]. LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 425,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 425,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15 **Compuesto CN. Preparado usando el Método X:**



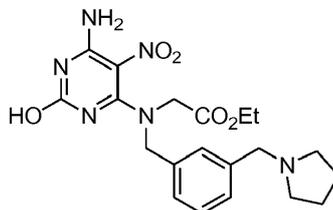
20 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,22-7,32 (m, 4H), 4,76 (s, 2H), 4,14-4,29 (m, 6H), 3,63 (s, 2H), 2,53 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,28 (m, 6H). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_5$: 459,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 459,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo de referencia 62. Preparado usando el Método XII:



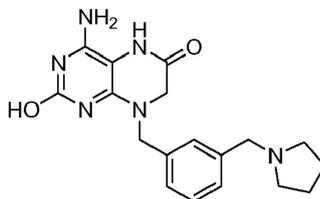
25 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,68 (s, 1 H), 7,49 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,48 (c, $J = 7$ Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,37 (t, $J = 7$ Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_2$: 383,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 383,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

30 **Compuesto CM. Preparado usando el Método X:**



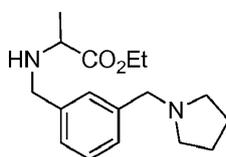
^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,42-7,56 (m, 4H), 4,81 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,21 (c, $J = 7$ Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,25 (t, $J = 7$ Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_5$: 431,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 431,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 **Ejemplo de referencia 63. Preparado usando el Método XII:**



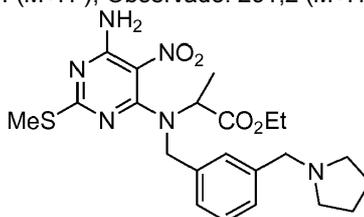
10 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,64 (s, 1H), 7,45-7,53 (m, 3H), 4,85 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,01 (m, 2H). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_2$: 355,4 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 355,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Compuesto CN. Preparado usando el Método IV y el Método VII partes 1 y 2:



15

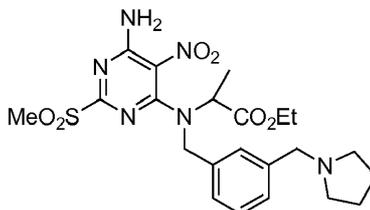
LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$: 291,4 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 291,2 ($\text{M}+\text{H}$).



20 ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,27 (s, 1H), 7,20 (m, 3H), 4,78 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,63 (c, $J = 7$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,76 (m, 4H), 1,63 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1,25 (t, $J = 7$ Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$: 475,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 475,2 ($\text{M}+\text{H}$).

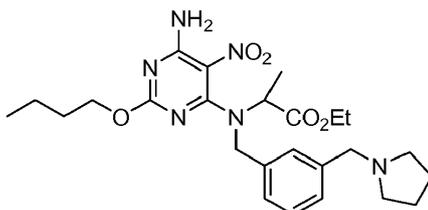
Compuesto CO. Preparado usando el Método VIII:

25



LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$: 507,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 507,2 ($\text{M}+\text{H}$).

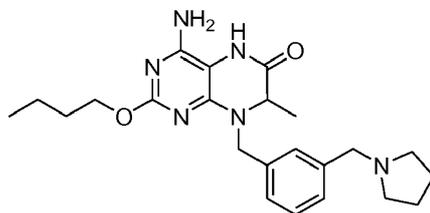
30 **Compuesto CP. Preparado usando el Método X:**



35 ^1H RMN (CD_3OD 300 MHz): δ 7,30 (s, 1 H), 7,22 (m, 3H), 4,80 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 4,57 (m, 2H), 4,12-4,25 (m, 4H), 3,58 (m, 2H), 2,46 (m, 4H), 1,76 (m, 4H), 1,62 (m, 5H), 1,44 (m, 2H), 1,24 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 0,96 (t, $J = 7$ Hz). LCMS-

ESI⁺: calc. para C₂₅H₃₇N₆O₅: 501,6 (M+H⁺); Observado: 501,2 (M+H).

Ejemplo de referencia 64. Preparado usando el Método XII:

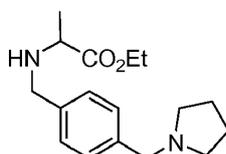


5

¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,66 (s, 1 H), 7,49 (m, 3H), 5,34 (d, J = 16 Hz, 1 H), 4,64 (d, J = 16 Hz, 1 H), 4,40 (m, 4H), 4,22 (c, J = 7 Hz, 1 H), 3,46 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,44 (m, 5H), 0,93 (t, J = 7 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₃H₃₃N₆O₂: 425,5 (M+H⁺); Observado: 425,2 (M+H).

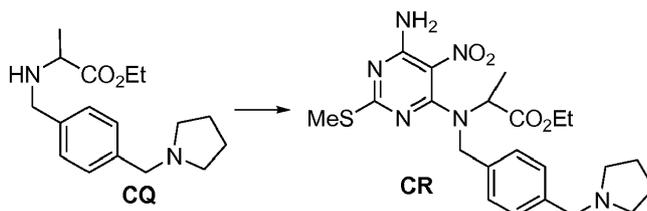
10

Compuesto CQ: Preparado a través del Método IV:



15 LCMS-ESI⁺: calc. para C₁₂H₂₇N₂O₂: 291,4 (M+H⁺); Observado: 291,1 (M+H).

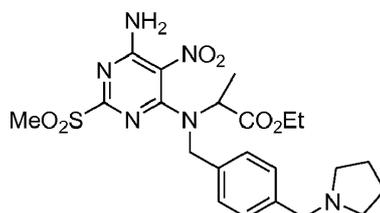
Compuesto CR. Preparado usando el Método VII partes 1 y 2:



20

¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,21-7,30 (m, 4H), 4,76 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,57 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,78 (m, 4H), 1,62 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,25 (t, J = 7 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₂H₃₁N₆O₄S: 475,6 (M+H⁺); Observado: 475,2 (M+H).

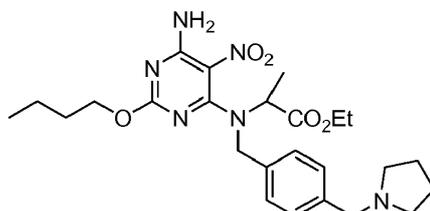
25 **Compuesto CS. Preparado usando el Método VIII:**



30

LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₂H₃₁N₆O₆S: 507,6 (M+H⁺); Observado: 507,2 (M+H).

Compuesto CT. Preparado usando el Método X:

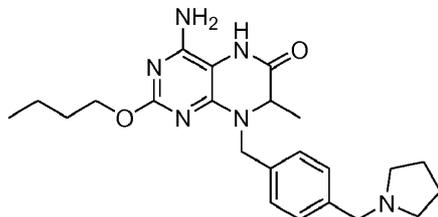


35 ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,23-7,31 (m, 4H), 4,78 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,11-4,22 (m, 4H), 3,59 (m,

2H), 2,51 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,62 (m, 5H), 1,43 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,95 (t, J = 7 Hz). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₅H₃₇N₆O₅: 501,6 (M+H⁺); Observado: 501,2 (M+H).

Ejemplo de referencia 65. Preparado usando el Método XII:

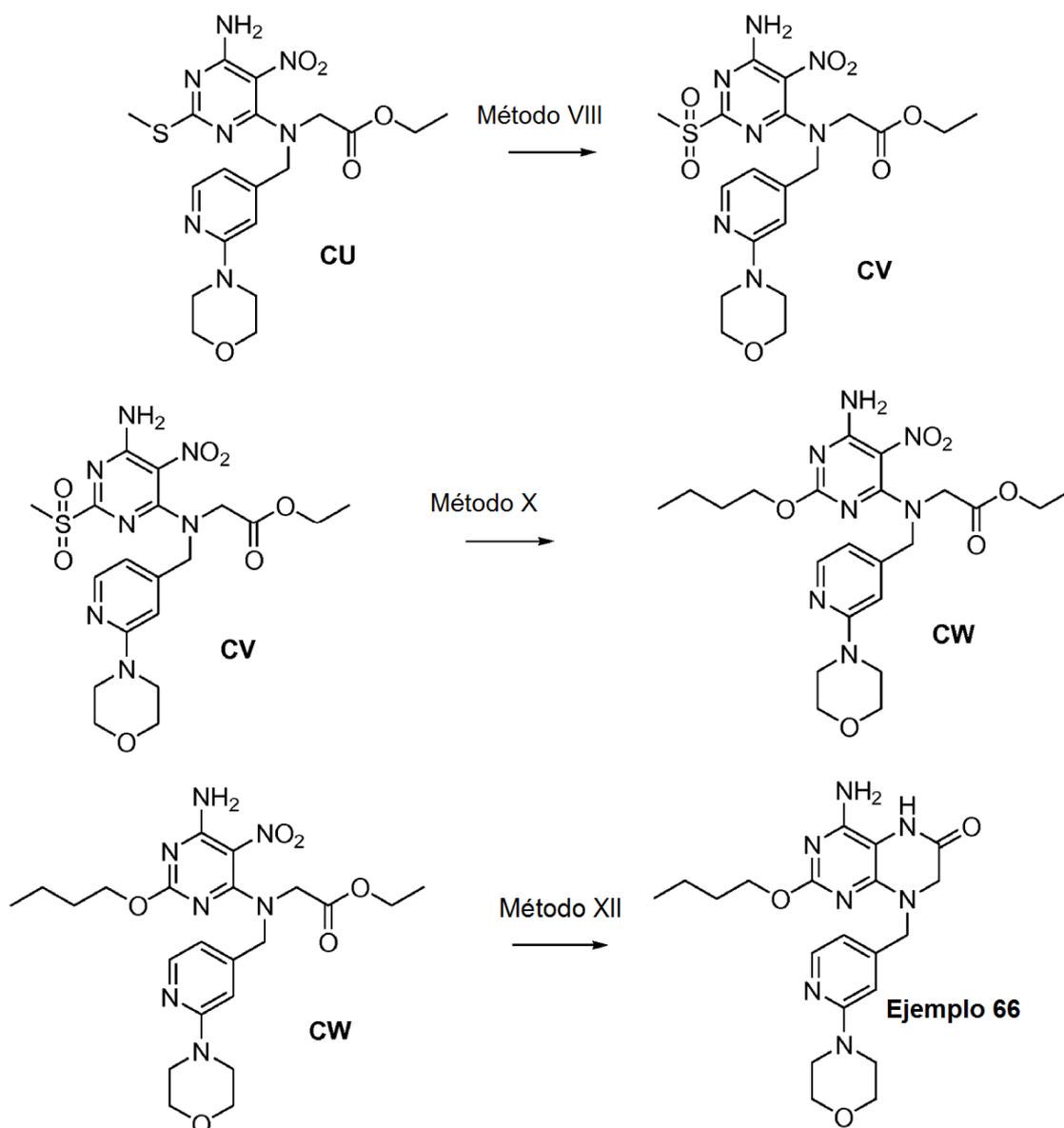
5



¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,61 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8 Hz, 2H), 5,32 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,40 (m, 4H), 4,22 (c, J = 7 Hz, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,45 (m, 5H), 0,94 (t, J = 7 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₃H₃₃N₆O₂: 425,5 (M+H⁺); Observado: 425,2 (M+H).

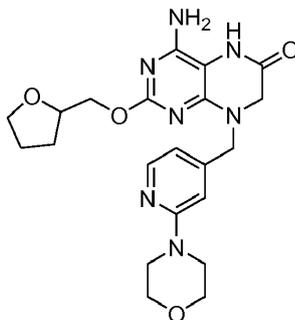
10

Esquema 55: Ejemplo de referencia, Método VIII seguido del Método X seguido del Método XI



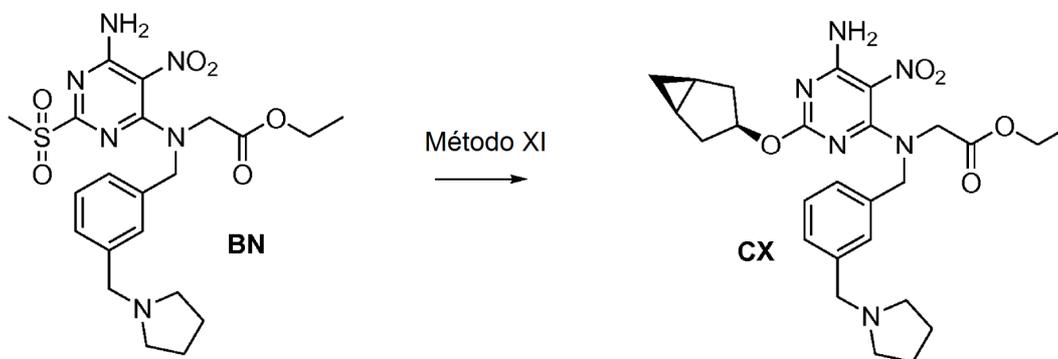
El compuesto **CU**, que se hizo a partir de **BU** siguiendo el mismo procedimiento que para hacer **D**, se convirtió en **CV** usando el **Método VIII**, después el grupo butoxi se instaló siguiendo el **Método X** para dar **CW**. Finalmente, el producto final el **Ejemplo de referencia 66** se produjo siguiendo el **Método XII**. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,70 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 6,58 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 6,22 (s, ancho, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,06-4,02 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,67-3,66 (m, 4H), 3,41-3,37 (m, 4H), 1,57-1,50 (m, 2H), 1,35-1,17 (m, 2H), 0,88-0,83 (m, 3H). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_3$: 413,47 (M+H $^+$); Observado: 414,1 (M+H $^+$).

Ejemplo de referencia 67. Método X seguido del Método XII



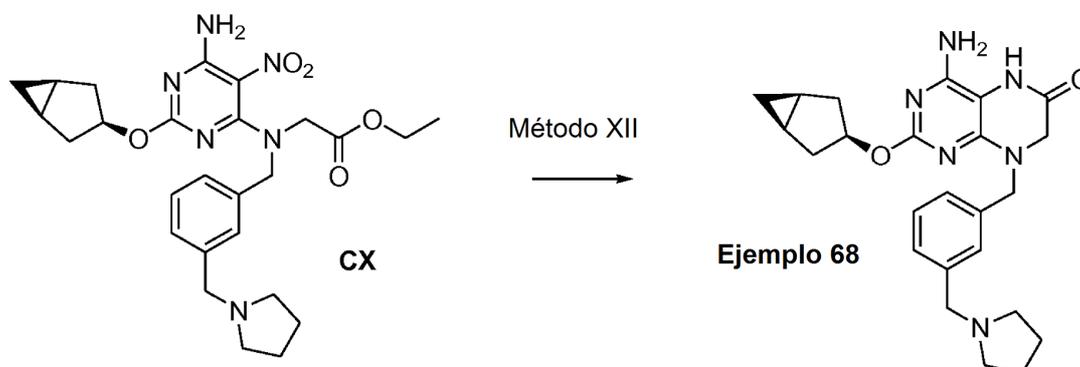
A partir de la sulfona/sulfóxido correspondientes, este compuesto se hizo siguiendo el **Método X** usando tetrahidrofurfurool como el alcohol. Después, se empleó el **Método XII** para conseguir el producto final. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,71 (s, ancho, 1H), 8,05 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 6,54 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 6,23 (s, ancho, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,71-3,58 (m, 7H), 3,46-3,39 (m, 4H), 1,93-1,75 (m, 4H). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_4$: 441,48 (M+H $^+$); Observado: 442,1 (M+H $^+$).

Esquema 56: Preparado a través del Método XI



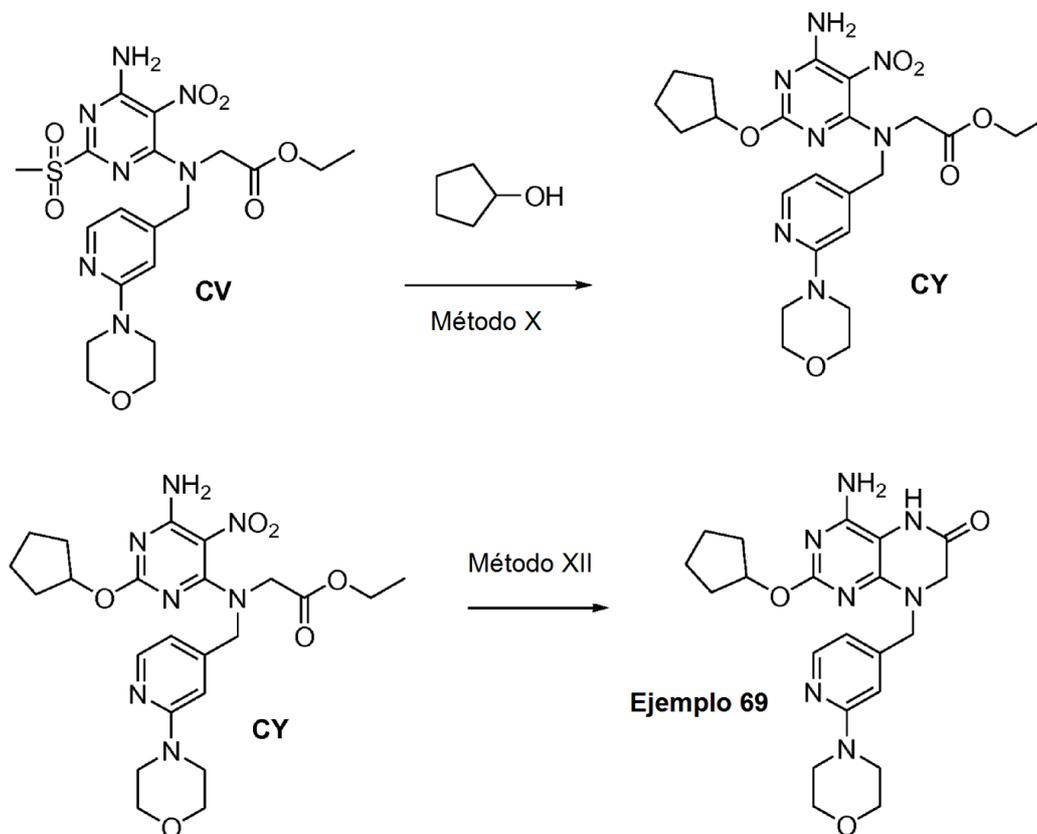
El **Compuesto CX** se hizo siguiendo el **Método XI** usando la sulfona correspondiente **BN** (125 mg) y (1S, 3R, 5R)-biciclo [3,1,0]hexan-3-ol (440 mg) con 2,5 ml de DMF como codisolvente y 4 gotas de TFA a 102 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua, se diluyó con EtOAc, y el pH se ajustó a ≥ 8 usando K_2CO_3 sólido. La mezcla se repartió en EtOAc, y la capa orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice usando CH_2Cl_2 y MeOH/ CH_2Cl_2 como eluyente proporcionó 23 mg del compuesto deseado **CX**. LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_5$: 510,59 (M+H $^+$); Observado: 511,1 (M+H $^+$).

Esquema 57: Ejemplo de referencia 68, Método XII



El **CX** sin purificar de antes se usó en la siguiente etapa: El **Método XII** en MeOH y se agitó durante 3 h hasta que el material de partida se consumió por HPLC/LCMS. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂, se filtró a través de un lecho corto de Celite, y el Celite se lavó con mucha cantidad de metanol:CH₂Cl₂ (50-50), y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió de nuevo en acetonitrilo, y se filtró a través de un filtro de 0,2 micrómetros para retirar cualquier Celite residual. Se añadió agua, la mezcla se congeló y se liofilizó. Se obtuvieron 4,7 mg del **Ejemplo de referencia 68**. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 11,37 (s, ancho, 1H), 10,23-10,17 (m, 1H), 7,54-7,39 (m, 4H), 5,35-5,25 (m, 1H), 4,76 (m, 2H), 4,29-4,28 (m, 2H), 4,05 (m, 3H), 3,28 (s, ancho, 2H), 2,98 (s, ancho, 2H), 2,14-1,46 (m, 9H), 1,38-1,16 (m, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₄H₃₁N₆O₂: 434,53 (M+H⁺); Observado: 435,1 (M+H⁺).

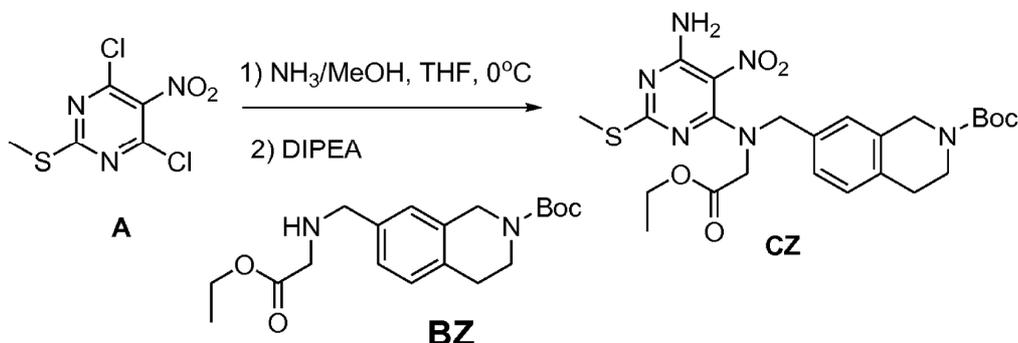
Esquema 58: Ejemplo de referencia 69, Método X seguido del Método XII.



Partiendo de **CV**, se empleó el **Método X** para instalar la funcionalidad ciclopentoxi en el anillo de pirimidina y para dar **CY**. Después, este intermedio se avanzó al **Método XII** para dar lugar al **Ejemplo de referencia 69**. ¹H RMN: (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,70 (s, ancho, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 6,19 (s, ancho, 2H), 5,08 (s, ancho, 2H), 4,55 (s, ancho, 2H), 3,85 (s, ancho, 1 H), 3,66 (s, ancho, 4H), 3,38 (s, ancho, 4H), 1,78-1,22 (m, ancho,

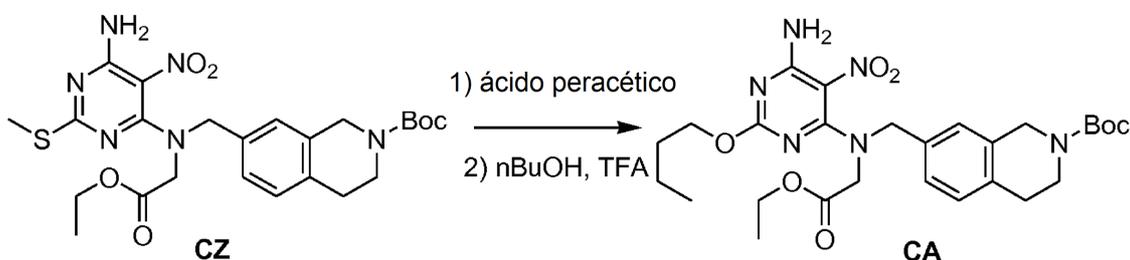
8H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₁H₂₈N₇O₃: 425,48 (M+H⁺); Observado: 426,1 (M+H⁺).

Esquema 59: Preparado a través del Método XVII:



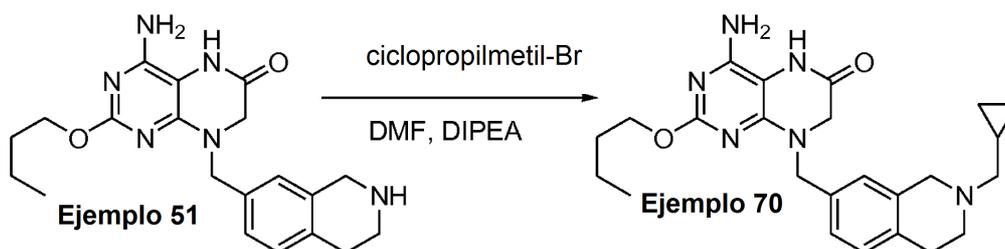
- 5 El compuesto **A** (224 mg, 0,844 mmol) se disolvió en THF anhidro (10 ml) y la mezcla se agitó en una atmósfera de N₂ (g) en un baño de hielo. Una solución de NH₃ 7 N en MeOH (131 µl, 0,92 mmol) en THF (1 ml) se añadió gota a gota durante 3 minutos. La reacción se agitó durante 30 minutos, después de lo cual se añadió más cantidad de NH₃ 7 N en una solución de MeOH (40 µl, 0,36 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 minutos más. A la reacción se le añadió una solución de **BZ** (267 mg, 0,767 mmol) en THF anhidro (2 ml) seguido de DIPEA (267 µl, 1,53 mmol).
- 10 Después, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se diluyó la reacción con EtOAc y se lavó con una solución (ac.) saturada de NaHCO₃ (2 x) seguido de NaCl (ac.) saturado. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación con cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 % en hexanos) dio **CZ** (353 mg, 0,663 mmol). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,11-7,04 (m, 3H), 4,66 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,21 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
- 15

Esquema 60: Compuesto CA Preparado a través del Método XVIII:



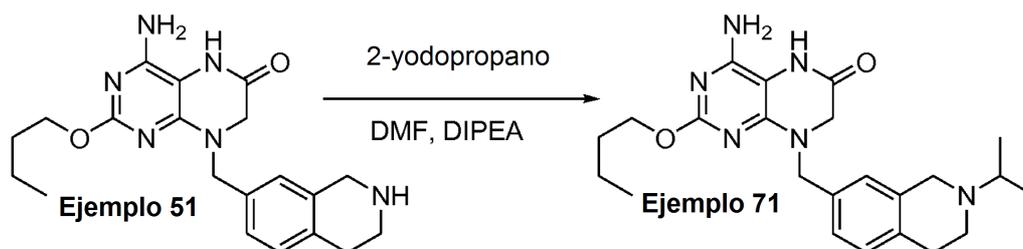
- 20 El compuesto **CZ** (353 mg, 0,663 mmol) se disolvió en acetonitrilo anhidro (13 ml) y se agitó en una atmósfera de N₂ (g) en un baño de hielo. Se añadió una solución de ácido peracético al 32 % (700 µl, 3,22 mmol) y la mezcla se agitó durante 4-5 horas. A ésta se le añadió una solución (ac.) saturada de Na₂S₂O₃ y EtOAc y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después, el extracto orgánico se lavó con una solución (ac.) de NaHCO₃ seguido de NaCl (ac.) saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El intermedio se añadió a n-BuOH (10 ml) y TFA (204 µl, 2,65 mmol) y después se agitó a 100 °C durante 7 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el Compuesto **CA** que se usó sin purificación.
- 25

Esquema 61: Ejemplo de referencia 70, Método XLVIII



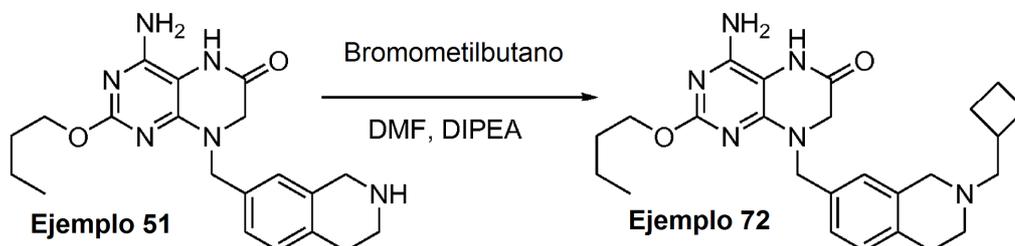
El **Ejemplo de referencia 51** (20 mg, 0,0417 mmol) se disolvió en DMF anhidra (1 ml). A esto se le añadieron bromometilciclopropano (4,5 μ l, 0,0459 mmol) y DIPEA (16 μ l, 0,0917 mmol), y la mezcla se agitó durante 14 horas. La purificación con una columna de HPLC prep. Phenomenex Gemini 5u C₁₈ y se eluyó con un gradiente lineal de acetonitrilo al 5-100 % que contenía TFA al 0,1 % para dar el **Ejemplo de referencia 70** (8,2 mg, 0,0188 mmol). ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,32-7,26 (m, 3H), 4,73 (m, 1H), 4,42 (m, 3H), 4,11 (s, 2H), 3,87 (m, 1 H), 3,43-3,19 (m, 8H), 1,77 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,26 (m, 1 H), 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 0,52 (d, J = 4,5 Hz, 2H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₂H₃₁N₆O₂: 437,3 (M+H⁺); Observado: 437,2 (M+H⁺).

Esquema 62: Ejemplo de referencia 71, Método XLVIII:



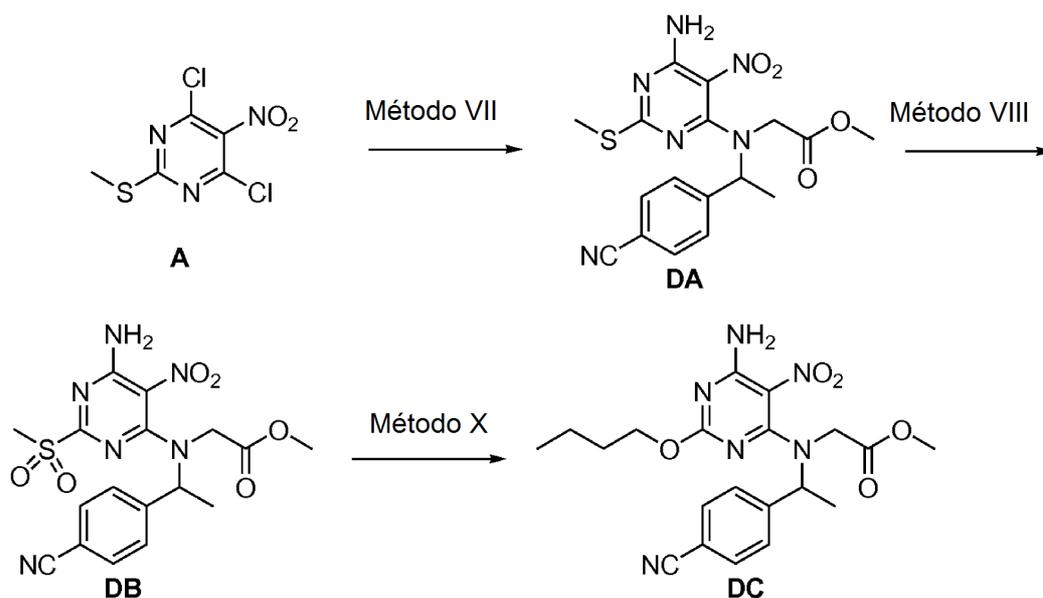
El **Ejemplo de referencia 51** (20 mg, 0,0417 mmol) se disolvió en DMF anhidra (1 ml). A esto se le añadieron 2-yodopropano (4,6 μ l, 0,0459 mmol) y DIPEA (16 μ l, 0,0917 mmol), y la mezcla se agitó durante 14 horas. La purificación con una columna de HPLC prep. Phenomenex Gemini 5u C₁₈ y se eluyó con un gradiente lineal de acetonitrilo al 5-100 % que contenía TFA al 0,1 % para dar el **Ejemplo de referencia 71** (5,5 mg, 0,0130 mmol). ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,30-7,28 (m, 3H), 5,52 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,45 (m, 4H), 3,78 (m, 2H), 3,38-3,15 (m, 6H), 1,75 (m, 2H), 1,47 (m, 8H), 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₃H₃₃N₆O₂: 425,3 (M+H⁺); Observado: 425,2 (M+H⁺).

Esquema 63: Ejemplo de referencia 72, Método XLVIII:



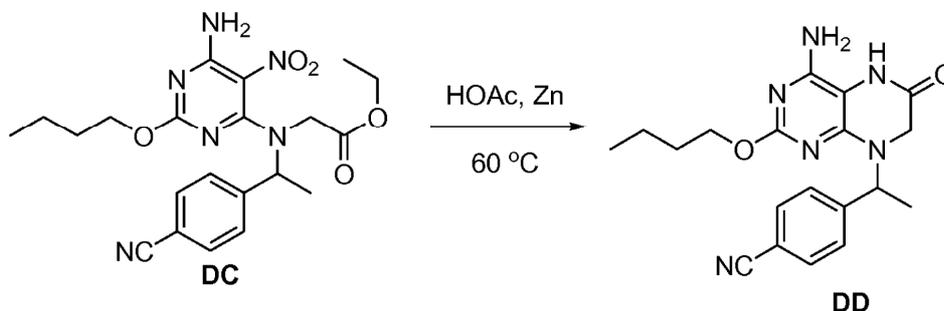
El **Ejemplo de referencia 51** (20 mg, 0,0417 mmol) se disolvió en DMF anhidra (1 ml). A esto se le añadieron bromometilbutano (5,2 μ l, 0,0459 mmol) y DIPEA (16 μ l, 0,0917 mmol), y la mezcla se agitó durante 14 horas. La purificación con una columna de HPLC prep. Phenomenex Gemini 5u C₁₈ y se eluyó con un gradiente lineal de acetonitrilo al 5-100 % que contenía TFA al 0,1 % para dar el **Ejemplo de referencia 72** (8,4 mg, 0,0186 mmol). ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,35-7,20 (m, 3H), 5,43 (m, 1H), 4,41 (m, 4H), 3,70 (m, 1H), 3,32-3,22 (m, 7H), 3,13 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,99 (m, 4H), 1,73 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₅H₃₅N₆O₂: 451,3 (M+H⁺); Observado: 451,2 (M+H⁺).

Compuesto DC, Método VII seguido del Método VIII seguido del Método X



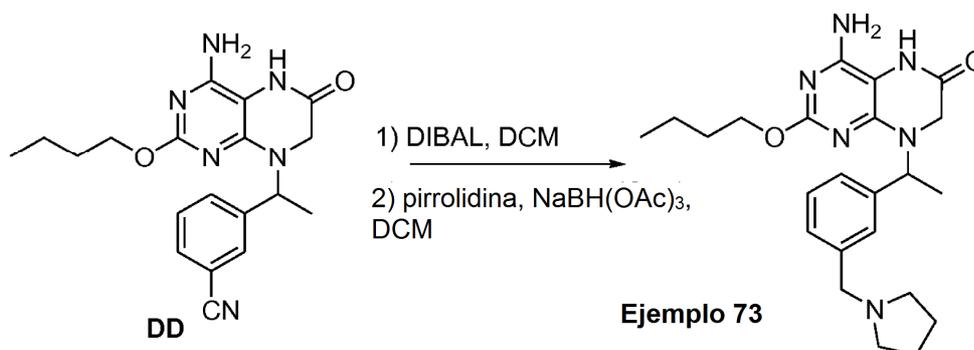
Se preparó usando el **Método VII** Compuesto **DA**: LCMS-ESI⁺: calc. para C₁₈H₂₀N₆O₄S: 417,4 (M+H⁺); Observado: 417,0 (M+H⁺). **Después del Método VIII**: Compuesto **DB**: LCMS-ESI⁺: calc. para C₁₈H₂₀N₆O₆S: 449,4 (M+H⁺); Observado: 448,8 (M+H⁺). **Después del Método X**: Compuesto **DC**: ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,68-7,48 (m, 4H), 5,10-4,90 (m, 1H), 4,22-4,09 (m, 4H), 3,91 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,52-1,40 (m, 2H), 1,29-1,19 (m, 6H), 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₁H₂₇N₆O₅: 443,5 (M+H⁺); Observado: 443,1 (M+H⁺).

Esquema 64: Compuesto DD Preparado a través del Método XXXIII:



El compuesto **DD** se hizo mediante un método similar al que se usó para preparar el compuesto **CE**. LCMS-ESI⁺: calc. para C₁₉H₂₃N₆O₂: 367,4 (M+H⁺); Observado: 367,1 (M+H⁺).

Esquema 65: Ejemplo de referencia 73, Método XLIX:

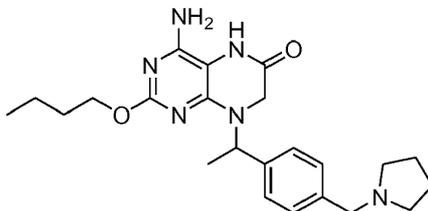


¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,60-7,50 (m, 4H), 4,22-4,17 (m, 1H), 4,50-4,41 (m, 4H), 4,13 (d, J = 16,8 Hz, 1 H), 3,60 (d, J = 17,1 Hz, 1 H), 3,49-3,42 (m, 2H), 3,20-3,17 (m, 2H), 2,20-2,16 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,80-1,68 (m,

5H), 1,52-1,42 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₃H₃₃N₆O₂: 425,5 (M+H⁺); Observado: 425,3 (M+H⁺).

Ejemplo de referencia 74. Método XXXIII seguido del Método XLIX:

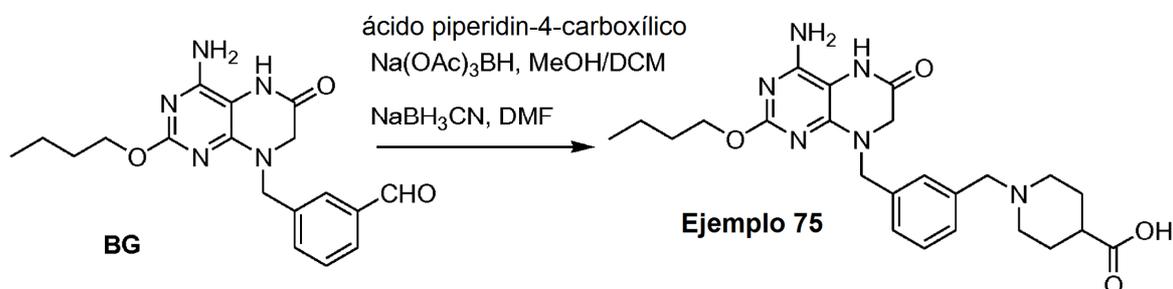
5



¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,58-7,48 (m, 4H), 6,22-6,18 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 4H), 4,12 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,49-3,42 (m, 2H), 3,22-3,18 (m, 2H), 2,20-2,16 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,80-1,45 (m, 7H), 0,98 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₃H₃₃N₆O₂: 425,5 (M+H⁺); Observado: 425,2 (M+H⁺).

10

Esquema 66: Ejemplo de referencia 75, Método L:

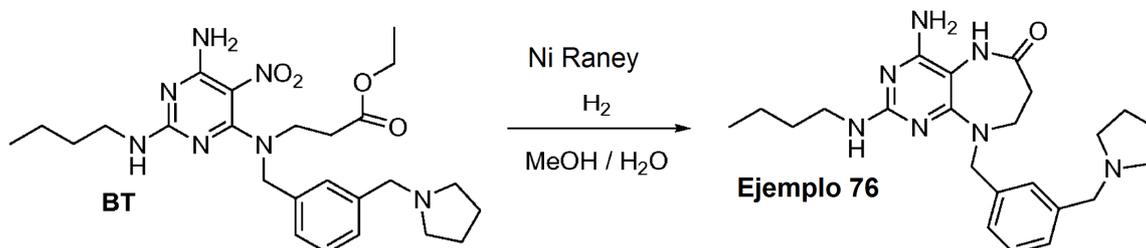


A una solución de **BG** (20 mg, 0,056 mmol) en MeOH/CH₂Cl₂ (1:1, 3 ml) se le añadieron ácido piperidin-4-carboxílico (33 mg, 0,25 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (30 mg, 0,14 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Después, el disolvente se retiró y el residuo se disolvió de nuevo en DMF (2 ml). A la mezcla se le añadió cianoborohidruro sódico (15 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, la mezcla se diluyó por MeOH, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 5-100 % en H₂O) para dar el **Ejemplo de referencia 75**. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7,53-7,49 (m, 4H), 4,93 (s, 2H), 4,39-4,33 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 3,55-3,51 (m, 2H), 3,08-2,99 (m, 2H), 2,63-2,60 (m, 1H), 2,26-2,21 (m, 2H), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,73-1,68 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₄H₃₃N₆O₄: 469,5 (M+H⁺); Observado: 469,2 (M+H⁺).

15

20

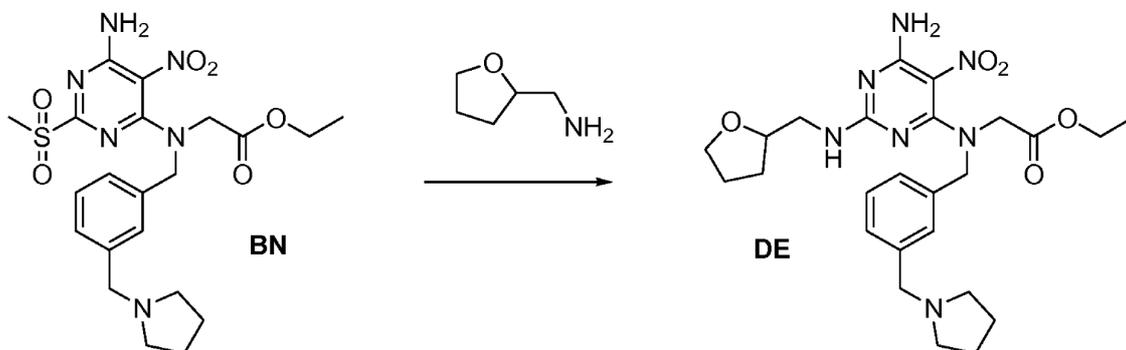
Esquema 67: Ejemplo de referencia 76, Preparado usando el Método XIV:



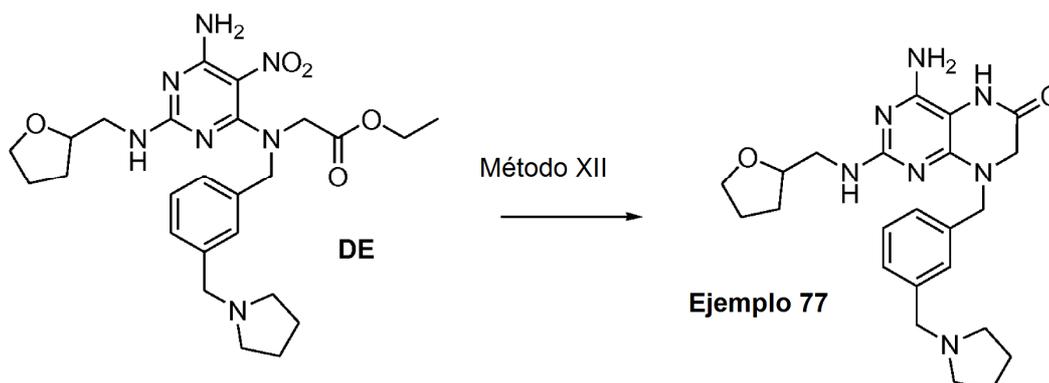
25

El **Ejemplo de referencia 76**. Un matraz que contenía una solución de **BT** (23,0 mg) en MeOH (4,0 ml) se trató con una suspensión de níquel Raney al 50 % p/v ac. (1 ml). El sistema se purgó/se cargó de nuevo con H₂/vacío varias veces, después se agitó vigorosamente en una atmósfera de globo de H₂ a 23 °C durante 4 días. La reacción se filtró sobre Celite con la ayuda de MeOH/CH₂Cl₂. El filtrado se concentró, dando el **Ejemplo de referencia 76** en forma de un sólido de color amarillo (20 mg, rendimiento del 99 %). ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,31-7,17 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,17 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,63-2,56 (m, 2H), 2,54-2,47 (m, 4H), 1,83-1,74 (m, 4H), 1,47-1,38 (m, 2H), 1,38-1,18 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₃H₃₄N₇O: 424,3 (M+H⁺); Observado: 424,2 (M+H⁺).

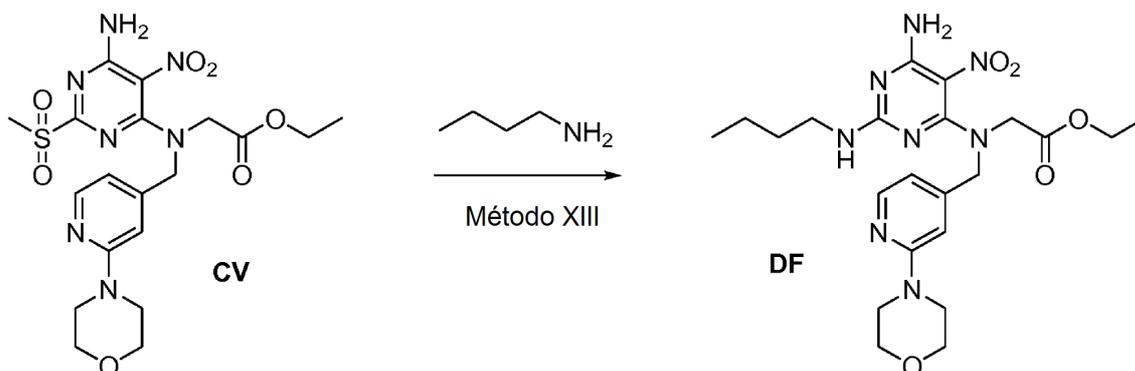
30

Esquema 68: Compuesto DE Preparado a través del Método XIII

5 La sulfona **BN**, (74,3 mg) se disolvió en 1,5 ml de THF, y se añadió 300 μ l de tetrahydrofurfuril amina. La mezcla se calentó a 60 $^{\circ}$ C durante una hora, después se inactivó mediante la adición de agua, y se diluyó con EtOAc. Después de lavar la capa orgánica con agua, y después con salmuera, los extractos orgánicos se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto **DE** se purificó con cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ para dar 35,3 mg. LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₅H₃₅N₇O₅: 513,59 (M+H⁺); Observado: 514,0 (M+H⁺), 257,6 (M+2H⁺/2).

Esquema 69: Ejemplo de referencia 77, Método XII

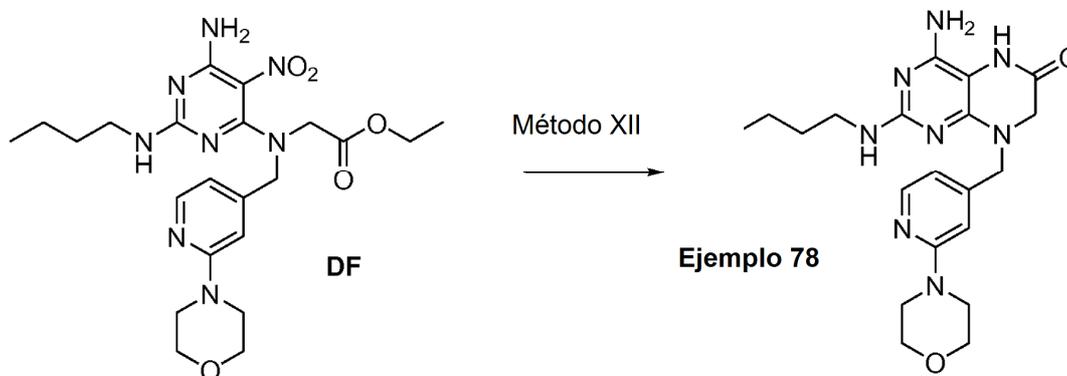
10 El **Compuesto DE** se avanzó por el **Método XII** para dar el **Ejemplo de referencia 77**. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,52 (s, ancho, 1H), 7,27-7,21 (m, 4H), 5,85 (s, ancho, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,70 (m, 3H), 3,64-3,45 (m, 3H), 3,35-3,08 (m, 3H), 2,49 (s, ancho, 4H), 1,89-1,64 (m, 6H), 1,58-1,41 (m, 2H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₃H₃₂N₇O₂: 437,54 (M+H⁺); Observado: 438,2 (M+H⁺).

Esquema 70: Compuesto DF Preparado a través del Método XIII

Partiendo de **CV**, el **Método XIII** se empleó con butilamina. Después de la purificación sobre gel de sílice eluyendo

con CH_2Cl_2 y un gradiente de MeOH al 20 %/ CH_2Cl_2 , se obtuvo el **Compuesto DF**. LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2$: 488,54 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 489,1 ($\text{M}+\text{H}^+$), 245,0 ($(\text{M} + 2\text{H}^+)/2$).

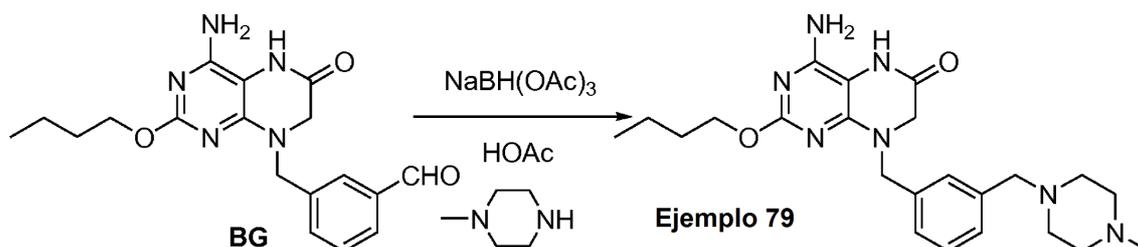
Esquema 71: Ejemplo de referencia 78, Método XII



5 El compuesto **DF** se avanzó usando el **Método XII** para dar lugar al **Ejemplo de referencia 78**. ¹H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 10,05 (s, 1H), 7,80 (s, ancho, 1H), 7,51 (d, ancho, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 7,39 (s, ancho, 2H), 7,03 (s, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 4,71 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,72 (s, ancho, 4H), 3,58 (s, ancho, 4H), 3,16-3,14 (m, 2H), 1,38-1,16 (m, 4H), 0,78 (t, $J = 7$ Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_2$: 412,49 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 413,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10

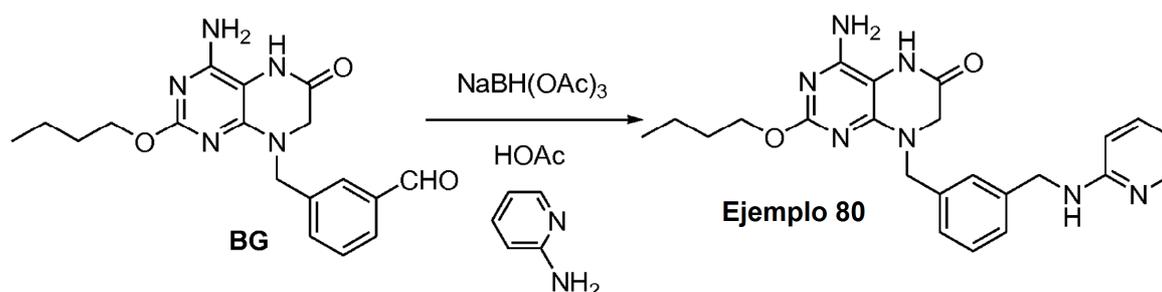
Esquema 72: Ejemplo de referencia 79, Hecho usando el Método XXI:



15 El compuesto **BG** (23 mg, 0,066 mmol) se añadió a NMP anhidro (1 ml). A esto se le añadieron metil piperazina (73 μl , 0,66 mmol) y HOAc (19 μl , 0,33 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. A esto se le añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (140 mg, 0,66 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla se diluyó con MeOH y se purificó con una columna de HPLC prep. Phenomenex Gemini 5u C_{18} y se eluyó con un gradiente lineal de acetonitrilo al 5-100 % que contenía TFA al 0,1 % para dar el **Ejemplo de referencia 79** (16 mg, 0,036 mmol). ¹H RMN (CD_3OD 300 MHz): δ 7,48-7,45 (m, 4H), 4,44 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,52 (s a, 4H), 3,32 (s a, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_2$: 440,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 440,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20

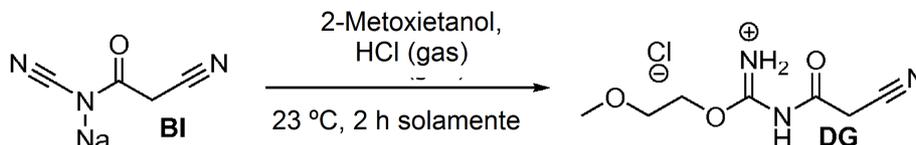
Esquema 73: Ejemplo de referencia 80, Hecho usando el Método XXI:



25 El compuesto **BG** (23 mg, 0,066 mmol) se añadió a NMP anhidro (1 ml). A esto se le añadieron 2-amino piridina (62 mg, 0,66 mmol) y HOAc (19 μl , 0,33 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después, a esto se le añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (140 mg, 0,66 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla se diluyó con MeOH y se purificó con una columna de HPLC prep. Phenomenex Gemini 5u C_{18} y se eluyó con un gradiente lineal de

acetonitrilo al 5-100 % que contenía TFA al 0,1 % para dar el **Ejemplo de referencia 80** (6 mg, 0,014 mmol). ^1H RMN (CD_3OD 300 MHz): δ 7,93 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 4H), 7,09 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 6,93 (m, 1 H), 4,62 (s, 2H), 4,39 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_2$: 434,2 (M+H $^+$); Observado: 434,1 (M+H $^+$).

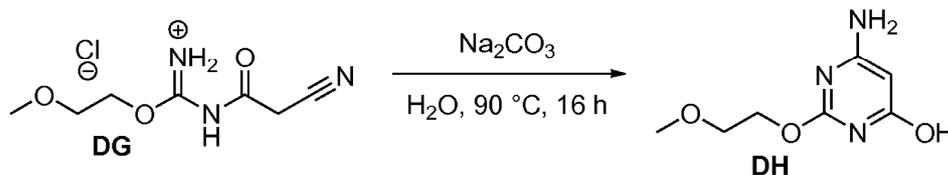
5

Esquema 74

Método LI: Cloruro de N-cianoacetil-(2-metoxietoxil)-isouronio (Compuesto DG). Una suspensión de cianoacetilcianamida, sal monosódica **BI** (20,0 g, 153 mmol) en 2-metoxietanol (100 ml) se trató con HCl (4,0 M en dioxano, 100 ml, 400 mmol). Durante la adición, la suspensión se hizo más coloidal y hubo una exotermia moderada a una temperatura interna de 52 °C. Después de 3 h, se añadió con precaución NaHCO_3 al 10 % p/v ac. (140 ml) (efervescencia) hasta que el pH de la fase ac. llegó a 8,0. La capa orgánica se recogió, y la fase acuosa se extrajo (2 x 100 ml de EtOAc). Todas las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), y se filtraron sobre fritas sinterizadas, y se concentraron para dar un volumen de ~10 ml. El residuo en jarabe espeso que contenía cloruro de N-cianoacetil-(2-metoxietoxil)-isouronio en bruto, **DG**, que es inestable y se usó inmediatamente en la siguiente reacción. LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3$: 186,1 (M+H $^+$); Observado: 186,0 (M+H $^+$).

10

15

Esquema 75

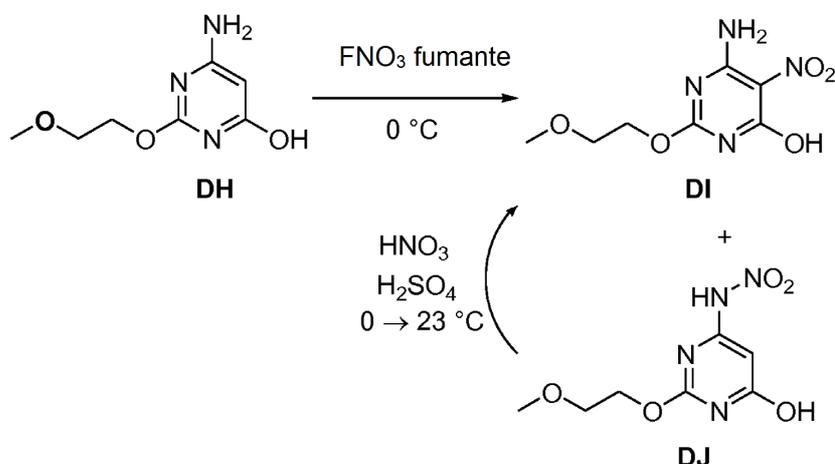
20

Método LII: 4-Amino-2-(2'-Metoxietoxil)-6-hidroxipirimidina (Compuesto DH). Una emulsión de todo el cloruro de N-cianoacetil-butylisouronio en bruto **DG** (28,4 g, 153 mmol) en una mezcla de dioxano y 2-metoxietanol (~10 ml) se trató con Na_2CO_3 al 10 % p/v ac. (120 ml) y se agitó vigorosamente a 90 °C durante 18 h. Después, la reacción se dejó enfriar a 23 °C durante la siguiente hora. La reacción se extrajo con varias porciones de EtOAc. La capa acuosa se neutralizó a pH = 7,0 con HCl ac. conc. y se concentró para dar un semisólido. Las capas orgánicas y el semisólido derivado acuoso se combinaron, y se trituraron con MeOH/EtOAc caliente. El sistema se enfrió a 23 °C y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Eluyente: 100:0 \rightarrow 80:20 de DCM/MeOH), dando el producto semipuro, **Compuesto DH**, en forma de un sólido oleoso. El sólido se trituró con DCM, y los cristales de color blanco del **Compuesto DH** puro se obtuvieron por filtración (584 mg, rendimiento del 2 % en 2 etapas). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ (ppm) 11,22 (s, ancho, 1H), 10,43 (s, ancho, 1H), 7,40 (s, ancho, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 4,36 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H), 3,61 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H), 3,30 (s, 3H). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3$: 186,1 (M+H $^+$); Observado: 186,0 (M+H $^+$).

25

30

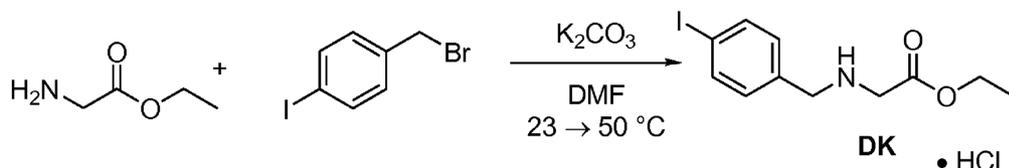
Esquema 76



Método LIII: 4-Amino-2-(2'-metoxietoxil)-5-nitro-6-hidroxipirimidina, DJ. Un matraz que contenía HNO₃ acuoso fumante (1,0 ml) a 0 °C se trató con 4-amino-2-(2'-metoxietoxi)-6-hidroxipirimidina **DH** (500 mg) en porciones durante un periodo de 10 min. La reacción de color cimarrón se trató con más cantidad de HNO₃ fumante (200 µl). Después de 2 h, la reacción se añadió gota a gota a H₂O (10 ml) a 0 °C. El pH se ajustó a 11,0 a través de la adición en porciones de Na₂CO₃ sólido a 0 °C. Después, se añadió gota a gota HCl ac. 1,0 M hasta que el pH llegó a 3,0. El sólido de color rosa que precipitó se retiró por filtración, y el filtrado se dejó en reposo abierto al aire durante una noche. La solución paso de color púrpura a amarillo. Después, el filtrado se cargó directamente sobre una columna C18 Teledyne Isco "gold" de 50 gramos y se sometió a cromatografía ultrarrápida (Eluyente: 95:5 → 0:100 de HCl/CH₃CN al 0,05 % p/v ac.) dando una mezcla de **DI** y **DJ**. Esta mezcla se disolvió en un mínimo de DMSO y se cargó directamente en una columna Teledyne Isco "gold" de 15 gramos y se sometió a cromatografía ultrarrápida (Eluyente: 95:5 → 0:100 de HCl/CH₃CN al 0,05 % p/v ac.), dando los productos separados **DI** (producto de mayor polaridad) (175 mg, rendimiento del 28 %) y **DJ** (producto de polaridad inferior) (44,2 mg, rendimiento del 7 %). Datos para **DI** (producto de alta polaridad): ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm) 12,15 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 4,50 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₇H₁₁N₄O₅: 231,1 (M+H⁺); Observado: 230,9 (M+H⁺). Datos para **DJ** (producto de alta polaridad): ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm) 12,40 (s, ancho, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 4,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₇H₁₁N₄O₅: 231,1 (M+H⁺); Observado: 230,8 (M+H⁺).

Una muestra analíticamente pura de **DI** (36,3 mg) se trató con HNO₃ fumante (500 µl) a 0 °C. Después, se introdujo gota a gota H₂SO₄ ac. conc. (500 µl) durante un periodo de 3 min. Después de 5 min, la reacción se añadió gota a gota a una suspensión enfriada con hielo de NaHCO₃ (2,52 g) en H₂O (10 ml). La reacción se dejó calentar a 23 °C. La solución homogénea se cargó directamente sobre una columna Teledyne Isco "gold" de 15 gramos y se sometió a cromatografía ultrarrápida (Eluyente: 95:5 → 0:100 de HCl/CH₃CN al 0,05 % p/v ac.), dando **DJ** (16,2 mg, rendimiento del 45 %) que tenía datos analíticos como se han detallado anteriormente.

Esquema 77

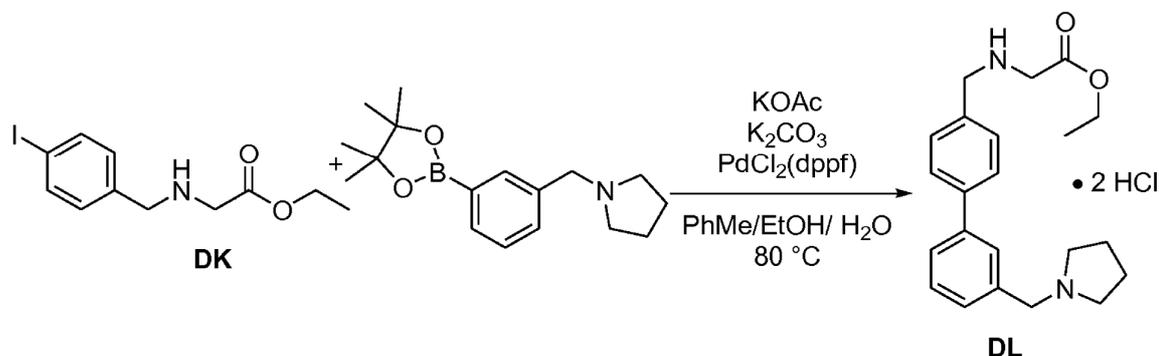


Método LIV: N-(4'-Yodobencil)-glicinato de etilo, clorhidrato, compuesto DK. Una suspensión de clorhidrato de glicinato de etilo (944 mg) en DMF (6,0 ml) se agitó durante 5 min. Se añadió bromuro de *p*-yodobencilo (2,00 g). El sistema heterogéneo se calentó a 50 °C y se agitó durante 5 min, tiempo durante el cual, la mayor parte de los sólidos se disolvieron. Se añadió constantemente K₂CO₃ (2,80 g, granular) durante 5 min. Después de 2 h, la reacción se enfrió a 23 °C. Se añadió HCl ac. conc. (3,3 ml) seguido de H₂O (7,0 ml). La mezcla heterogénea se agitó durante 15 min y se filtró (la torta se lavó con CH₃CN (4 x 5 ml)). El filtrado neto se concentró hasta que no quedó CH₃CN. La solución de producto en bruto se filtró a través de un filtro de Teflon de 0,45 micrómetros y se cargó directamente sobre una columna Teledyne Isco "gold" de 100 gramos y se sometió

a cromatografía ultrarrápida (Eluyente: 95:5 → 0:100 de HCl/CH₃CN al 0,05 % p/v ac.), dando **DK** (688 mg, rendimiento del 29 %) en forma de una sal HCl. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm) 9,78 (s, 2H), 7,84 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,23 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₁₁H₁₅INO₂: 320,0 (M+H⁺); Observado: 319,9 (M+H⁺).

5

Esquema 78



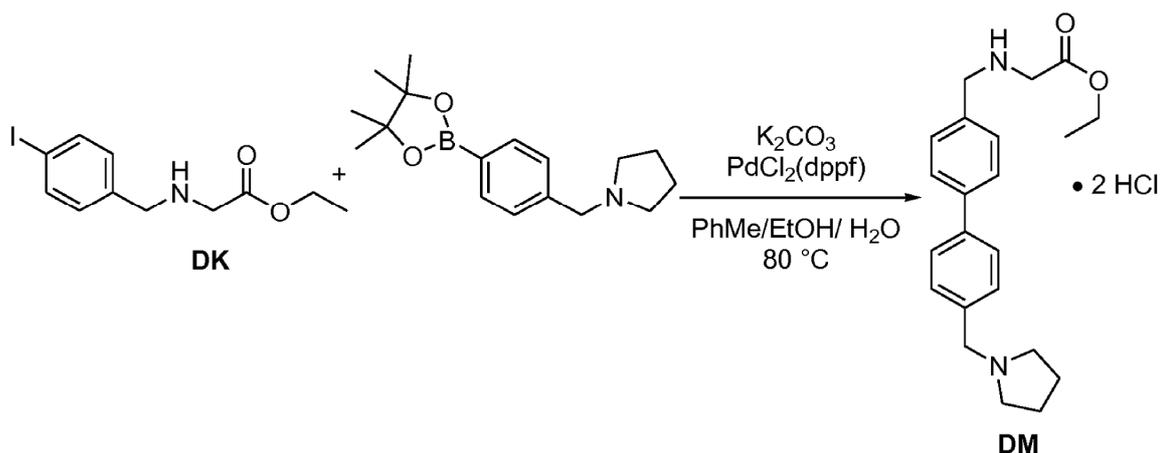
Método LV: Compuesto DL. Una suspensión de Na₄-(4'-yodobencil)-glicinato de etilo, clorhidrato (**DK**) (200 mg), diéster de pinacolato del ácido 3-(pirrolidin-1'-ilmetil) bencenoborónico (162 mg), KOAc (166 mg), H₂O (1,0 ml), EtOH absoluto (1,0 ml), y PhMe (2,0 ml) se desgasificó con argón a través de una aguja durante 5 min. Se añadió PdCl₂(dppf) (12 mg) y la reacción se calentó a 80 °C. Después de 12 h, no se consiguió ninguna conversión, por lo que se añadió K₂CO₃ (233 mg) seguido, después de 2 h, de más cantidad de PdCl₂(dppf) (12 mg). Después de la finalización de la reacción, se enfrió a 23 °C y se repartió entre Na₂CO₃ al 10 % y EtOAc. La fase orgánica se recogió, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se trató con HCl ac. 1,0 M y CH₃CN (mínimo para conseguir una solución) y se cargó directamente sobre una columna Teledyne Isco "gold" de 50 gramos y se sometió a cromatografía ultrarrápida (Eluyente: 95:5 → 0:100 de HCl/CH₃CN al 0,05 % p/v ac.), dando **DL** (185,2 mg, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color blanco (en la forma diclorhidrato). ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,96 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,85-7,76 (m, 1 H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,64-7,58 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,33 (c, J = 7,0 hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,31-3,27 (m, 2H), 2,23-2,13 (m, 2H), 2,12-2,00 (m, 2H), 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₂H₂₉N₂O₂: 353,2 (M+H⁺); Observado: 353,1 (M+H⁺).

10

15

20

Esquema 79



25

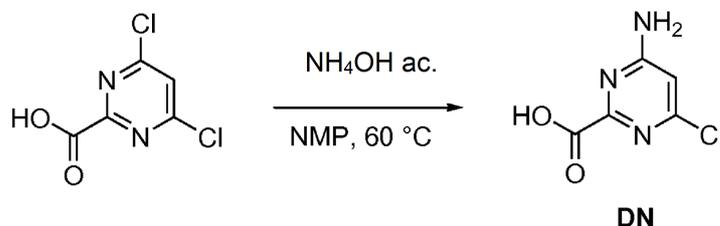
30

Método LVI: Compuesto DM. Una suspensión de Na₄-(4'-yodobencil)-glicinato de etilo, clorhidrato (**DK**) (200 mg), diéster de pinacolato del ácido 4-(pirrolidin-1'-ilmetil) bencenoborónico (162 mg), PdCl₂(dppf) (24 mg) y K₂CO₃ (233 mg) en PhMe (2,0 ml), EtOH absoluto (1,0 ml), y se desgasificó H₂O (1,0 ml) con argón a partir de una aguja durante 2 min. Después, la reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a 23 °C, y el pH se ajustó a 1,0 usando HCl ac. 1,0 M (-4,0 ml). La reacción se concentró para retirar PhMe y EtOH, y se añadió H₂O junto con CH₃CN (mínimo necesario para salvación). La solución se cargó sobre una columna Teledyne Isco "gold" de 50 gramos y se sometió a cromatografía ultrarrápida (Eluyente: 95:5 → 0:100 de HCl/CH₃CN al 0,05 % p/v ac.), dando **DM** (187 mg, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color blanco (en la forma

diclorhidrato). ^1H RMN (CD_3OD 300 MHz): δ (ppm) 7,891 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,890 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,32 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,58-3,48 (m, 2H), 3,30-3,18 (m, 2H), 2,24-2,11 (m, 2H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,32 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$: 353,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 353,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5

Esquema 80

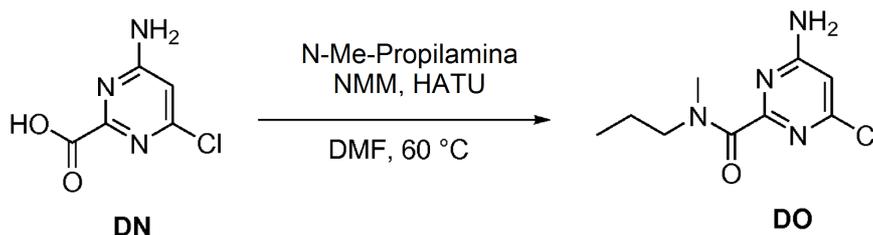


Método LVII: Compuesto DN. Una solución de 2-carboxi-4,6-dicloropirimidina (1,00 g) en NMP (10 ml) a 23 °C se trató gota a gota con NH_4OH ac. conc. (2,0 ml). Una vez cesó la efervescencia, la reacción se calentó lentamente a 60 °C, y se mantuvo a esta temperatura durante 4 h. La reacción se enfrió a 23 °C, y se añadió H_2O (10 ml), dando una suspensión lechosa. Se añadió gota a gota HCl ac. conc. (2,0 ml). Después de 30 min, la suspensión se filtró, y la torta de filtro se secó en un horno de vacío a 45 °C, dando DN (537 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ (ppm) 13,40 (s, ancho, 1 H), 7,58 (s ap., ancho, 2H), 6,58 (s, 1 H). LCMS-ESI: el compuesto no se ioniza.

10

15

Esquema 81:



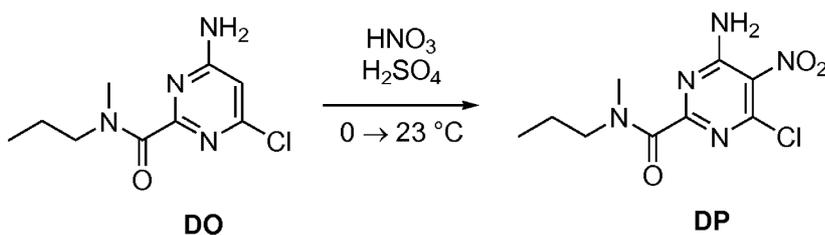
Método LVIII: Compuesto DO: Una suspensión de 4-amino-2-carboxi-6-cloropirimidina (535 mg), DMF (3,0 ml), y N-Metil Morfolina (1,72 ml) se calentó a 60 °C. Se añadió N-metil-propilamina (642 μl) junto con más DMF (1,0 ml, para facilitar la fluidez). Después, se introdujo HATU (1,19 g). Después de la finalización de la reacción, se concentró a 60 °C para retirar las aminas volátiles. La reacción se enfrió a 23 °C, y se añadió HCl ac. 1,0 M (2,0 ml). La solución se cargó directamente sobre una columna Teledyne Isco "gold" de 50 gramos y se sometió a cromatografía ultrarrápida (Eluyente: 95:5 \rightarrow 0:100 de $\text{HCl}/\text{CH}_3\text{CN}$ al 0,05 % p/v ac.), dando DO (618 mg, 87 %) en forma de un aceite de color naranja, que solidificó después de un periodo de reposo. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) (el compuesto existe en forma de una mezcla de dos rotámeros de amida a 23 °C con algunos protones asociados que tienen resonancias distintas): δ (ppm) 7,50 (s. ap., ancho, 2H), 6,49 (s, 1 H), 3,36 (t, $J = 7,6$ Hz, 1,5 H, un rotámero), 3,06 (t, $J = 7,6$ Hz, 1,5 H, un rotámero), 2,93 (s, 1,5 H, un rotámero), 2,80 (s, 1,5H, un rotámero), 1,56 (ct ap., $J = 7,6$ Hz, 7,6 Hz, 2H, ambos rotámeros), 0,91 (t, $J = 7,6$ Hz, 1,5H, un rotámero), 0,76 (t, $J = 7,6$ Hz, 1,5H, un rotámero). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{ClN}_4\text{O}$: 229,1 ($\text{M}+\text{H}^+$) y 231,1 ($\text{M}+2+\text{H}^+$); Observado: 229,1 ($\text{M}+\text{H}^+$) y 231,1 ($\text{M}+2+\text{H}^+$).

20

25

30

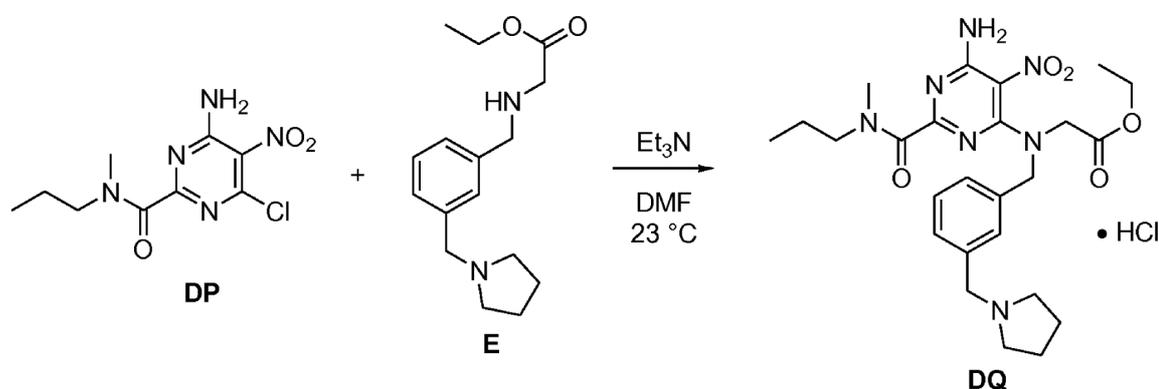
Esquema 82



Método LIX: Compuesto DP. Un matraz que contenía la pirimidina DO (538 mg) se enfrió a 0 °C. Se añadió

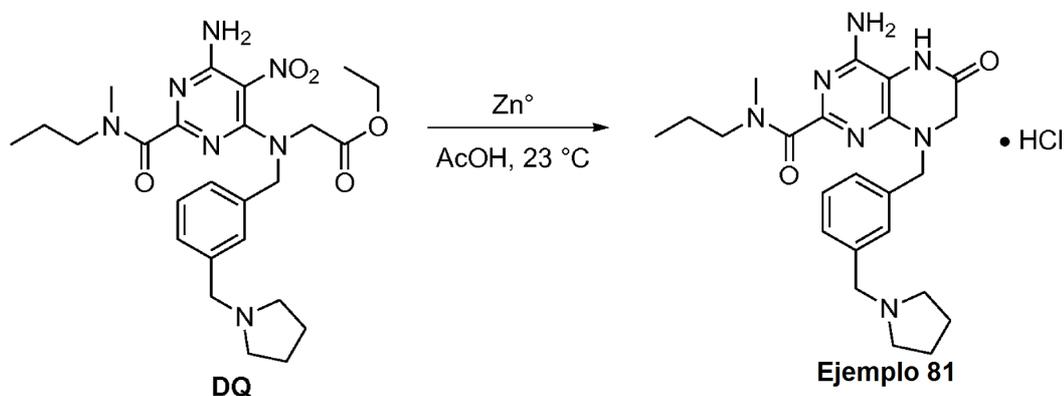
HNO₃ fumante (1,0 ml). Después del cese de la exotermia inicial, se introdujo H₂SO₄ ac. conc. (1,0 ml) durante un periodo de 3 min. Después, la reacción se dejó calentar a 23 °C. Después de 45 h, la reacción se añadió gota a gota a una suspensión enfriada con hielo de NaHCO₃ (5,0 g) en H₂O (20 ml). Se formó un precipitado de color amarillo. Después, la reacción interrumpida se trató con CH₃CN (4,5 ml) y DMF (1,5 ml). La solución ahora homogénea se cargó directamente sobre una columna Teledyne Isco "gold" de 50 gramos y se sometió a cromatografía ultrarrápida (Eluyente: 95:5 → 0:100 de HCl/CH₃CN al 0,05 % p/v ac.), dando **DP** (180,4 mg, rendimiento del 28 %) en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) (el compuesto existe en forma de una mezcla de dos rotámeros de amida a 23 °C con algunos protones asociados que tienen resonancias distintas): δ (ppm) 7,91 (s ap., ancho, 2H), 3,50 (t, J = 7,6 Hz, 1 H, un rotámero), 3,17 (t, J = 7,6 Hz, 1 H, un rotámero de amida), 3,10 (s, 1,5H, un rotámero), 2,98 (s, 1,5H, un rotámero), 1,68 (ct ap., J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H, ambos rotámeros), 0,97 (t, J = 7,6, 1,5H, un rotámero), 0,85 (t, J = 7,6 Hz, 1,5H, un rotámero). LCMS-ESI⁺: calc. para C₉H₁₃ClN₅O₃: 274,1 (M+H⁺) y 276,1 (M+2+H⁺); Observado: 274,0 (M+H⁺) y 276,0 (M+2+H⁺).

Esquema 83:



Método LX: Compuesto DQ. Se añadió una solución de **E** (30 mg) en DMF (500 µl) en un vial que contenía la pirimidina **DP** (30 mg). Finalmente, se añadió Et₃N (31 µl) a 23 °C. Después de 2 h, la reacción estaba completa. HCl ac. 1,0 M (300 µl) y CH₃CN (50 µl). La reacción se cargó directamente sobre una columna Teledyne Isco "gold" de 5,5 gramos y se sometió a cromatografía ultrarrápida (Eluyente: 95:5 → 0:100 de HCl/CH₃CN al 0,05 % p/v ac.), dando **DQ** (16,4 mg, rendimiento del 27 %) en forma de una sal monohidrógeno. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) (el compuesto existe en forma de una mezcla de dos rotámeros de amida a 23 °C con algunos protones asociados que tienen resonancias distintas): δ (ppm) 12,65 (s, ancho, 1 H), 7,71 (s ap., ancho, 2H), 7,44-7,26 (m, 4H), 4,83 (s, 2H), 4,30-4,02 (m, 4H), 3,63-3,57 (m, 2H), 3,43 (t, J = 7,6 Hz, 1 H, un rotámero), 3,17 (t, J = 7,6 Hz, 1H, un rotámero), 3,02 (s, 1,5H, un rotámero), 3,01-2,79 (m, 4H), 2,92 (s, 1,5H, un rotámero), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,61 (ct ap., J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H, ambos rotámeros), 1,27 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 7,6 Hz, 1,5H, un rotámero), 0,85 (t, J = 7,6 Hz, 1,5H, un rotámero). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₅H₃₆N₇O₅: 514,3 (M+H⁺); Observado: 514,2 (M+H⁺).

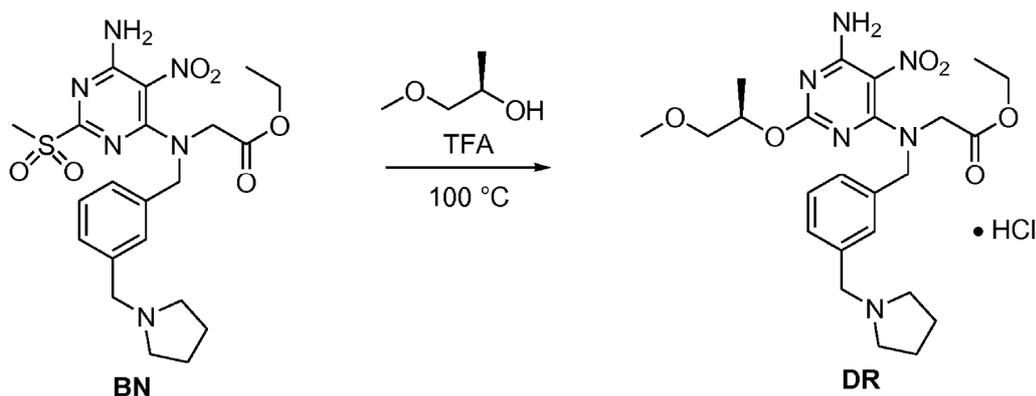
Esquema 84: Ejemplo de referencia 81



Método LXI: Ejemplo de referencia 81. Una solución de la amida **DQ** (16,4 mg) en AcOH glacial (1,64 ml) se trató con polvo de cinc (48 mg) a 23 °C. Después de la finalización de la reacción (3 h), se diluyó con H₂O

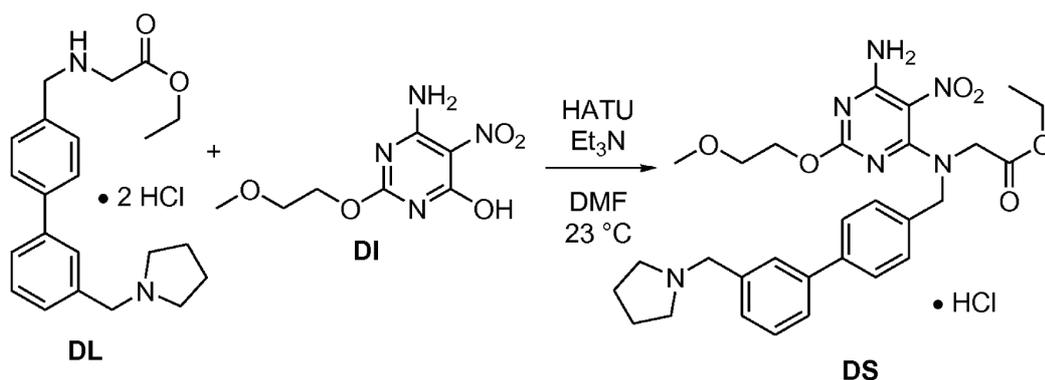
(300 μ l) y se cargó sobre una columna Teledyne Isco "gold" 5,5 gramos y se sometió a cromatografía ultrarrápida (Eluyente: 95:5 \rightarrow 0:100 de HCl/CH₃CN al 0,05 % p/v ac.), dando el **Ejemplo de referencia 81** (1,8 mg, rendimiento del 14 %) en forma de un sólido de color blanco en forma de monoclóhidrato. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) (el compuesto existe en forma de una mezcla de dos rotámeros de amida a 23 °C con algunos protones asociados que tienen resonancias distintas): δ (ppm) 7,60-7,42 (m, 4H), 5,50 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,18 (s ap., 1H, un rotámero), 4,16 (s ap., 1H, un rotámero), 3,55-3,41 (m, 2H), 3,40-3,25 (m, 2H), 3,14 (s, 1,5H, un rotámero), 3,07 (s, 1,5H, un rotámero), 2,22-2,08 (m, 2H), 2,08-1,99 (m, 2H), 1,68-1,64 (m, 2H, ambos rotámeros), 0,97 (t, J = 7,6 Hz, 1,5H, un rotámero), 0,75 (t, J = 7,6 Hz, 1,5H, un rotámero). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₃H₃₂N₇O₂: 438,3 (M+H⁺); Observado: 438,2 (M+H⁺) y 219,7 ((M+2H⁺)/2).

Esquema 85



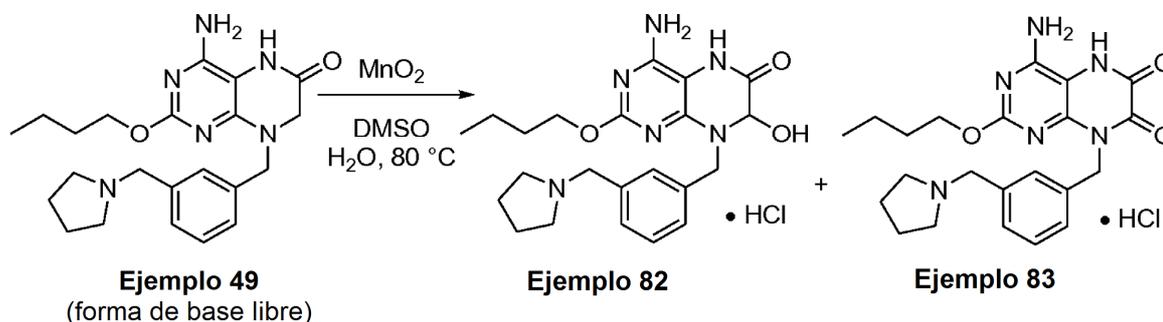
Método LXII: Compuesto ZZ. Una suspensión de la sulfona (**BN**) (15,8 mg), (R)-1-metoxi-2-propanol (300 μ l), y TFA (10 μ l) se calentó a 100 °C durante 17,5 h. La reacción se enfrió a 23 °C, se diluyó con H₂O (600 μ l) y se cargó directamente sobre una columna Teledyne Isco "gold" de 5,5 gramos y se sometió a cromatografía ultrarrápida (Eluyente: 95:5 \rightarrow 0:100 de HCl/CH₃CN al 0,05 % p/v ac.), dando **DR** (13 mg, rendimiento del 76 %) en forma de una sal monoclóhidrato. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 12,64 (s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,49-7,20 (m, 4H), 5,27 (s, ancho, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,40-4,08 (m, 5H), 3,67-3,30 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,35-1,18 (m, 6H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₄H₃₅N₆O₆: 503,3 (M+H⁺); Observado: 503,2 (M+H⁺).

Esquema 86



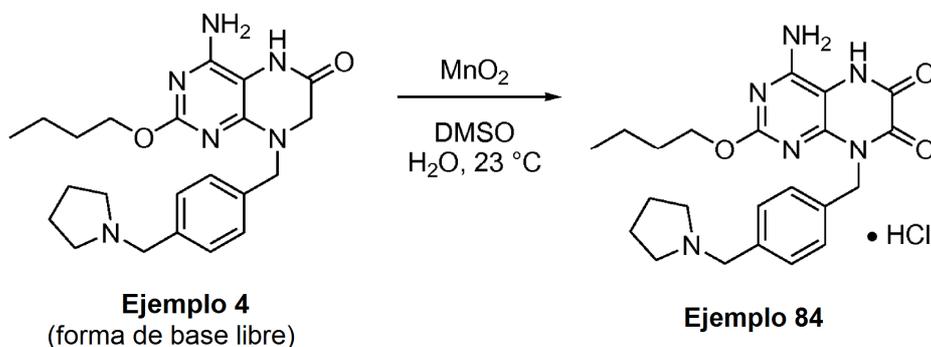
Método LXIII: Compuesto DS. Una suspensión de nitropirimidina (**DI**) (15,3 mg), éster de aminoácido (**DL**) (31,4 mg), y DMF (589 μ l) se trató con Et₃N (37 μ l). Se introdujo HATU (33 mg) seguido de más cantidad de DMF (589 μ l) para facilitar la fluidez. Después de 1 h, la reacción completa se trató con HCl ac. 1,0 M (300 μ l) seguido de CH₃CN (100 μ l). La reacción se cargó directamente sobre una columna Teledyne Isco "gold" de 15 gramos y se sometió a cromatografía ultrarrápida (Eluyente: 95:5 \rightarrow 0:100 de HCl/CH₃CN al 0,05 % p/v ac.), dando **DS** (31,1 mg, rendimiento del 78 %) en forma de una sal monoclóhidrato. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 12,74 (s, ancho, 1H), 8,96 (s, ancho, 1 H), 8,24 (s, ancho, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,72-7,40 (m, 5H), 7,35 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,30-4,10 (m, 6H), 3,62-3,51 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 2,94-2,70 (m, 2H), 2,29-2,12 (m, 2H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₉H₃₇N₆O₆: 565,3 (M+H⁺); Observado: 565,3 (M+H⁺).

Esquema 87



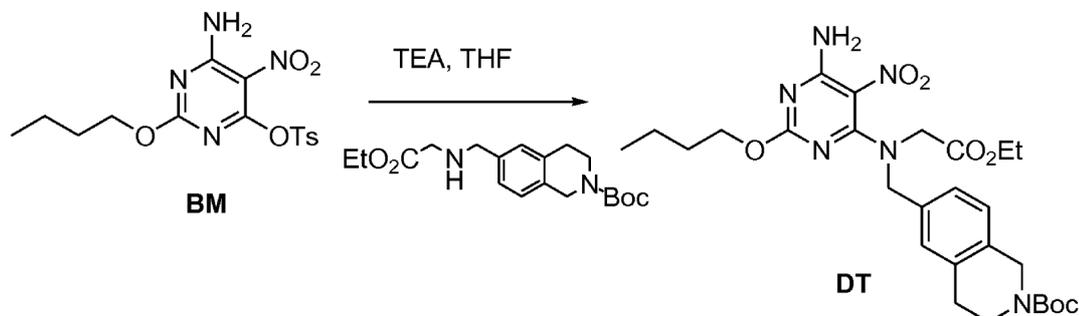
Método LXIV: Ejemplos de referencia 82 y 83: Una solución del **Ejemplo de referencia 49** (base libre, 10,2 mg) en DMSO (800 μ l) y H₂O (200 μ l) se calentó a 80 °C y se trató con MnO₂ (85 %, activado, de Sigma-Aldrich, 21 mg). Después de 45 min, la reacción se enfrió rápidamente a 23 °C y se filtró a través de un filtro de Teflon de 0,45 micrómetros. El filtrado se cargó directamente sobre una columna Teledyne Isco "gold" de 5,5 gramos y se sometió a cromatografía ultrarrápida (Eluyente: 95:5 \rightarrow 0:100 de HCl/CH₃CN al 0,05 % p/v ac.), dando el **Ejemplo de referencia 82** (1,0 mg, rendimiento del 8,7 %, producto de mayor polaridad) en forma de una sal monoclóhidrato. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,60-7,39 (m, 4H), 5,48 (s ap., 1 H), 5,38 (d ap., J = 15,2 Hz, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 4,36 (s, 2H), 4,36-4,34 (m, 2H), 3,60-3,40 (m, 2H), 3,32-3,10 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 4H), 1,69 (tt, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 1,41 (ct, 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 0,93 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₂H₃₁N₆O₃: 427,2 (M+H⁺) y calc. para C₂₂H₂₉N₆O₂: 409,2 (M-OH)⁺; Observado: 409,1 (M-OH)⁺. Además, el **Ejemplo de referencia 83** (5,7 mg, rendimiento del 50 %, producto de polaridad inferior) se obtuvo en forma de una sal monoclóhidrato. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,60-7,39 (m, 4H), 5,50 (s, 2H), 4,34 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,48-3,39 (m, 2H), 3,20-3,04 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,70 (tt, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 1,42 (ct, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 0,93 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₂H₂₉N₆O₃: 425,2 (M+H⁺); Observado: 425,2 (M+H⁺).

Esquema 88:

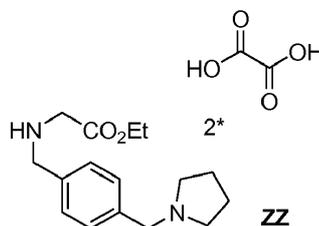


Método LXV: Ejemplo de referencia 84 Una solución del **Ejemplo de referencia 4** (forma de base libre, 9,9 mg) en DMSO (2,4 ml) se trató con H₂O (600 μ l) seguido de MnO₂ (85 %, activado, de Sigma-Aldrich, 104 mg) a 23 °C. Una vez se completó la reacción, se filtró a través de un filtro de Teflon de 0,45 micrómetros. El filtrado se cargó directamente sobre una columna Teledyne Isco "gold" de 5,5 gramos y se sometió a cromatografía ultrarrápida (Eluyente: 95:5 \rightarrow 0:100 de HCl/CH₃CN al 0,05 % p/v ac.), dando el **Ejemplo de referencia 84** (3,0 mg, rendimiento del 27 %) en forma de una sal monoclóhidrato. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,32 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,50-3,38 (m, 2H), 3,21-3,09 (m, 2H), 2,25-2,18 (m, 2H), 2,17-1,99 (m, 2H), 1,70 (tt, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 1,45 (ct, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 0,94 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₂H₂₉N₆O₃: 425,2 (M+H⁺); Observado: 425,1 (M+H⁺).

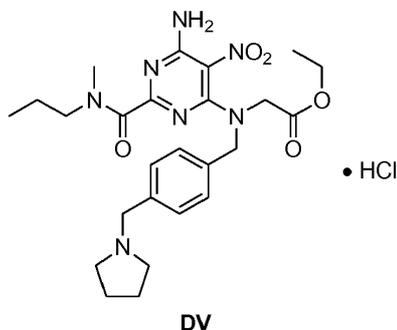
Esquema 89:



Método LXVI: Compuesto DT: A una solución del compuesto **BM** (220 mg, 0,57 mmol) en THF, se le añadieron trietil amina (160 μ l, 1,14 mmol), 6-((2-etoxi-2-oxoetilamino)metil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1 H)-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se trató con NaHCO_3 ac. saturado y se extrajo por EtOAc (3 x). La capa orgánica se combinó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice. (Eluyente: EtOAc 0 \rightarrow 100 % en Hexanos), dando el **Compuesto DT**. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 7,30-7,06 (m, 3H), 4,66 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,21-4,10 (m, 4H), 4,03 (s, 2H), 3,62-3,34 (m, 2H), 2,81-2,79 (m, 2H), 1,69-1,65 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,48-1,43 (m, 2H), 1,28-1,22 (m, 3H), 0,96-0,89 (m, 3H).

Compuesto DU: Preparado por el Método I:

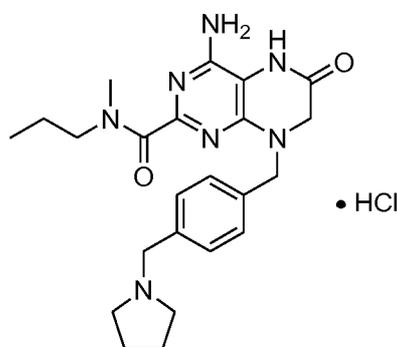
El **Compuesto DU** se preparó de acuerdo con el **Método I**: (La forma de base libre de **DU** se convirtió en la sal del ácido dioxálico mediante suspensión con 2,0 equiv. de ácido oxálico en EtOH absoluto caliente. El precipitado se secó en un horno de vacío después de la filtración). ^1H RMN (D_2O , 300 MHz): δ 7,46 (s, 4H), 4,29 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,16 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,15 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$: 277,4 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 277,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Compuesto DV, Método LX

El **Compuesto DV** se preparó a partir del **Compuesto DU** y el **Compuesto DP** de acuerdo con el **Método LX**: rendimiento del 11 %; el compuesto es una sal monoclóhidrato. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) (el compuesto existe en forma de una mezcla de dos rotámeros de amida a 23 $^\circ\text{C}$ con algunos protones asociados que tienen resonancias distintas): δ (ppm) 12,75 (s, 1H), 7,66 (s ap., ancho, 2H), 7,38 (s ap., ancho, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,33-4,27 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H, un rotámero), 3,02 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H, un rotámero), 2,91 (s, 1,5H, un rotámero),

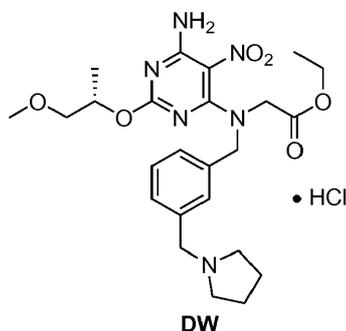
2,90-2,80 (m, 2H), 2,84 (s, 1,5H, un rotámero), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,30-2,18 (m, 2H), 2,18-2,06 (m, 2H), 1,64 (ct ap., J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H, ambos rotámeros), 1,24 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,97 (t, J = 7,6 Hz, 1,5H, un rotámero), 0,87 (t, J = 7,6 Hz, 1,5H, un rotámero). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₅H₃₆N₇O₅: 514,3 (M+H⁺); Observado: 514,2 (M+H⁺).

5 **Ejemplo de referencia 85: Preparado por el Método LXI:**



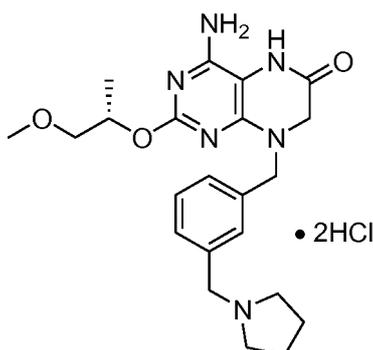
10 El **Ejemplo de referencia 85** se obtuvo con un rendimiento del 20 % en forma de un sólido de color blanco en forma de una sal monoclóridato. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) (el compuesto existe en forma de una mezcla de dos rotámeros de amida a 23 °C con algunos protones asociados que tienen resonancias distintas): δ (ppm) 7,62-7,53 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,19 (s ap., 1H, un rotámero), 4,15 (s ap., 1H, un rotámero), 3,55-3,40 (m, 2H), 3,40-3,25 (m, 2H), 3,20 (s, 1,5H, un rotámero), 3,09 (s, 1,5H, un rotámero), 2,30-1,95 (m, 4H), 1,69-1,65 (m, 2H, ambos rotámeros), 0,96 (t, J = 7,6 Hz, 1,5 H, un rotámero), 0,76 (t, J = 7,6 Hz, 1,5H, un rotámero). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₃H₃₂N₇O₂: 438,3 (M+H⁺); Observado: 438,2 (M+H⁺) y 219,7 ((M+2H⁺)/2).

Compuesto 86: Preparado por el Método LXII:



20 El **Compuesto DW** se preparó con un rendimiento del 38 % en forma de una sal monoclóridato. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 12,63 (s, 1H), 7,75-7,30 (m, 4H), 5,24-5,06 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,32-4,16 (m, 5H), 3,66-3,35 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,34-1,20 (m, 6H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₄H₃₅N₆O₆: 503,3 (M+H⁺); Observado: 503,2 (M+H⁺).

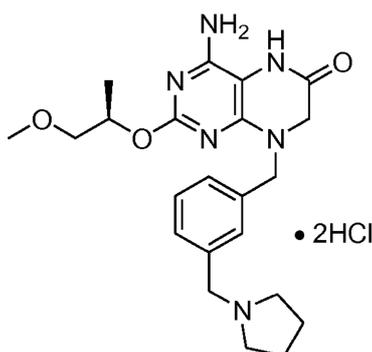
25 **Ejemplo de referencia 87: Preparado por el Método LXI:**



Ejemplo 87

El ejemplo de referencia 87 se obtuvo con un rendimiento del 43 % en forma de la sal diclorhidrato. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,56 (s, 1 H), 7,54-7,50 (m, 3H), 5,38-5,30 (m, 1 H), 4,94 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,60-3,48 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,26-3,17 (m, 2H), 2,22-2,12 (m, 2H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,32 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₂H₃₁N₆O₃: 427,2 (M+H⁺); Observado: 427,2 (M+H⁺), 214,2 ((M+2H⁺)/2).

Ejemplo de referencia 88: Preparado por el Método LXI:



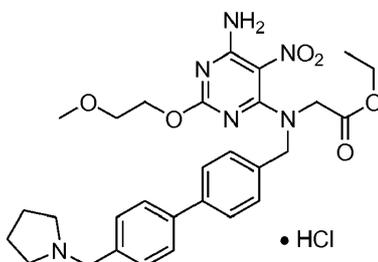
Ejemplo 88

10

El **Ejemplo de referencia 88** se obtuvo con un rendimiento del 18 % en forma de la sal diclorhidrato. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,54 (s, 1 H), 7,53-7,50 (m, 3H), 5,37-5,29 (m, 1 H), 4,94 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,58-3,45 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,22-3,18 (m, 2H), 2,27-1,96 (m, 4H), 1,31 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₂H₃₁N₆O₃: 427,2 (M+H⁺); Observado: 427,2 (M+H⁺), 214,2 ((M+2H⁺)/2).

15

Compuesto DX: Preparado por el Método LXIII:

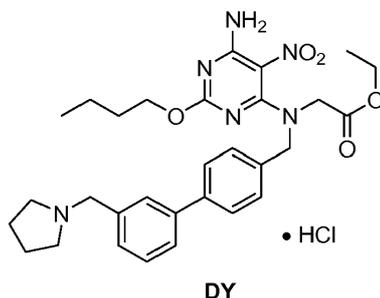


DX

20

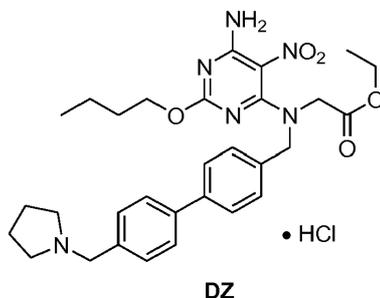
El **Compuesto DX** se preparó con un rendimiento del 54 % en forma de una sal monoclhidrato. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,48 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,23 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,30-3,17 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₉H₃₇N₆O₆: 565,3 (M+H⁺); Observado: 565,1 (M+H⁺).

25

Compuesto DY: Preparado por el Método LXIII:

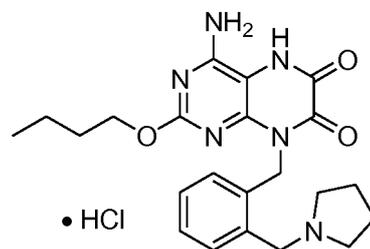
- 5 El **Compuesto DY** se preparó con un rendimiento del 75 % en forma de una sal monoclóridato. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 12,76 (s, ancho, 1H), 8,85 (s, ancho, 1H), 8,21 (s, ancho, 1H), 8,07 (s, 1 H), 7,72-7,40 (m, 5H), 7,40-7,33 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,37-4,10 (m, 6H), 3,73-3,59 (m, 2H), 2,94-2,79 (m, 2H), 2,30-2,15 (m, 2H), 2,14-1,96 (m, 2H), 1,75-1,62 (m, 2H), 1,43-1,30 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₃₀H₃₉N₆O₅: 563,3 (M+H⁺); Observado: 563,3 (M+H⁺).

10

Compuesto DZ: Preparado por el Método LXIII:

- 15 El **Compuesto DZ** se preparó con un rendimiento del 54 % en forma de una sal monoclóridato. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,39 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,22 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,58-3,48 (m, 2H), 3,30-3,16 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 2H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,71 (tt, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 1,45 (ct, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₃₀H₃₉N₆O₅: 563,3 (M+H⁺); Observado: 563,2 (M+H⁺).

20

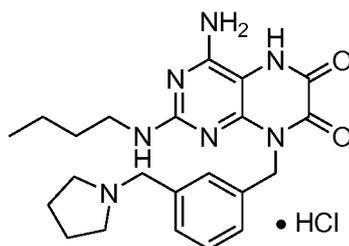
Ejemplo de referencia 89: Preparado por el Método LXV:

25

- El **Ejemplo de referencia 89** se obtuvo con un rendimiento del 35 % en forma de una sal monoclóridato. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,55-7,38 (m, 4H), 5,58 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,31 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,72-3,59 (m, 2H), 3,42-3,30 (m, 2H), 2,32-2,20 (m, 2H), 2,20-2,02 (m, 2H), 1,71 (tt, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 1,42 (ct, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 0,94 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₂H₂₉N₆O₃: 425,2 (M+H⁺); Observado: 425,2 (M+H⁺).

30

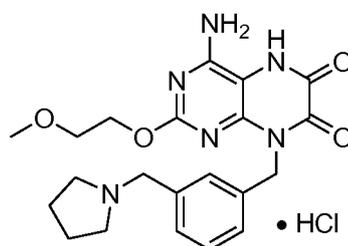
Ejemplo de referencia 90: Preparado por el Método LXV:



Ejemplo 90

El **Ejemplo de referencia 90** se obtuvo con un rendimiento del 14 % en forma de una sal monoclóridato. ^1H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,70-7,40 (m, 4H), 4,36 (c, J = 7,6, 2H), 3,60-3,20 (m, 4H), 2,25-1,95 (m, 4H), 1,60-1,20 (m, 4H), 0,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H); otras resonancias fueron demasiado anchas y se resolvieron de forma deficiente para marcarse definitivamente. LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₂H₃₀N₇O₂: 424,2 (M+H⁺); Observado: 424,2 (M+H⁺).

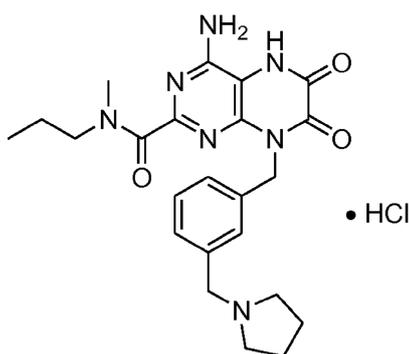
Ejemplo de referencia 91: Preparado por el Método LXV:



Ejemplo 91

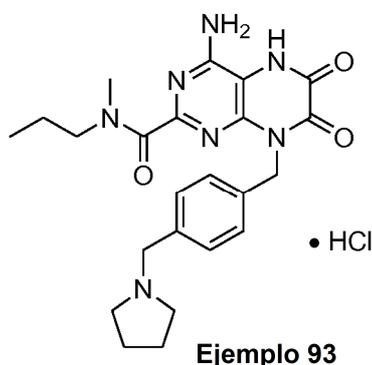
El **Ejemplo de referencia 91** se obtuvo con un rendimiento del 80 % en forma de una sal monoclóridato. ^1H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,60-7,35 (m, 4H), 5,52 (s, 2H), 4,40-4,36 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,69-3,65 (m, 2H), 3,60-3,23 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₁H₂₇N₆O₄: 427,2 (M+H⁺); Observado: 427,2 (M+H⁺).

Ejemplo de referencia 92: Preparado por el Método LXV

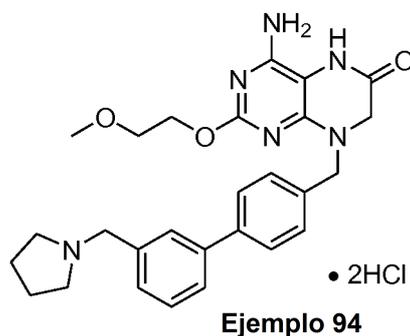


Ejemplo 92

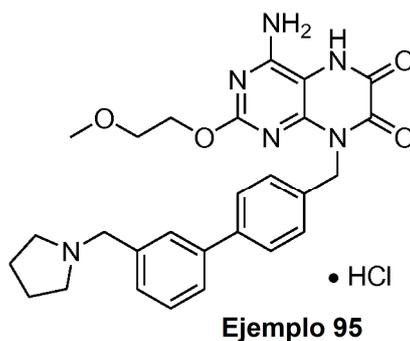
El **Ejemplo de referencia 92** se obtuvo con un rendimiento del 9 % en forma de una sal monoclóridato. Para conseguir la conversión completa, se implementaron 100 equiv. más de MnO₂. ^1H RMN (CD₃OD, 300 MHz) (el compuesto existe en forma de una mezcla de dos rotámeros de amida a 23 °C con algunos protones asociados que tienen resonancias distintas): δ (ppm) 7,60-7,40 (m, 4H), 5,52 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,80-3,25 (m, 6H), 3,08 (s, 1,5H, un rotámero), 2,93 (s, 1,5H, un rotámero), 2,25-2,10 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,47 (t ap., J = 8,4 Hz, 1H, un rotámero), 1,05 (t ap., J = 8,4 Hz, 1H, un rotámero), 0,98-0,86 (m, 1,5H, un rotámero), 0,85-0,78 (m, 1,5H, un rotámero). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₃H₃₀N₇O₃: 452,2 (M+H⁺); Observado: 452,2 (M+H⁺).

Ejemplo de referencia 93: Preparado por el Método LXV

- 5 El **Ejemplo de referencia 93** se obtuvo con un rendimiento del 16 % en forma de una sal monoclóridato. Para conseguir la conversión completa, se implementaron 100 equiv. más de MnO_2 . ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz) (el compuesto existe en forma de una mezcla de dos rotámeros de amida a 23 °C con algunos protones asociados que tienen resonancias distintas): δ (ppm) 7,60-7,40 (m, 4H), 5,52 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,80-3,25 (m, 6H), 3,05 (s, 1,5H, un rotámero), 2,88 (s, 1,5H, un rotámero), 2,21-2,10 (m, 2H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,47 (t ap., $J = 8,4$ Hz, 1H, un rotámero), 0,95 (t ap., $J = 8,4$ Hz, 1H, un rotámero), 0,92-0,86 (m, 1,5H, un rotámero), 0,82-0,70 (m, 1,5H, un rotámero). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_3$: 452,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 452,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).
- 10

Ejemplo de referencia 94: Preparado por el Método LXI

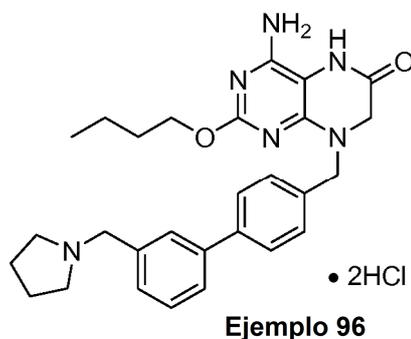
- 15 El **Ejemplo de referencia 94** se obtuvo con un rendimiento del 87 % en forma de la sal diclorhidrato. ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ (ppm) 7,89 (s, 1H), 7,79-7,70 (m, 3H), 7,61-7,43 (m, 4H), 4,96 (s, 2H), 4,61 (t, $J = 4,7$, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,73 (t, $J = 4,7$ Hz, 2H), 3,60-3,43 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,30-3,18 (m, 2H), 2,25-2,13 (m, 2H), 2,11-1,96 (m, 2H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_3$: 489,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 489,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), 245,2 ($(\text{M}+2\text{H}^+)/2$).
- 20

Ejemplo de referencia 95: Preparado por el Método LXV

- 25 El **Ejemplo de referencia 95** se obtuvo con un rendimiento del 97 % en forma de una sal monoclóridato. ^1H RMN

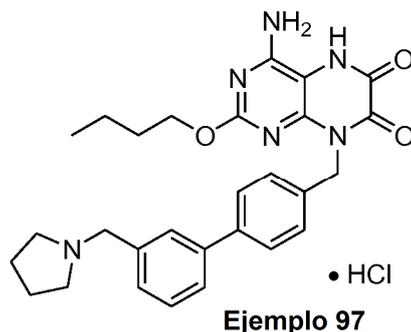
(CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,80-7,46 (m, 8H), 5,53 (s, 2H), 4,46 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,68 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,58-3,42 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,35-3,21 (m, 2H), 2,28-2,10 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 2H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₇H₃₁N₆O₄: 503,2 (M+H⁺); Observado: 503,2 (M+H⁺).

5 **Ejemplo de referencia 96: Preparado por el Método LXI**



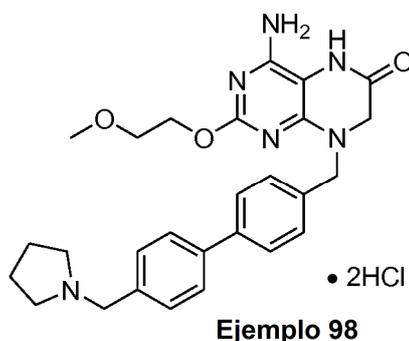
10 El **Ejemplo de referencia 96** se obtuvo con un rendimiento del 87 % en forma de la sal diclorhidrato. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,89 (s, 1H), 7,76-7,70 (m, 3H), 7,61-7,44 (m, 4H), 4,97 (s, 2H), 4,49 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,58-3,51 (m, 2H), 3,31-3,19 (m, 2H), 2,23-2,11 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,77 (tt, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 1,48 (ct, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 0,95 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₈H₃₅N₆O₂: 487,3 (M+H⁺); Observado: 487,2 (M+H⁺) y 244,2 ((M+2H⁺)/2).

15 **Ejemplo de referencia 97: Preparado por el Método LXV**



20 El **Ejemplo de referencia 97** se obtuvo con un rendimiento del 21 % en forma de una sal monoclóhidrato. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,80-7,43 (m, 8H), 5,54 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,32 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,58-3,47 (m, 2H), 3,45-3,38 (m, 2H), 2,21-1,87 (m, 4H), 1,76 (tt, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 1,47 (ct, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 0,95 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₈H₃₃N₆O₃: 501,3 (M+H⁺); Observado: 501,2 (M+H⁺).

25 **Ejemplo de referencia 98: Preparado por el Método LXI**

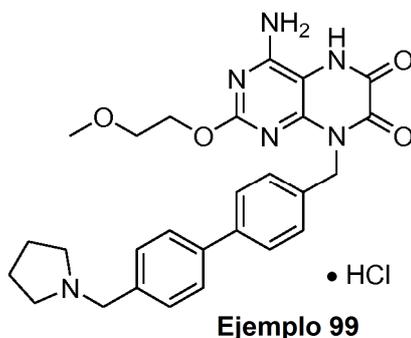


El **Ejemplo de referencia 98** se obtuvo con rendimiento cuantitativo en forma de la sal diclorhidrato. ¹H RMN

(CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,62 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,72 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,58-3,49 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,30-3,17 (m, 2H), 2,26-2,12 (m, 2H), 2,11-1,99 (m, 2H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₇H₃₃N₆O₃: 489,3 (M+H⁺); Observado: 489,1 (M+H⁺) y 245,2 ((M+2H⁺)/2).

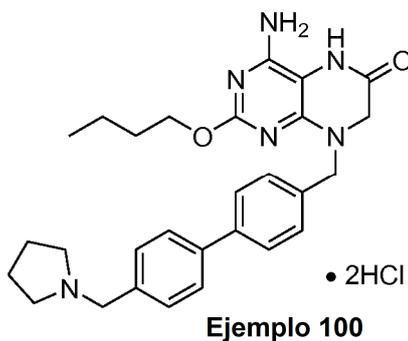
5

Ejemplo de referencia 99: Preparado por el Método LXV



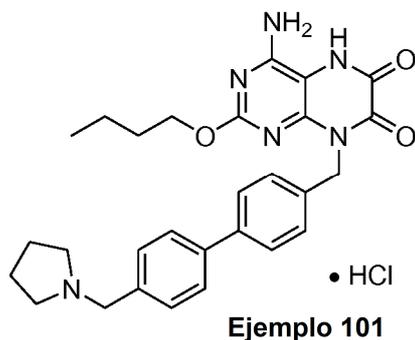
10 El **Ejemplo de referencia 99** se obtuvo con un rendimiento del 20 % en forma de una sal monoclóhidrato. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,62-7,50 (m, 6H), 5,53 (s, 2H), 4,43 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,66 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,58-3,44 (m, 2H), 3,42-3,30 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 2H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₇H₃₁N₆O₄: 503,2 (M+H⁺); Observado: 503,1 (M+H⁺).

15 **Ejemplo de referencia 100: Preparado por el Método LXI**



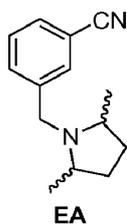
20 El **Ejemplo de referencia 100** se obtuvo con un rendimiento del 86 % en forma de la sal diclorhidrato. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,49 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,27-3,19 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 2H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,76 (tt, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 1,46 (ct, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 0,95 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₈H₃₅N₆O₂: 487,3 (M+H⁺); Observado: 487,1 (M+H⁺) y 244,2 ((M+2H⁺)/2).

25 **Ejemplo de referencia 101: Preparado por el Método LXV**



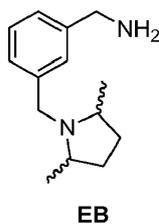
El **Ejemplo de referencia 101** se obtuvo con un rendimiento del 23 % en forma de una sal monoclhidrato. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,62-7,50 (m, 6H), 5,54 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,29 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,56-3,41 (m, 2H), 3,38-3,26 (m, 2H), 2,27-2,10 (m, 2H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,69 (tt, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 1,45 (ct, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 0,96 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₈H₃₃N₆O₃: 501,3 (M+H⁺); Observado: 503,1 (M+H⁺).

Compuesto EA: Preparado por el Método I



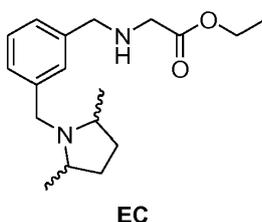
El **Compuesto EA** se hizo usando THF a 23 °C con un tiempo de reacción de 2 h. La reacción se interrumpió con agua y se sometió a cromatografía sobre una columna de sílice ISCO (Eluyente: 0 → 40 % de B A = DCM B = MeOH/DCM, 1:4). El producto **EA** se obtuvo en forma de la base libre. ¹H RMN (DMSO-*d*⁶, 300 MHz): δ (ppm) 7,74-7,73- (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,69-7,65 (m, 2H), 7,53-7,48 (m, 1 H), 3,81-3,55 (m, 2H), 2,96-2,88 (m, 1H), 2,59-2,56 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,82-1,73, (m, 1H), 1,35-1,26 (m, 2H), 0,92-0,90 (d, J = 14,4 Hz, 6H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₁₄H₁₉N₂: 215,3 (M+H⁺); Observado: 215,1 (M+H⁺).

Compuesto EB: Preparado por el Método III



El **Compuesto EB** se hizo sintetizado en THF durante un periodo de reacción de 100 h. El material en bruto se usó posteriormente sin purificación adicional, y se obtuvo en forma de la base libre. LCMS-ESI⁺: calc. para C₁₄H₂₃N₂: 219,3 (M+H⁺); Observado: 219,2 (M+H⁺).

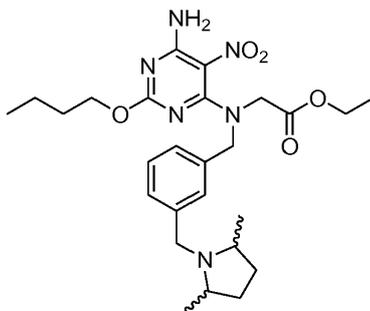
Compuesto EC: Preparado por el Método IV



El **Compuesto EC** se sintetizó durante un periodo de tiempo de reacción de 3 h y se inactivó con agua. Después de

la cromatografía sobre una columna de sílice ISCO (Eluyente: 0 → 40 % de B durante 15 min; A = DCM, B = MeOH/DCM, 1:4), **EC** se obtuvo en forma de la base libre. ¹H RMN (DMSO-*d*⁶, 300 MHz): δ (ppm) 7,26-7,12 (m, 4H), 4,12-4,05 (m, 2H), 3,78-3,74 (d, J = 20,0 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,62 (s, ancho, 1 H), 3,47-3,42 (d, J = 14,0 Hz, 1 H), 3,27-3,26 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 2,96-2,90 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,34-1,24 (m, 2H), 1,20-1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,94-0,90 (m, 6H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₁₈H₂₉N₂O₂: 305,4 (M+H⁺); Observado: 305,2 (M+H⁺).

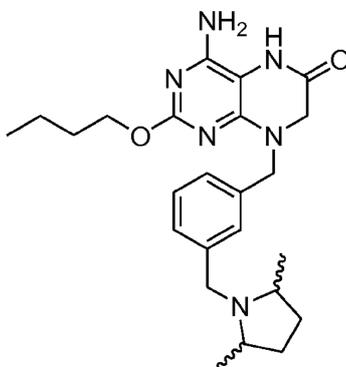
Compuesto ED: Preparado por el Método LXVI



ED

El **Compuesto ED** se preparó usando un periodo de tiempo de reacción de 3,5 h. El producto se sometió a cromatografía sobre una columna de sílice de 12 gramos ISCO (Eluyente: pendiente del 0 → 30 % de B durante 5 min. A = DCM B = MeOH/DCM, 1:4). Se obtuvo **ED** en forma de la base libre. ¹H RMN (DMSO-*d*⁶, 300 MHz): δ (ppm) 7,97 (s, ancho, 2H), 7,26-7,09 (m, 4H), 4,67 (s, 2H), 4,10-4,06 (m, 6H), 3,76-3,71 (d, J = 14,1 Hz, 1 H), 3,61 (s, 1 H), 3,44-3,39 (d, J = 14,1 Hz, 1 H), 2,87 (s, ancho, 1H), 1,94-1,88 (m, 1H), 1,70 (s, ancho, 1H), 1,6-1,51 (m, 2H), 1,37-1,14 (m, 7H), 0,90-0,84 (m, 9H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₆H₃₉N₆O₅: 514,6 (M+H⁺); Observado: 515,3 (M+H⁺).

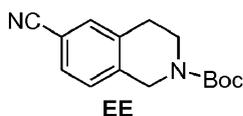
Ejemplo de referencia 102: Preparado por el Método XIV



Ejemplo 102

El **Ejemplo de referencia 102** se sintetizó durante un periodo de reacción de 2 h. El **Ejemplo de referencia 102** se obtuvo en forma de la base libre. ¹H RMN (DMSO *d*⁶, 300 MHz): δ (ppm) 11,06 (s, ancho, 1 H), 10,60 (s, ancho, 1 H), 10,29 (s, ancho, 1 H), 7,76-7,71 (m, 4H), 4,79 (s, 2H), 4,31-4,17 (m, 4H), 4,07-4,04 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,61-3,50 (m, 1H), 2,28-2,00 (m, ancho, 3H), 1,71-1,53 (m, 4H), 1,36-1,16 (m, 7H), 1,13-1,04 (m, 2H), 0,85-0,80 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₄H₃₅N₆O₂: 438,6 (M+H⁺); Observado: 439,3 (M+H⁺).

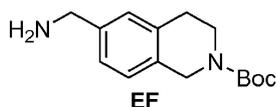
Compuesto EE: Preparado por el Método XXXVII



EE

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7,48-7,45 (m, 2H), 7,21 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 4,62 (s, 2H), 3,67 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H).

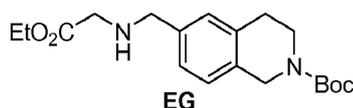
Compuesto EF: Preparado por el Método XXXVIII



¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ (ppm) 7,14-7,03 (m, 3H), 4,74 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,57 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₁₅H₂₃N₂O₂: 263,3 (M+H⁺); Observado: 262,9 (M+H⁺).

5

Compuesto EG: Preparado por el Método XXXIX



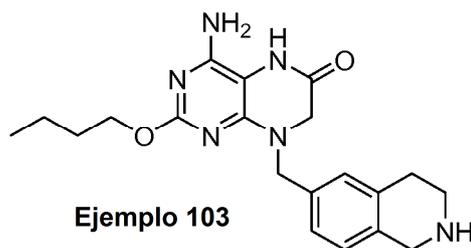
10 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 7,18-7,07 (m, 3H), 4,56 (s, 2H), 4,24-4,17 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,66-3,64 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,83 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 1,50 (s, 9H), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H); LCMS-ESI⁺: calc. para C₁₉H₂₉N₂O₄: 349,4 (M+H⁺); Observado: 349,0 (M+H⁺).

Compuesto EH: Preparado por el Método LXVI

15

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7,30-7,06 (m, 3H), 4,66 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,10-4,21 (m, 4H), 4,032 (s, 2H), 3,62-3,34 (m, 2H), 2,79-2,81 (m, 2H), 1,69-1,65 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,43-1,48 (m, 2H), 1,22-1,28 (m, 3H), 0,89-0,96 (m, 3H); LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₉H₃₉N₆O₇: 559,6 (M+H⁺); Observado: 559,0 (M+H⁺).

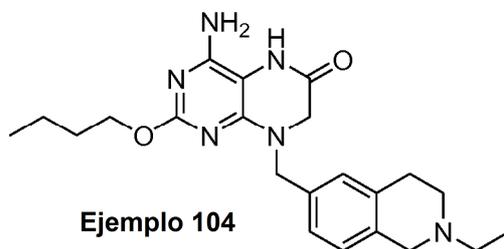
20 **Ejemplo de referencia 103: Preparado por el Método XL**



25 El **Ejemplo de referencia 103** se hizo de acuerdo con el **Método XL**. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,26-7,22 (m, 3H), 4,86 (s, 2H), 4,43-4,36 (m, 4H), 4,05 (s, 2H), 3,50 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,49-1,42 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₀H₂₇N₆O₂: 383,4 (M+H⁺); Observado: 383,1 (M+H⁺).

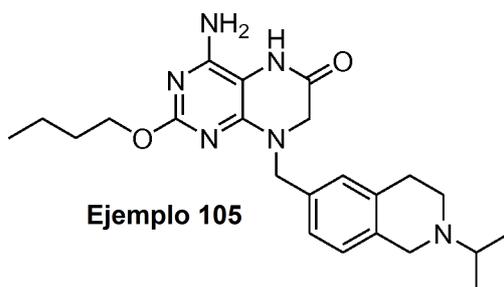
Ejemplo de referencia 104: Preparado por el Método XLI

30



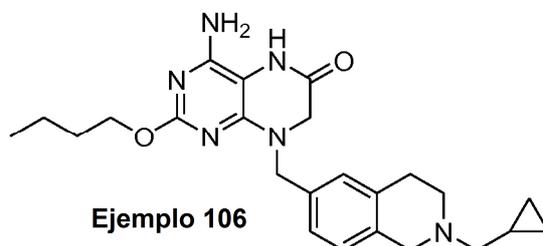
35 El **Ejemplo de referencia 104** se hizo de acuerdo con el **Método XLI**. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,32-7,24 (m, 3H), 4,58-4,56 (m, 2H), 4,38 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,26-4,24 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,21-3,10 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,47-1,39 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₂H₃₁N₆O₂: 411,5 (M+H⁺); Observado: 411,2 (M+H⁺).

Ejemplo de referencia 105: Preparado por el Método XLVIII



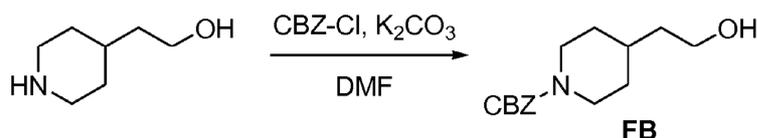
El **Ejemplo de referencia 105** se hizo de acuerdo con el **Método XLVIII**. ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ (ppm) 7,29-7,26 (m, 3H), 4,46-4,35 (m, 4H), 4,02 (s, 2H), 3,76-3,72 (m, 2H), 3,23-3,21 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 2H), 1,47-1,44 (m, 8H), 0,96 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 425,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 425,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo de referencia 106: Preparado por el Método XLVIII



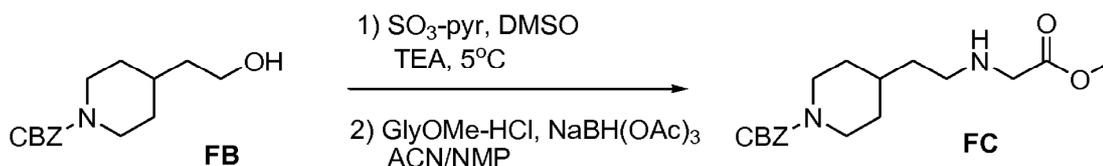
El **Ejemplo de referencia 106** se hizo de acuerdo con el **Método XLVIII**. ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ (ppm) 7,30-7,26 (m, 3H), 4,67-4,64 (m, 1 H), 4,41-4,37 (m, 3H), 4,04-4,02 (m, 2H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,43-3,41 (m, 1H), 3,34-3,20 (m, 4H), 1,76-1,72 (m, 2H), 1,49-1,44 (m, 2H), 1,24-1,20 (m, 1 H), 0,99-0,94 (m, 3H), 0,82 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 0,45 (m, 2H). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 437,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 437,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Esquema 90



Método XLIX: Compuesto FB. Se disolvió 2-(piperidin-4-il)-etanol, (520 mg, 4 mmol) en DMF anhidra (8 ml) y a éste se le añadió K_2CO_3 y la mezcla se agitó en una atmósfera de N_2 en un baño de hielo. A esto se le añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (623 μl , 4,4 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante 90 minutos más. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO_3 (ac.) saturado (2 x) seguido de NaCl (ac.) saturado. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 20-80 % en hexanos) para dar el **Compuesto FB** (0,99 g, 3,76 mmol). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 7,36 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,18 (s a, 2H), 3,72 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 1,73-1,52 (m, 5H), 1,27-1,18 (m, 3H).

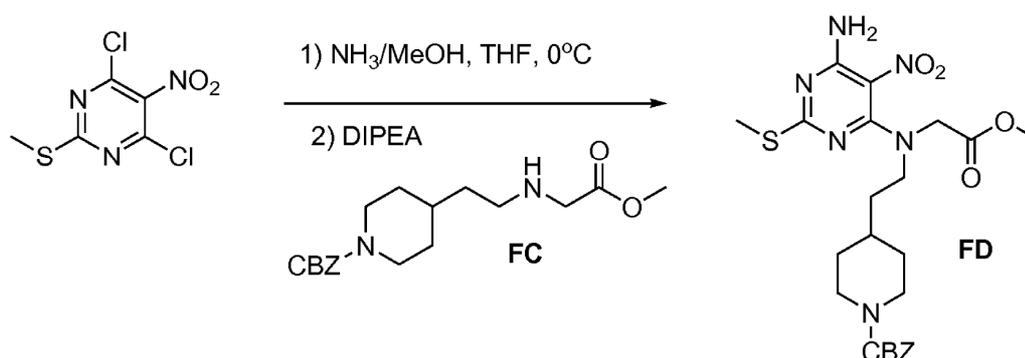
Esquema 91



Método XLX: Compuesto FC. El **Compuesto FB** (989 mg, 3,76 mmol) se disolvió en DMSO anhidro (12 ml) y se agitó en una atmósfera de N_2 a 5 °C. Se añadió trietilamina (1,3 ml, 9,4 mmol) seguido de un complejo de

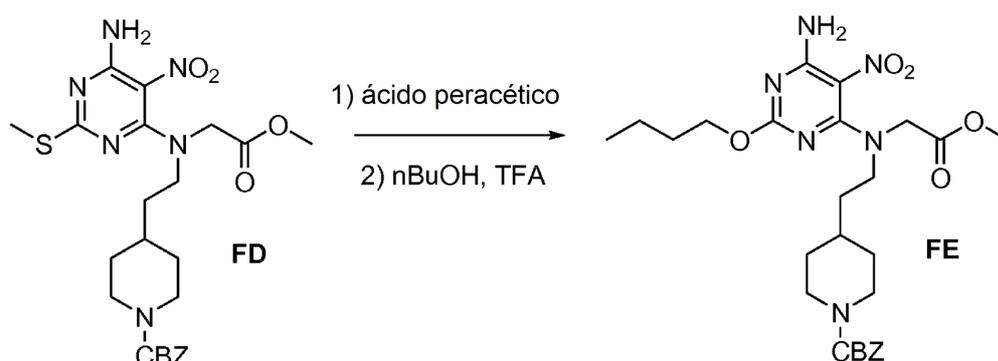
trióxido de azufre-piridina (1,5 g, 9,4 mmol). La reacción se agitó a 0-5 °C durante 90 minutos. A la reacción se le añadieron hielo y EtOAc seguido de agitación durante varios minutos. La capa orgánica se recogió y se lavó con NaHCO₃ (ac.) saturado (2 x) seguido de NaCl (ac.) saturado. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en acetonitrilo anhidro (10 ml) y NMP (3 ml). A esto se le añadió sal clorhidrato de glicina metil éster (708 mg, 5,64 mmol) seguido de agitación durante 15 minutos. Se añadió NaBH(OAc)₃ (1,59 g, 7,52 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas. Después, se añadió MeOH y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ (ac.) saturado (2 x) seguido de NaCl (ac.) saturado. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 % en CH₂Cl₂) para dar el **Compuesto FC** (142 mg, 0,43 mmol).

Esquema 92



Método XLXI: Compuesto FD. Se disolvió 4,6-dicloro-5-nitro-2-metilpirimidina (124 mg, 0,468 mmol) en THF anhidro (5 ml) y se agitó en una atmósfera de N₂ (g) en un baño de hielo. Una solución de NH₃ 7 N en MeOH (73 µl, 0,51 mmol) en THF (500 µl) se añadió gota a gota durante 2-3 minutos. La reacción se agitó durante 60 minutos. Se añadió más cantidad de NH₃ 7 N en una solución de MeOH (73 µl, 0,51 mmol) y la mezcla se agitó durante 60 minutos más. Una solución de **FC** (142 mg, 0,42 mmol) en THF anhidro (0,5 ml) se añadió a la reacción. Después, se añadió DIPEA (89 µl, 0,51 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se lavó con una solución (ac.) saturada de NaHCO₃ (2 x) seguido de NaCl (ac.) saturado. Después, el extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 20-50 % en hexanos) para dar el **Compuesto FD** (150 mg, 0,29 mmol). ¹H RMN: (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7,36 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,12 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,41 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,67 (m, 4H), 1,45 (m, 1 H), 1,20 (m, 2H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₃H₃₁N₆O₆S: 519,2 (M+H⁺); Observado: 519,0 (M+H⁺).

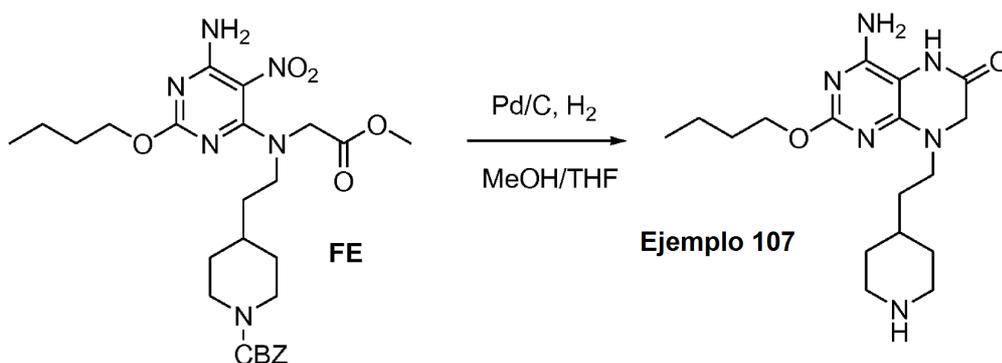
Esquema 93



Método XLXII: Compuesto FE. El **Compuesto FD** (150 mg, 0,29 mmol) se disolvió en acetonitrilo anhidro (10 ml) y se agitó en una atmósfera de N₂ (g) en un baño de hielo. Se añadió una solución acuosa al 32 % de ácido peracético (244 µl, 1,16 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió una solución (ac.) saturada de Na₂S₂O₃ y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La mezcla se extrajo con EtOAc. Después, el extracto orgánico se lavó con una solución (ac.) de NaHCO₃ seguido de NaCl (ac.) saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se añadió a *n*-BuOH (5 ml) y TFA (90 µl, 1,16 mmol) y después se agitó a 100 °C durante 2-3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, se

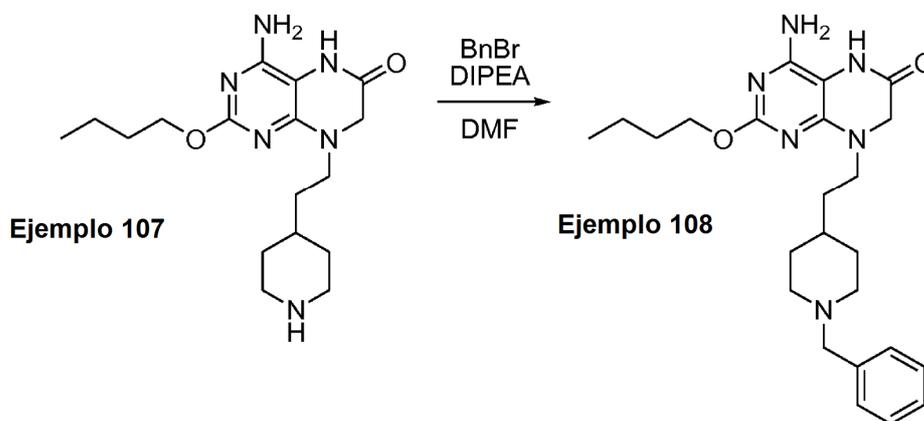
disolvió en EtOAc y se lavó con una solución (ac.) saturada de NaHCO_3 (2 x) seguido de NaCl (ac.) saturado. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El producto se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 20-50 % en hexanos) para dar el **Compuesto FE** (108 mg, 0,20 mmol). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,36 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,22-4,10 (m, 6H), 3,76 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 1,71 (m, 6H), 1,45 (m, 3H), 1,20 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_7$: 545,3 (M+H⁺); Observado: 545,1 (M+H⁺).

Esquema 94

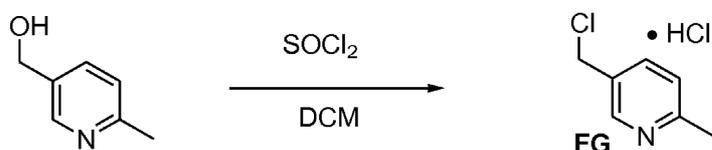


10 **Método XLXIII:** El **Ejemplo de referencia 107**, **Compuesto FE** (108 mg, 0,20 mmol) se disolvió en THF (4 ml) y MeOH (15 ml). A esto se le añadió Pd al 10 %/C y la reacción se agitó en 1 atmósfera de H_2 (g) durante 16 horas. La reacción se filtró a través de Celite. La concentración a presión reducida dio el **Ejemplo de referencia 107** (60 mg, 0,17 mmol). ^1H RMN: (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 5,15 (s, 2H), 3,97 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 1,65-1,05 (m, 13H), 0,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_2$: 349,2 (M+H⁺); Observado: 349,1 (M+H⁺).

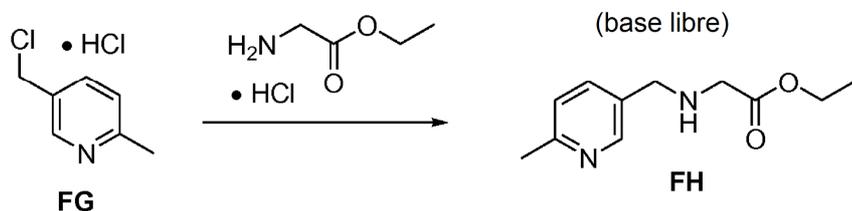
Esquema 95: Ejemplo de referencia 108



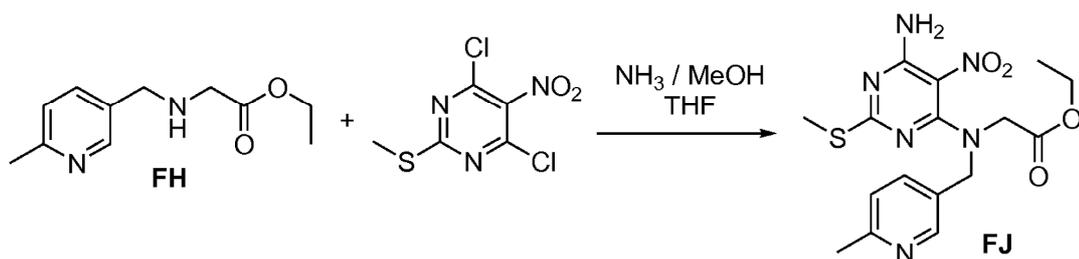
20 **Método XLXIV:** **Ejemplo de referencia 108:** El **Ejemplo de referencia 107** (20 mg, 0,057 mmol) se disolvió en DMF anhidra (0,5 ml). A esto se le añadieron diisopropiletilamina, DIPEA, (15 μl , 0,086 mmol) y bromuro de bencilo (8 μl , 0,068 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas. La reacción se purificó directamente con una columna de HPLC prep. Phenomenex Gemini 5u C_{18} y se eluyó con un gradiente lineal de acetonitrilo al 5-100 % que contenía TFA al 0,1 % para dar el **Ejemplo de referencia 108** (11,2 mg, 0,025 mmol). ^1H RMN: (CD_3OD 300 MHz): δ (ppm) 7,50 (s, 5H), 4,42 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,80-1,46 (m, 9H), 0,98 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_2$: 439,3 (M+H⁺); Observado: 439,2 (M+H⁺).

Esquema 96:

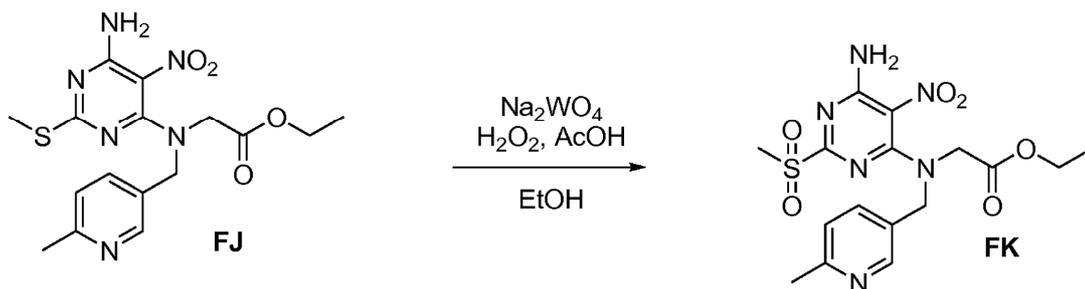
Método XLXV: Compuesto FG: Partiendo de (2-metilpiridina-5-il)-metanol (5,07 g) en CH_2Cl_2 (50,0 ml), se añadieron 4 equiv. de SOCl_2 (12,0 ml) a 23 °C. La mezcla se dejó en agitación durante una noche y después se concentró al vacío, dando el **Compuesto FG** en forma de una sal monoclóridato, que se usó sin purificación. ^1H RMN: (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,84 (s, 1 H), 8,44 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 7,86 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 4,92 (s, 2H), 2,1 (s, 3H).

Esquema 97

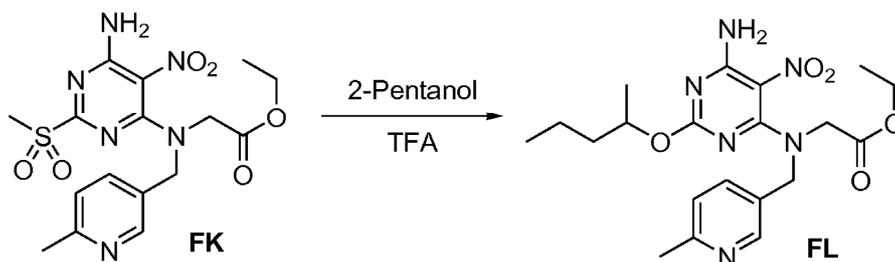
Método XLXVI: Compuesto FH. Se suspendió clorhidrato de glicinato de etilo (113 mg) en DMF (3,0 ml) con K_2CO_3 (270 mg) y el cloruro de piridinilo en bruto (FG) (110 mg). La mezcla se calentó a 40 °C y se dejó agitar durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con una solución al 5 % de LiCl (3 x 5 ml) para retirar DMF seguido de un lavado de salmuera, y los extractos orgánicos se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre sílice usando CH_2Cl_2 y MeOH al 20 %/ CH_2Cl_2 como eluyente dio lugar al producto de piridil aminoéster deseado (55 mg). ^1H RMN: (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,42 (s, 1 H), 7,71-7,62 (m, 1H), 7,25 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,12-4,05 (m, 2H), 3,73 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,30 (t, $J = 7$ Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$: 208,26 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 208,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Esquema 98

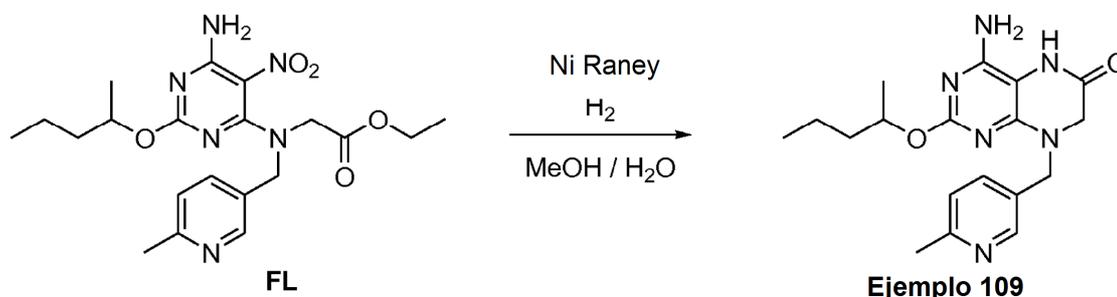
Método XLXVII: Compuesto FJ. Se disolvió 4,6-dicloro-5-nitro-2-metilmercaptopurina (1,0715 g, 4,502 mmol) en 25 ml de THF y se enfrió a 0 °C. Se añadió NH_3/MeOH (3,5 equiv.) y la mezcla se dejó en agitación fría durante 1 h. Después, se añadió gota a gota aminoéster (1,22 g, 4,37 mmol) en forma de una solución en 10 ml de THF durante 10-15 minutos, y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 3 h, la reacción se interrumpió con la adición de agua, se diluyó con EtOAc y el pH se ajustó a ≥ 8 usando K_2CO_3 sólido. La mezcla se lavó con agua, se lavó con salmuera después se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. Después, el producto en bruto se sometió a cromatografía sobre sílice con un gradiente de CH_2Cl_2 y MeOH al 20 %/ CH_2Cl_2 durante 10-15 volúmenes de columna. A veces se obtienen mezclas de productos de 6-cloropirimidina y 6-aminopirimidina (1,02 g) y se tratan secuencialmente con exceso de NH_3 en MeOH en THF durante 45 minutos a temperatura ambiente y se someten a cromatografía de nuevo como anteriormente para dar el producto de 6-aminopirimidina pura (716 mg). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$: 392,43 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 393,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Esquema 99:

Método XLXVIII: Compuesto FK. A una solución de suspensión del sulfuro FJ (3,68 g, 8,00 mmol) en EtOH (40 ml) a 0 °C se le añadieron secuencialmente tungstato sódico dihidrato (792 mg, 2,40 mmol), ácido acético (4,6 ml, 80 mmol), y peróxido de hidrógeno (3,4 ml, -40 mmol, 35 % p/p en H₂O). Después de 3 h, se añadieron más cantidad de ácido acético (4,6 ml) y peróxido de hidrógeno (3,4 ml). La reacción se mantuvo a 0 °C durante 16 h. Se añadió cuidadosamente una solución saturada de Na₂SO₃ (50 ml) mientras estaba a 0 °C seguido de CH₂Cl₂ (75 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar FK que se usó sin purificación adicional. LCMS-ESI⁺: calc. para sulfóxido C₁₆H₂₀N₆O₅S: 408,43 (M+H⁺); Observado: 409,0 (M+H⁺). LCMS-ESI⁺: calc. para sulfona C₁₆H₂₁N₆O₆S: 424,43 (M+H⁺); Observado: 425,1 (M+H⁺).

Esquema 100:

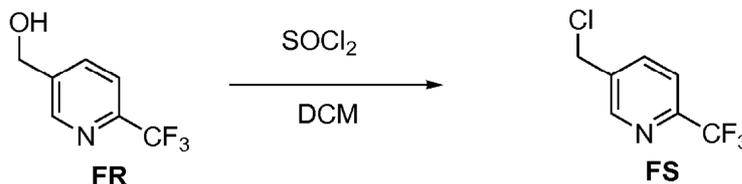
Método XLXIX: Compuesto FL. A una solución de sulfona FK (1,0 g, 2,0 mmol) en 2-pentanol racémico (10 ml) se le añadió TFA (470 µl, 6,1 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en a una solución saturada de NaHCO₃ (20 ml) y CH₂Cl₂ (30 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación se realizó por cromatografía sobre gel de sílice (1 g de sustrato/10 g de SiO₂) (MeOH al 2-15 %/CH₂Cl₂). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₀H₂₉N₆O₅: 432,47 (M+H⁺); Observado: 433,1 (M+H⁺).

Esquema 101:

Método XLXX: Ejemplo de referencia 109. A una solución del compuesto nitro (730 mg, 1,5 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió níquel Raney (-200 µl, suspensión en H₂O). El recipiente de reacción se lavó abundantemente con H₂ y después se agitó en una atmósfera de H₂ durante 1,5 h. La mezcla se filtró a través de celite con CH₂Cl₂ y MeOH (1:1). El filtrado se concentró al vacío y se dejó en el liofilizador durante una noche. El producto del título se obtuvo en forma de la base libre. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,66 (s, ancho, 0,78H), 8,40 (s, 1 H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,18 (s, ancho, 1,5H), 5,60-5,56 (m, ancho,

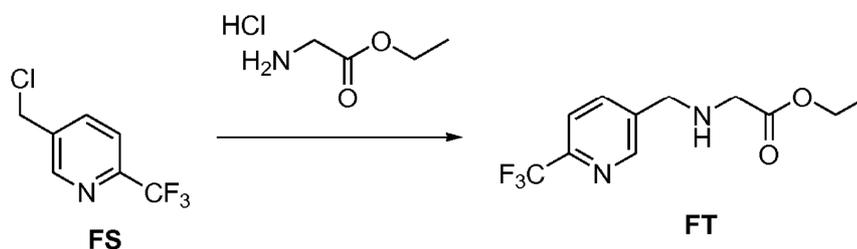
0,78H), 4,96-4,85 (m, 1 H), 4,61 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,53-1,04 (m, 7H), 0,83 (t, J = 7 Hz, 3H).
LCMS-ESI⁺: calc. para C₁₈H₂₅N₆O₂: 356,42 (M+H⁺); Observado: 356,9 (M+H⁺).

Esquema 102: Preparado a través del Método XLXV:



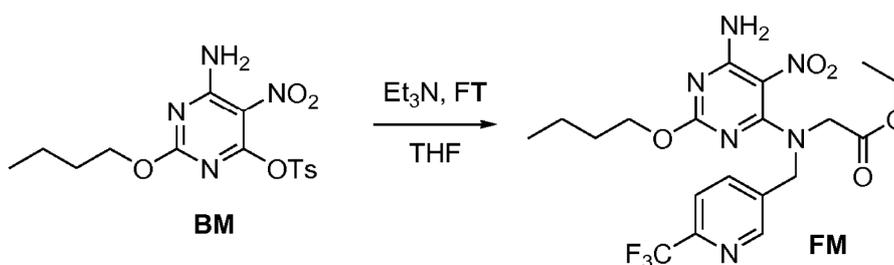
5 **0562]** ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,84 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H).
LCMS-ESI⁺: calc. para C₇H₆ClF₃N 195,57 (M + H⁺); Observado: para ³⁵Cl 195,9 (M + H⁺) y ³⁷Cl 197,9 (M + H⁺).

Esquema 103: Preparado a través del Método XLXVI:



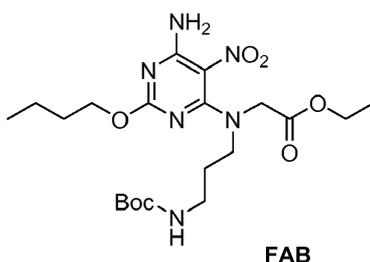
10 ¹⁹F RMN (DMSO-d₆, 282 MHz): δ -66,69, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): 8,69 (s, 1 H), 8,02 (dd, J = 7,8 Hz, 1 H),
7,85 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 4,08 (d, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,82 (s a, 1 H), 1,15-1,19 (t, J = 7 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para
C₁₁H₁₃F₃N₂O₂ 262,23 (M + H⁺); observado: 262,9 (M + H⁺).

Esquema 104:

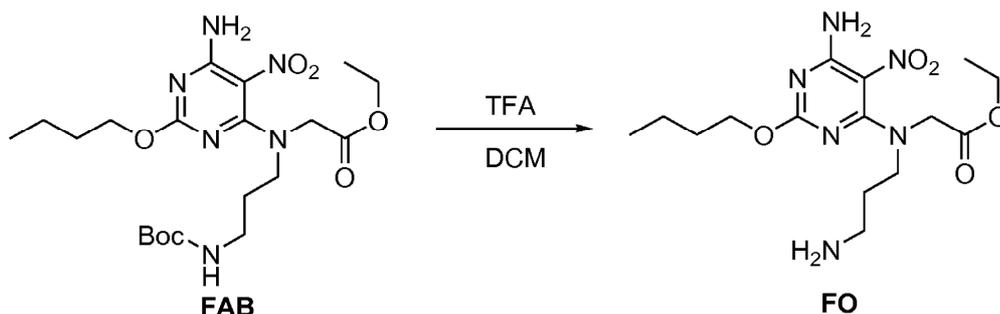


15 **Método XLXXI: Compuesto FM.** El **Compuesto FT** (6,5 mg, 0,025 mmol) se disolvió en THF (1 ml) y a éste se
le añadió **BM** (9,6 mg, 0,025 mmol). Después, se añadió trietilamina (10 µl, 0,075 mmol) y la mezcla se agitó
durante 12 horas. La mezcla se añadió a EtOAc y se lavó con una solución (ac.) saturada de NaHCO₃ seguido
de NaCl (ac.) saturado. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión
reducida. Después, el producto se purificó con una columna de HPLC prep. Phenomenex Gemini 5u C₁₈ y se
eluyó con un gradiente lineal de acetonitrilo al 25-100 % que contenía TFA al 0,1 %. LCMS-ESI⁺: calc. para
C₁₉H₂₄F₃N₆O₅: 472,42 (M+H⁺); Observado: 473,1 (M+H⁺).

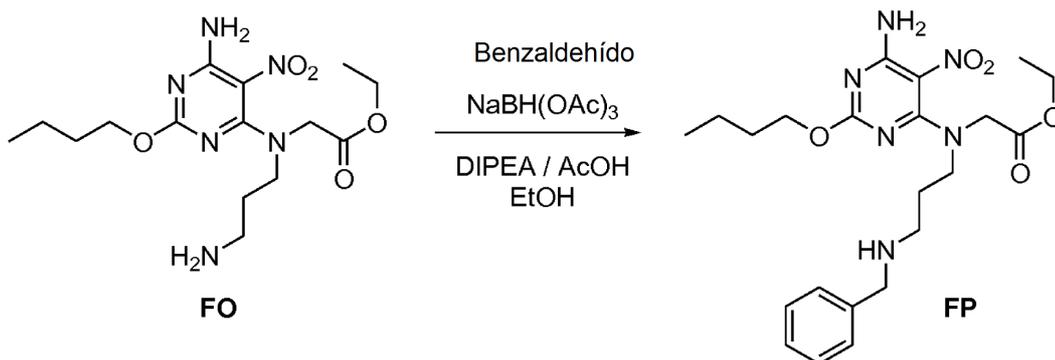
25 **Compuesto FAB: Preparado por el Método XLXXI**



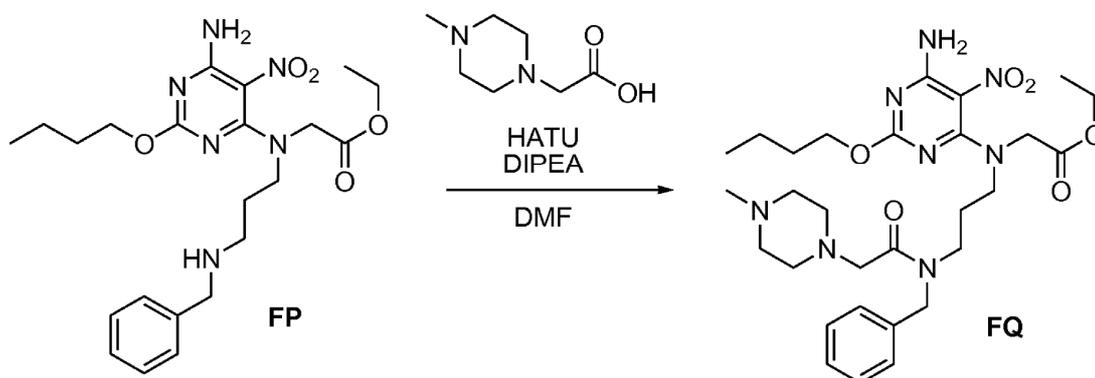
El **Compuesto FAB** se hizo a partir de éster etílico de N-[3-(terc-butoxilcarbonilamino)propil]glicina comercial de acuerdo con el **Método XLXXI**. A una solución agitada de tosilato (BM) (648,6 mg) en 30 ml de THF se le añadió éster etílico de N-[3-(terc-butoxilcarbonilamino)propil] glicina (475 mg), y la solución resultante se volvió de color amarillo en segundos. Se añadió Et₃N (500 μ l) y la mezcla se dejó en agitación durante una noche a 23 °C. Después de la inactivación con agua, la mezcla se diluyó con EtOAc al 100 % y se repartió con una solución saturada de salmuera. La capa orgánica se recogió, se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. Después de cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: DCM \rightarrow MeOH/DCM, 1:4), se obtuvo **FAB** puro en forma de la base libre (852 mg) con un rendimiento del 98 %. ¹H RMN (DMSO *d*⁶, 300 MHz): δ (ppm): 7,98 (s, ancho, 2H); 6,79 (m, ancho, 1H); 4,18-4,06 (m, 6H); 3,29 (m, 2H); 2,93-2,85 (m, 2H); 1,79-1,70 (m, 2H); 1,66-1,57 (m, 2H); 1,42-1,32 (m, 11 H); 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 0,90 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₀H₃₅N₆O₇: 471,52 (M+H⁺); Observado: 471,1 (M+H⁺).

Esquema 105:

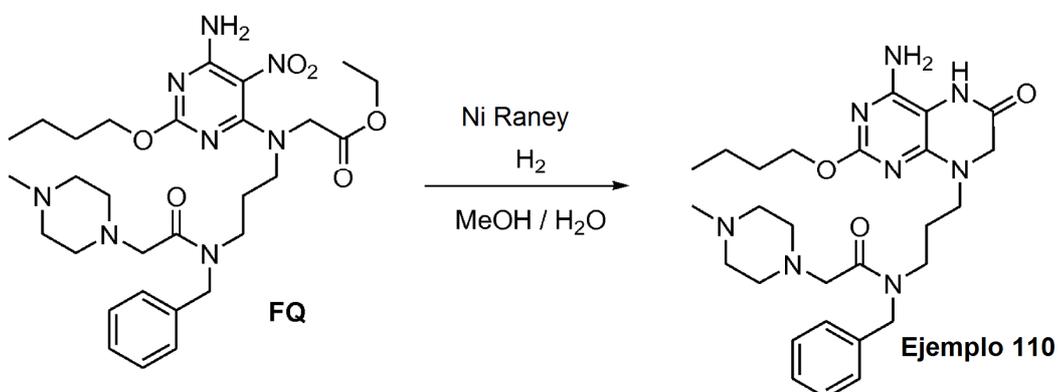
Método XLXXII: Compuesto FO. El sustrato **FAB** (400 mg) se disolvió en DCM (25 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió TFA (2 ml). Después de una hora a 0 °C, se observó que el avance de las reacciones era lento; se añadió más cantidad de TFA (1 ml) y la mezcla continuó en agitación en el baño de refrigeración sin añadir hielo adicional. En 2 h, se observó que la temperatura era de 6,8 °C, y se observó que la mezcla era de 60:40 (producto:material de partida). El baño frío se retiró y la mezcla se dejó calentar gradualmente a 23 °C. Después de ~7,5 h, la reacción había avanzado hasta completarse al 95 % de acuerdo con el análisis por HPLC. Se añadió agua y la mezcla se dejó en agitación a 23 °C durante una noche. La mezcla se neutralizó a pH = 8 con NaHCO₃ saturado, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró para dar un jarabe. El material en bruto no se purificó. LCMS-ESI⁺: calc. para C₁₅H₂₇N₆O₅: 371,4 (M+H⁺); Observado: 371,1 (M+H⁺).

Esquema 106:

Método XLXXIII: Compuesto FP. El compuesto FO (forma de base libre) (200 mg) se disolvió en EtOH y se trató con benzaldehído (65 μ l), DIPEA (100 μ l), y 1 gota de HOAc, de manera que la mezcla estuviese a aproximadamente pH = 5,8. Después de pocos minutos de agitación, se añadió NaHB(OAc)₃ (344 mg, 3 equiv. basado en FO puro), y la mezcla se agitó a 23 °C durante una noche. Después de la dilución con un volumen de EtOAc con respecto al EtOH usado previamente, la mezcla se lavó con agua seguido de salmuera saturada. La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida dio lugar de forma consistente a mezclas de material de partida sin reaccionar, el producto deseado y un producto de aminación reductora doble. Por lo tanto, fueron necesarias múltiples realizaciones de cromatografía en columna de gravedad sobre gel de sílice usando MeOH al 5 % en DCM para obtener pequeñas cantidades de producto deseado purificado FP en forma de la base libre (77,1 mg). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₂H₃₂N₆O₅: 461,53 (M+H⁺); Observado: 461,2 (M+H⁺).

Esquema 107:

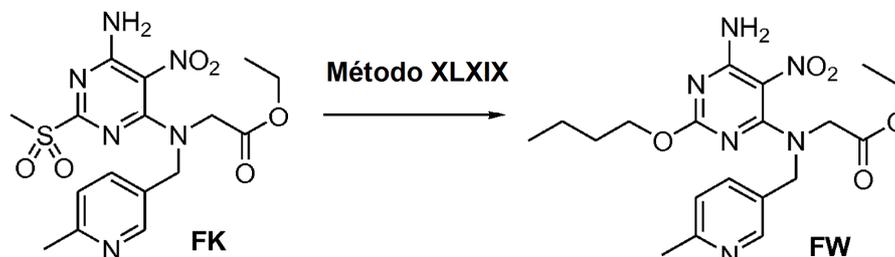
Método XLXXIV: Compuesto FQ. A una solución agitada de la bencil amina FP (47 mg) en DMF (3 ml) se le añadió ácido 2-(4-metilpiperazin-1-il)acético (21 mg) seguido de HATU (51,3 mg). La mezcla se agitó durante unos pocos minutos. Después, se añadió DIPEA (100 μ l) y la mezcla resultante se dejó en agitación a 23 °C. Después de 45 minutos, se observó que el material de partida se consumió de acuerdo con el análisis por HPLC, y la reacción se interrumpió con agua y se diluyó con EtOAc (30 ml). La mezcla se lavó con LiCl ac. al 5 % p/v (3 x 20 ml) y después se lavó con salmuera saturada. La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se filtró. Después de la concentración al vacío, el producto en bruto se sometió a cromatografía sobre una columna sobre gel de sílice ISCO (Eluyente: pendiente del 0 \rightarrow 20 % de B durante 20 minutos: A = DCM y disolvente B = MeOH/DCM, 1:4) para dar lugar al producto deseado FQ (60 mg) en forma de la base libre. ¹H RMN (MeOH-*d*₄, 300 MHz): δ (ppm) 7,36-7,23 (m, 5H); 4,71-4,36 (m, 2H); 4,28-4,10 (m, 6H); 4,01 (s, 1 H); 3,50-3,47 (m, 2H); 3,38-3,17 (m, 4H); 2,59 (s ap., ancho, 8H); 2,43-2,36 (m, 3H); 2,10-1,78 (m, 2H); 1,69 (m, ancho, 2H), 1,48-1,38 (m, ancho, 2H), 1,31-1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,99-0,93 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₉H₄₅N₆O₆: 601,71 (M+H⁺); Observado: 602,3 (M+H⁺).

Esquema 108: Ejemplo de referencia 110: Método XLXX:

El **Ejemplo de referencia 110** se preparó de acuerdo con el **Método XLXX**. Se utilizó un análisis por HPLC prep. para aislar el **Ejemplo de referencia 110** deseado en forma de la base libre (Eluyente: gradiente de CH₃CN/H₂O). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ (ppm) 9,64-9,62 (d, ancho, J = 6,9 Hz, 1 H), 7,72-7,64 (m, ancho, 1H), 7,36-7,15

(m, 5H); 6,12 (s, 2H), 4,67 (s, 1H); 4,51 (d, J = 49,8 Hz, 2H), 4,04-3,87 (m, 4H), 3,50-3,23 (m, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,37-2,27, (d, ancho, J = 30,3 Hz, 8H), 2,13 (s, 3H); 1,85 (m, 2H); 1,75-1,50 (m, ancho, 4H), 1,36-1,14 (m, 2H), 0,89-0,80 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₇H₄₁N₆O₃: 525,74 (M+H⁺); Observado: 525,3 (M+H⁺).

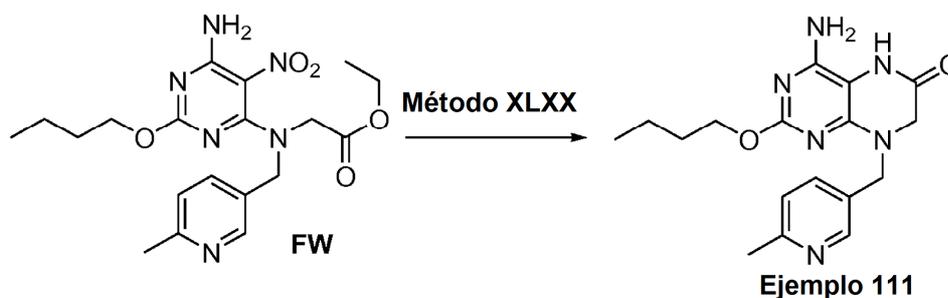
Esquema 109: Preparado a través del Método XLXIX



5

La mezcla de sulfóxido/sulfona (FK) se avanzó con el **Método XLXIX** usando para instalar la cadena lateral de (S)-(+)-2-pentanol. LCMS-ESI⁺: calc. para C₁₉H₂₇N₆O₅: 418,45 (M+H⁺); Observado: 419,1 (M+H⁺).

Esquema 110: Ejemplo de referencia 111, Método XLXX

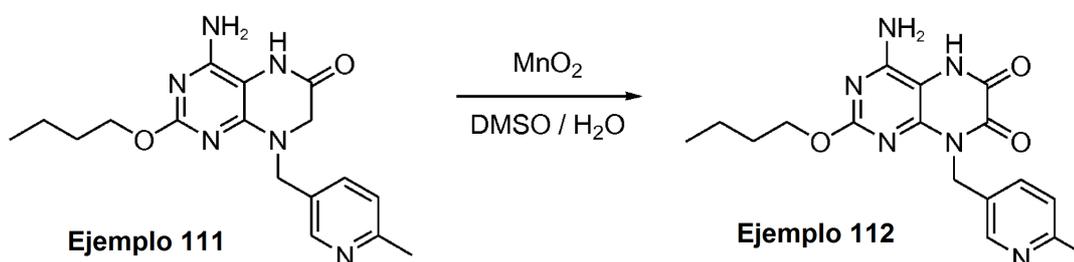


10

El **Método XLXX** se usó para producir el producto final. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,67 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,20 (d J = 7,8 Hz, 1 H), 6,22 (s, ancho, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,10-4,06 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,63-1,53 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₁₇H₂₃N₆O₂: 342,4 (M+H⁺); Observado: 343,2 (M+H⁺).

15

Esquema 111

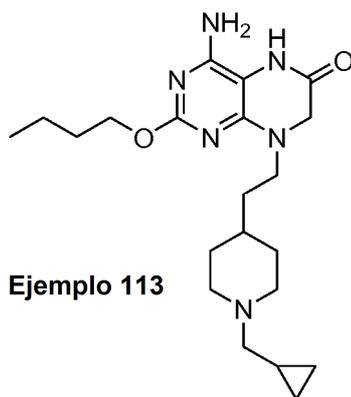


20

25

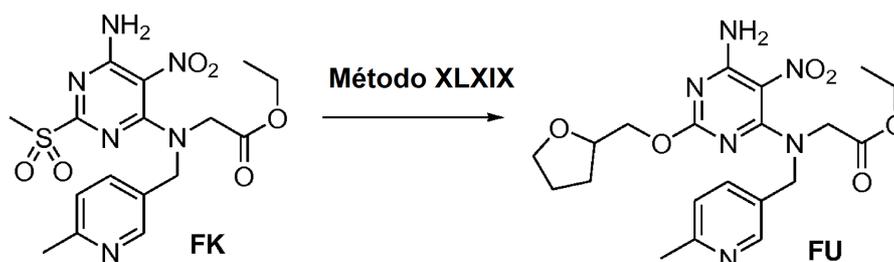
Método XLXXV: Ejemplo de referencia 112. Una solución del **Ejemplo de referencia 111** (10,0 mg) en DMSO (2,9 ml) se trató con H₂O (750 µl) seguido de MnO₂ (85 %, activado, de Sigma Aldrich) (126 mg) a 23 °C. Después de 5 h, la reacción se filtró a través de un cartucho de filtro de 0,45 micrómetros de Teflon. El filtrado se cargó directamente sobre una columna Teledyne Isco "gold" de 5,5 gramos y se sometió a cromatografía ultrarrápida (Eluyente: 95:5 → 0:100 de HCl/CH₃CN al 0,05 % p/v ac.), dando el **Ejemplo de referencia 112** (4,7 mg, rendimiento del 41 %) en forma de un sólido de color blanco en forma de monohidrato. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ (ppm) 8,80 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,59 (s, 2H), 4,33 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,73 (tt, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 1,46 (ct, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 0,96 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₁₇H₂₁N₆O₃: 357,2 (M+H⁺); Observado: 357,2 (M+H⁺).

Ejemplo de referencia 113: Preparado por el Método XLXIV



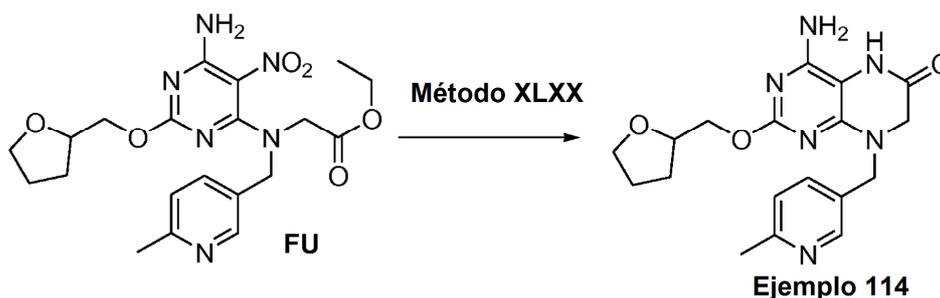
El **Ejemplo de referencia 113** se preparó de acuerdo con el **Método XLXIV**: ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 4,45 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,69 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,07 (m, 2H), 1,82-1,49 (m, 9H), 1,06 (m, 1 H), 1,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,78 (m, 2H), 0,44 (m, 2H). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_2$: 403,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 403,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Esquema 112: Preparado a través del Método XLXIX



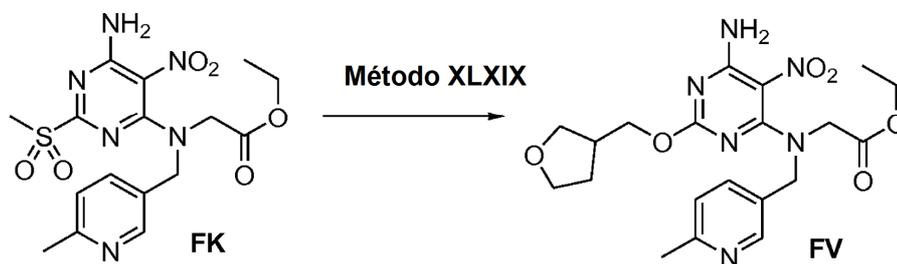
10 **Compuesto FU**. La mezcla de sulfóxido/sulfona (**FK**) se avanzó con el **Método XLXIX** usando tetrahidrofurfuroil para instalar la cadena lateral tetrahidrofurfurilo. LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_6$: 446,46 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 447,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Esquema 113: Ejemplo de referencia 114, Método XLXX



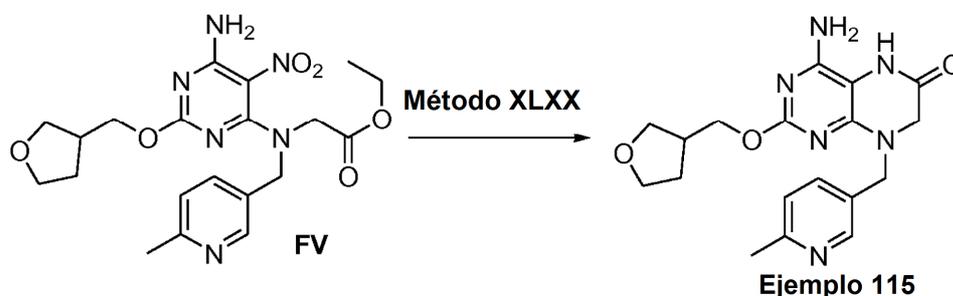
15 El **Método XLXX** se usó para producir el producto final. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9,63 (s, ancho, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,55-7,62 (m, 1H), 7,19 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,24-3,96 (m, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,77-3,69 (m, 1 H), 3,66-3,58 (m, 1 H), 2,43 (s, 3H), 1,93-1,72 (m, 3H), 1,62-1,48 (m, 1 H). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_3$: 370,41 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 371,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20

Esquema 114: Preparado a través del Método XLXIX

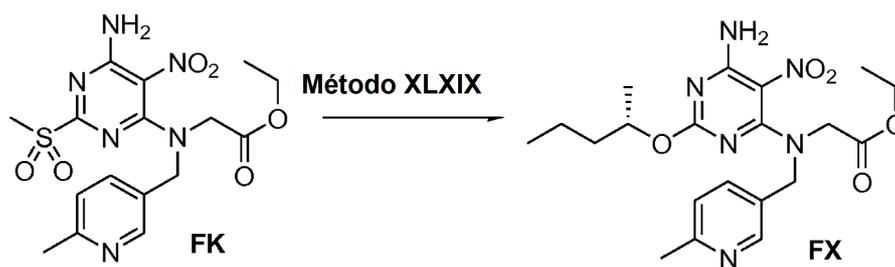
La mezcla de sulfóxido/sulfona (FK) se avanzó con el Método XLXIX usando tetrahidrofurano-3-metanol para instalar la cadena lateral alcoxi. LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₀H₂₇N₆O₆: 446,46 (M+H⁺); Observado: 447,1 (M+H⁺).

5

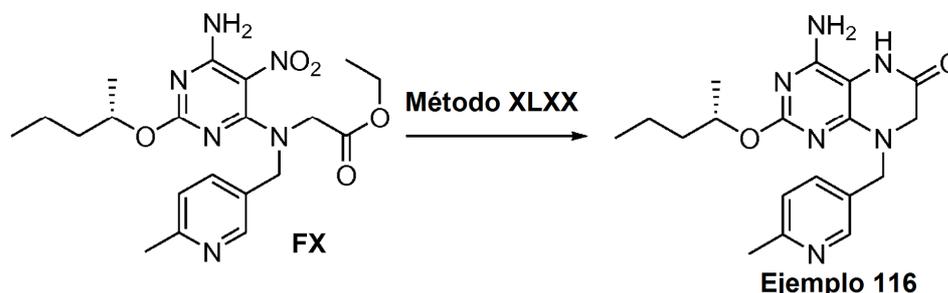
Esquema 115: Ejemplo de referencia 115, Método XLXX

El Método XLXX se usó para producir el producto final. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,69 (s, ancho, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,19-7,22 (d J = 7,5, 1 H), 6,25 (s, ancho, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,1-3,95 (m, 4H), 3,83 (s, 2H), 3,75-3,69 (m, 3H), 3,64-3,57 (m, 2H), 3,46-3,43 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,02-1,88 (m, 2H), 1,62-1,50 (m, 2H), 1,22 (s, ancho, 1 H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₁₈H₂₃N₆O₃: 370,41 (M+H⁺); Observado: 371,0 (M+H⁺).

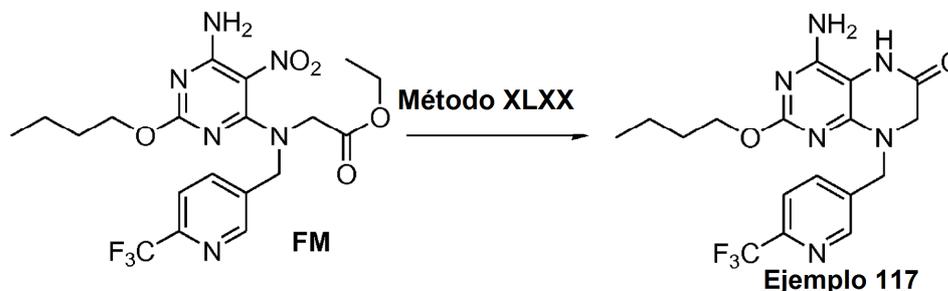
10

Esquema 116: Preparado a través del Método XLXIX

15 Partiendo de la mezcla de sulfona/sulfóxido (FK), se usó el Método XLXIX para instalar la cadena lateral 2-pentoxi quiral. LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₀H₂₇N₆O₅: 432,47 (M+H⁺); Observado: 433,2 (M+H⁺).

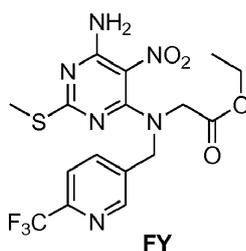
Esquema 117: Ejemplo de referencia 116, Método XLXX

El **Método XLXX** se usó para producir el producto final. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,66 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,20 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,18 (s, ancho, 2H), 4,94-4,87 (m, 1 H), 4,61 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,58-1,07 (m, 7H), 0,84 (t, $J = 7$ Hz, 3H). calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_5$: 356,42 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 357,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Esquema 118: Ejemplo de referencia 117, Método XLXX

10 El compuesto final se sintetizó usando el **Método XLXX**. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9,70 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,01-7,98 (s, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,25 (s, ancho, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,00 (m, 5H), 1,54-1,51 (m, 2H), 1,32-1,22 (m, 4H), 0,84-0,86 (t, $J = 7$ Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$: 396,37 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 397,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

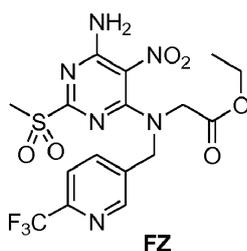
15 **Compuesto FY: Preparado por el Método XLXVII**



20 El **Compuesto FY** se preparó a partir de **FT** y se aisló en forma de la base libre. ^1H RMN (DMSO d^6 , 300 MHz): δ (ppm) 8,71 (s, 1 H), 8,53-8,41 (d, ancho, $J = 38,1$ Hz, 1 H); 8,22 (s, ancho, 2H), 8,04-8,01 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,89-7,76 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 4,81 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,15-4,08 (m, 2H); 2,27 (s, 3H), 1,19-1,15 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$: calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$: 447,4 ($\text{M}+\text{H}^+$); Observado: 446,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Compuesto FZ: Preparado por el Método XLXVIII

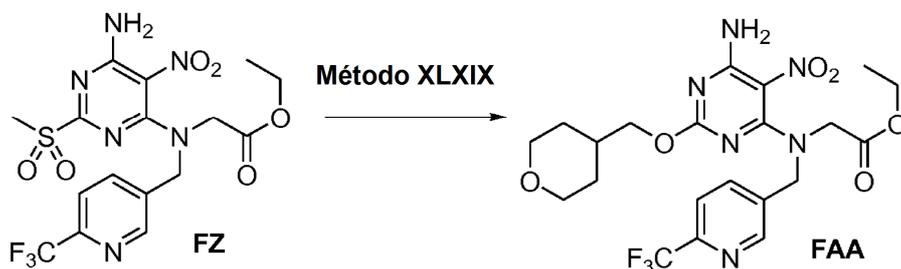
25



El **Compuesto FZ** se preparó a partir de **FY** de acuerdo con el **Método XLXVIII**. MS-ESI⁺: calc. para C₁₆H₁₈F₃N₆O₆S: 478,4 (M+H⁺); Observado: 478,9 (M+H⁺).

5

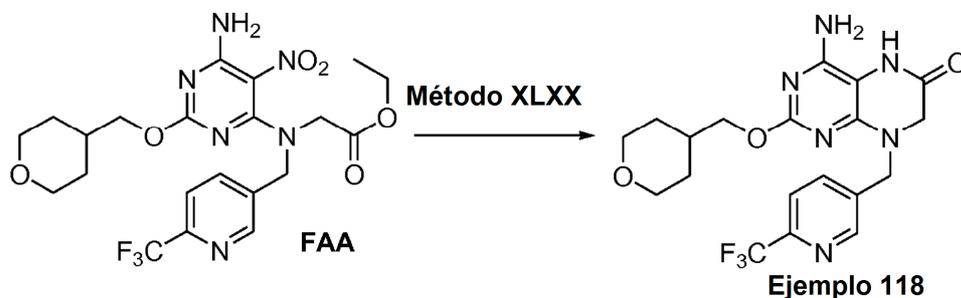
Esquema 119: Compuesto FAA Preparado a través del Método XLXIX



La mezcla de sulfóxido/sulfona (**FZ**) se avanzó con el **Método XLXIX** usando tetrahidropiran-4-metanol para instalar la cadena lateral alcoxi del **Compuesto FAA**. LCMS-ESI⁺: calc. para C₂₀H₂₇N₆O₆: 446,46 (M+H⁺); Observado: 447,1 (M+H⁺).

10

Esquema 120: Ejemplo de referencia 118, Método XLXX



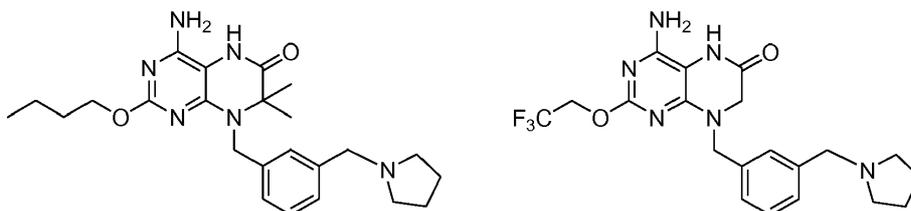
Se usó el **Método XLXX** para producir el producto final. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,73 (s, ancho, 1H), 8,71 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 8,00-7,82 (m, 2H), 6,27 (s, 2H), 5,73 (s, ancho, 1 H), 4,75 (s, 2H), 4,58 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,89-3,77 (m, 2H), 3,27-3,16 (m, 2H), 1,56-1,42 (m, 3H), 1,26-1,08 (m, 2H). LCMS-ESI⁺: calc. para C₁₉H₂₂F₃N₆O₃: 438,4 (M+H⁺); Observado: 439,0 (M+H⁺).

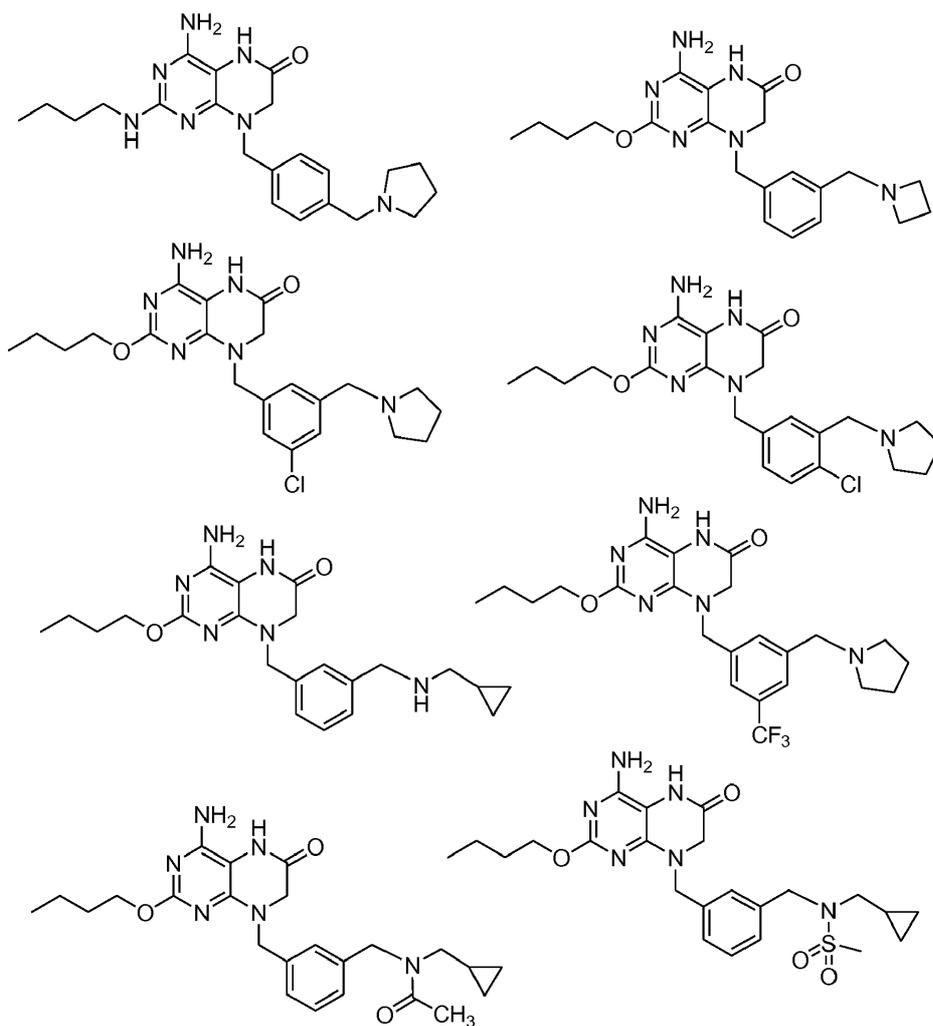
15

Ejemplos de referencia proféticos

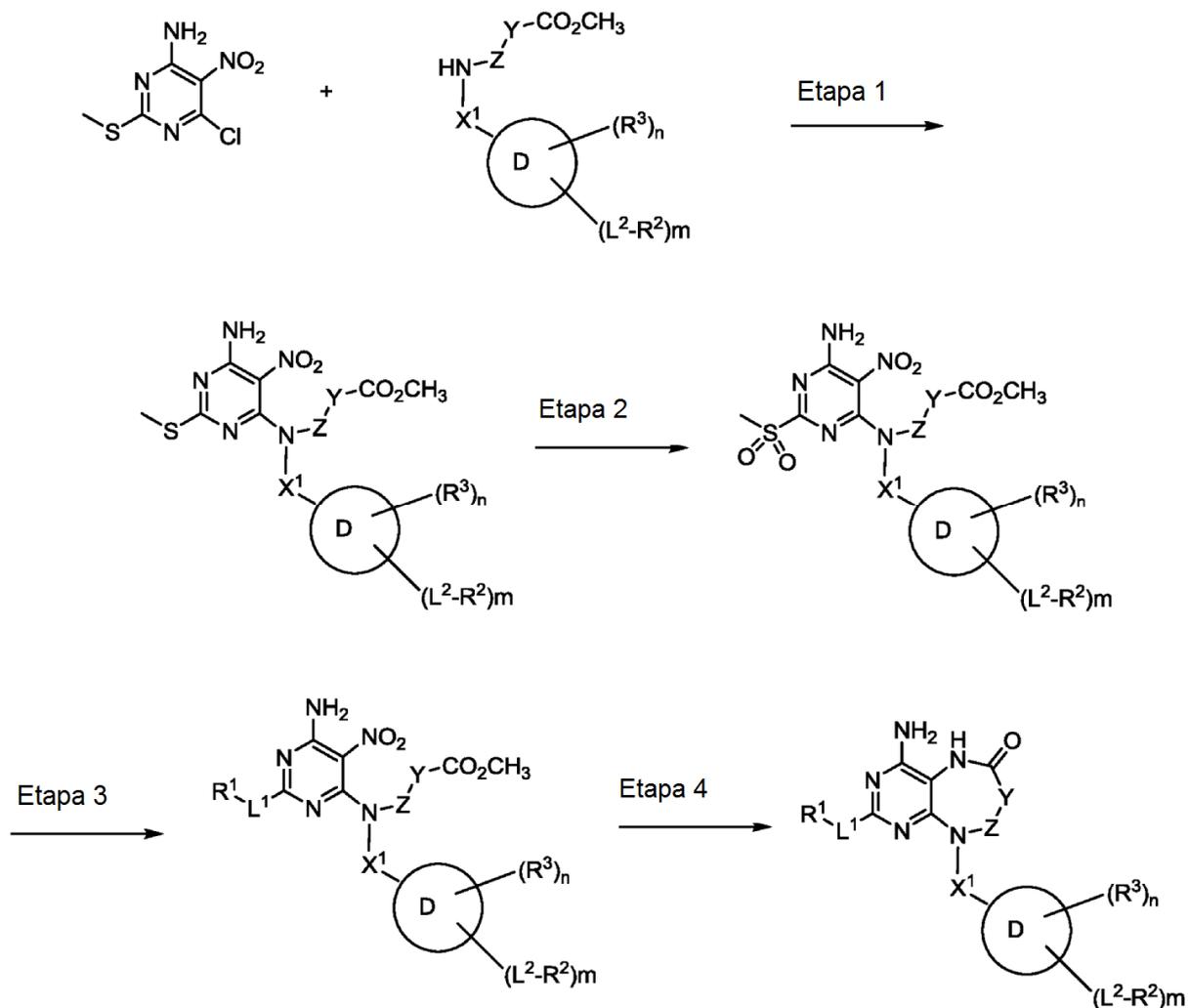
20

Al igual que con los ejemplos de referencia descritos en el presente documento, los siguientes compuestos pueden prepararse usando métodos de síntesis análogos:



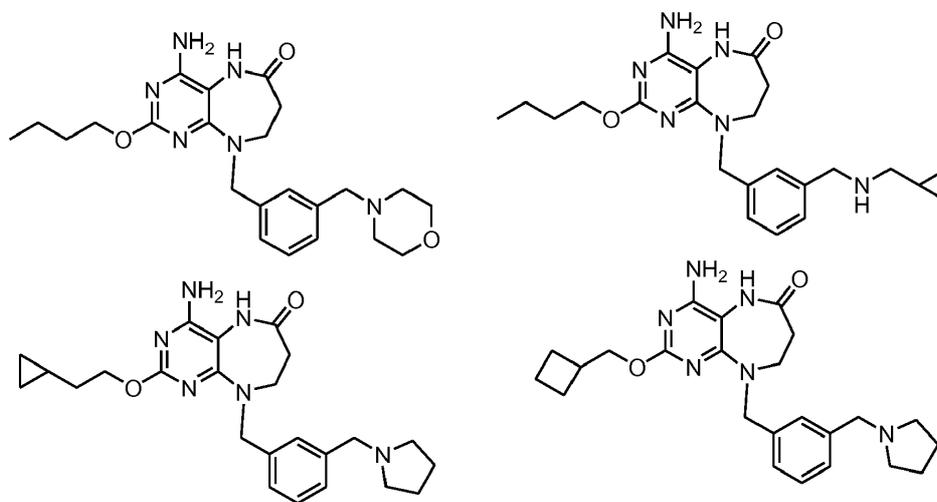


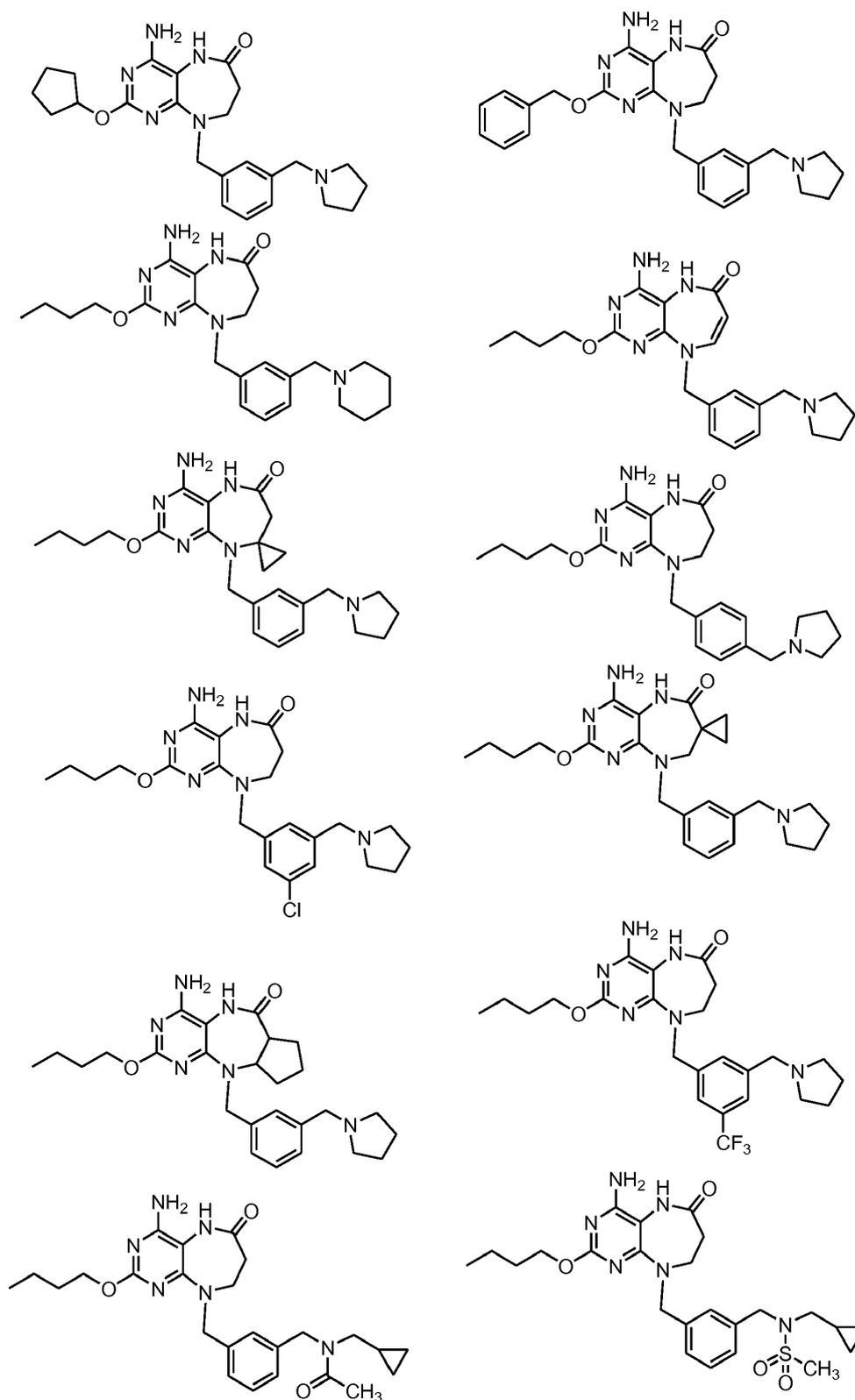
5 Derivados de pirimidinodiazepinona de esquema general



Ejemplos de referencia proféticos

5 Los siguientes compuestos pueden prepararse usando métodos de síntesis análogos:





Ejemplos de referencia biológicos

10 Protocolo de ensayo de PBMC

Los ensayos se realizaron para determinar la estimulación de citocinas en 24 horas de célula mononuclear de sangre periférica (PMBC) humana utilizando los compuestos de la presente divulgación. Los ensayos se realizaron por duplicado con curvas de dilución semi-logarítmicas de 8 puntos. Los compuestos de la presente divulgación se

diluyeron en una solución 10 mM de DMSO. Se ensayaron los sobrenadantes celulares directamente para IFN α y una dilución 1:10 para TNF α . Los ensayos se realizar de una manera similar como se describe en Bioorg. Med. Chem. Lett. 16, 4559, (2006). Específicamente, se descongelaron PBMC crioconservadas y se sembraron placas de 96 pocillos con 750.000 células/pocillo en un medio celular de 190 μ l/pocillo. Después, las PBMC se incubaron durante 1 hora a una temperatura de 37 °C en CO2 al 5 %. Posteriormente, los compuestos de la presente divulgación se añadieron en 10 μ l de medio celular en una trituration de dilución semi-logarítmica de 8 puntos. Las placas se incubaron a 37 °C y CO2 al 5 % durante 24 horas, y posteriormente se giraron a 1200 rpm durante 10 minutos, seguido de recogida del sobrenadante y almacenamiento del mismo a -80 °C. Se ensayó la secreción de citocina con kits Luminex y Upstate multi-plex, utilizando un instrumento de análisis Luminex. El valor de IFN- α MEC para un compuesto fue la menor concentración a la que el compuesto estimuló la producción de IFN- α al menos 3 veces por encima del antecedente según se determinó usando el método de ensayo anterior.

Los compuestos de la presente divulgación tienen valores de IFN- α MEC (μ M) en el intervalo de $>0,03 \mu$ M o $\leq 0,03 \mu$ M. En una realización, los compuestos de la presente divulgación tienen valores de IFN MEC de $\leq 0,01 \mu$ M. La Tabla 1 muestra valores de IFN MEC para los compuestos desvelados en los Ejemplos de referencia 1-118 de la presente solicitud.

Tabla 1

Ejemplo de referencia	IFN MEC
1	$>0,03$
2	$\leq 0,03$
3	$>0,03$
4	$\leq 0,03$
5	$>0,03$
6	$>0,03$
7	$>0,03$
8	$>0,03$
9	$\leq 0,03$
10	$>0,03$
11	$>0,03$
12	$>0,03$
13	$>0,03$
14	$>0,03$
15	$>0,03$
16	$>0,03$
17	$>0,03$
18	$>0,03$
19	$>0,03$
20	$>0,03$
21	$\leq 0,03$
22	$>0,03$
23	$>0,03$
24	$\leq 0,03$
25	$\leq 0,03$
26	$>0,03$
27	$>0,03$
28	$>0,03$
29	$>0,03$
30	$\leq 0,03$
31	$\leq 0,03$
32	$>0,03$
33	$>0,03$
34	$>0,03$
35	$>0,03$
36	$>0,03$
37	$\leq 0,03$
38	$\leq 0,03$
39	$\leq 0,03$
40	$\leq 0,03$
41	$\leq 0,03$
42	$\leq 0,03$
43	$\leq 0,03$
44	$>0,03$

ES 2 623 794 T3

45	>0,03
46	>0,03
47	>0,03
48	≤0,03
49	≤0,03
50	>0,03
51	≤0,03
52	≤0,03
53	>0,03
54	>0,03
55	≤0,03
56	≤0,03
57	>0,03
58	>0,03
59	≤0,03
60	>0,03
61	≤0,03
62	>0,03
63	>0,03
64	>0,03
65	≤0,03
66	>0,03
67	>0,03
68	≤0,03
69	>0,03
70	≤0,03
71	≤0,03
72	≤0,03
73	>0,03
74	>0,03
75	>0,03
76	>0,03
77	>0,03
78	>0,03
79	≤0,03
80	>0,03
81	>0,03
82	≤0,03
83	≤0,03
84	≤0,03
85	>0,03
86	≤0,03
87	≤0,03
88	≤0,03
89	≤0,03
90	>0,03
91	>0,03
92	>0,03
93	≤0,03
94	≤0,03
95	≤0,03
96	≤0,03
97	≤0,03
98	≤0,03
99	≤0,03
100	≤0,03
101	>0,03
102	≤0,03
103	≤0,03
104	≤0,03
105	≤0,03

106	>0,03
108	>0,03
109	>0,03
110	≤0,03
111	>0,03
112	>0,03
113	≤0,03
114	>0,03
115	>0,03
116	>0,03
117	>0,03
118	>0,03

Las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar de acuerdo y dependiendo del compuesto activo particular seleccionado, o si están presentes vehículos farmacéuticos, así como el tipo de formulación y modo de administración empleado, y dichas variaciones o diferencias esperadas en los resultados, se contemplan de acuerdo con la práctica de la presente divulgación.

La supresión de replicones del VHC mediante exudados de leucocitos primarios tratados con estos compuestos, se puede medir a través del procedimiento de Thomas, et al. (Antimicrob. Agents Chemother. 2007, 51, 2969-2978). Como alternativa, la eficacia de estos compuestos para la supresión de replicones del VHC en presencia de PBMC y pDC, se puede determinar a través del procedimiento de Goldchild, et al. (J. Biomol. Screen. 2009, 14, 723-730).

Los compuestos de la Fórmula Ia, II o Ila también pueden ensayarse con respecto a su capacidad para inducir la expresión de citocinas inmunomoduladoras de monos Cynomolgo (Ejemplo de referencia B3), ratones (Ejemplo de referencia B4) y marmotas sanas (Ejemplo de referencia B5). Además, como se describe en el Ejemplo de referencia B6, los compuestos de la Fórmula Ia, II, o Ila también pueden ensayarse con respecto a su capacidad para originar la seroconversión contra el virus de hepatitis de marmota (WHV) en marmotas del Este (*Marmota monax*) infectadas de forma crónica, que es un sistema de modelo reconocido en la técnica para infección por VHB en seres humanos (véase, por ejemplo, Tennant, B. C., Animal models of hepatitis B virus infection, Clin. Liver Dis. 3: 241-266 (1999); Menne, S., y P. J. Cote, The woodchuck as an animal model for pathogenesis and therapy of chronic hepatitis B virus infection, World J. Gastroenterol. 13: 104-124 (2007); y Korba BE, et al., Treatment of chronic WHV infection in the Eastern woodchuck (*M. monax*) with nucleoside analogues is predictive of therapy for chronic hepatitis B virus infection in man, Hepatology, 31: 1165-1175 (2000)).

Ejemplo de referencia B3: Inducción de interferón alfa por compuestos en monos Cynomolgus

Se administra una dosis de un compuesto de Fórmula II por vía oral o iv a monos cynomolgus (3 o más animales por grupo de dosis) y se recolecta el suero a las 4 horas y 8 horas después de la dosificación. Las muestras en suero se analizan para determinar los niveles de interferón-alfa mediante ELISA. Antes de la dosificación, los niveles de interferón-alfa en suero están normalmente cerca o por debajo del nivel de detección en cada animal. El límite de cuantificación (LOQ) para IFN-α basado en el estándar IFN-α de mono cynomolgus es de aproximadamente 625 pg/ml

Además, pueden administrarse múltiples dosis de un compuesto a monos Cynomolgus, y se midieron las concentraciones de interferón alfa.

Ejemplo de referencia B4: Inducción de citocinas por los compuestos en ratones

Un compuesto de Fórmula II puede dosificarse una vez o más al día durante 14 días normalmente por sonda gástrica, a 0,5 mg/kg o 2,5 mg/kg, en ratones CD-1. Las muestras en suero de ratón se recogen el día 1 y día 14, y los niveles de citocina en suero se determinan utilizando el siguiente método. Las muestras se descongelaron en hielo y se diluyeron 2 veces en diluyente de ensayo. El ensayo para interferón-α se hace por ELISA (Interferón alfa de ratón VeriKine™ (Mu-IFN-α) kit ELISA, Número de producto: 42100-1, PBL Biomedical Laboratories, New Brunswick, Nueva Jersey) y las otras citocinas en suero se ensayan con kits de perlas Luminex y Milliplex. Los niveles de citocina se determinan utilizando una curva de parámetro de cinco puntos no lineal para la interpolación de datos utilizando el ajuste = $(A + ((B - A) / (1 + (((B - E) / (E - A))^((x / C)^D))))))$.

Ejemplo de referencia B5: Inducción de citocinas por los compuestos en marmotas sanas

Un compuesto de Fórmula II puede administrarse por vía oral a marmotas adultas negativas para WHV en una o más dosis diferentes. Tres marmotas macho reciben un compuesto de Fórmula II en aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,05 mg/kg, y otras tres marmotas macho en dosis mayores. Se recogen muestras de sangre entera (4 ml) de cada marmota antes de la dosificación en T0, y después a las 4, 8, 12 y 24 horas posteriores a la dosis utilizando tubos de recolección que contienen EDTA.

La inducción de una respuesta inmune en marmotas seguido de la administración de un compuesto, se determina midiendo la expresión de ARNm de citocinas y los genes inducibles con interferón en muestras de sangre entera recogidas en diferentes puntos de tiempo. Se aísla ARN total usando el kit QIAamp RNA Blood Mini (Qiagen) de acuerdo con las especificaciones del fabricante. Se eluyó ARN en 40 µl de agua libre de nucleasa y se almacenó a -70 °C. La concentración de ARN se determina espectrofotométricamente a DO 260 nm. Dos µg de ARN se tratan con DNasa I (Invitrogen) y se transcriben de forma inversa a ADNc con transcriptasa inversa MultiScribe (Applied Biosystems) usando hexámeros aleatorios. Se amplificaron triplicados de 2 µl de ADNc por PCR en tiempo real en un instrumento de detección de secuencia ABI PRISM 7000 (Applied Biosystems) usando SYBR GREEN Master Mix (Applied Biosystems) y cebadores específicos de marmota. Los genes diana amplificados incluyen IFN-α, IFN-γ, TNF-α, IL-2, IL-6, IL-10 IL-12, 2'5'-OAS,IDO, y MxA. Se usa la expresión de ARNm de β-actina de marmota para normalizar la expresión de genes diana. Los niveles de transcripción de citocinas de marmotas y genes inducibles por interferón se representan por la fórmula $2^{\Delta Ct}$, donde ΔCt indica la diferencia en el ciclo umbral entre β-actina y la expresión de genes diana. Los resultados pueden representarse adicionalmente como un cambio en pliegue a partir del nivel de transcripción en T0.

Ejemplo de referencia B6: Seroconversión en marmotas infectadas de forma crónica con el virus de la hepatitis de marmota (WHV)

Un compuesto de Fórmula II o placebo se administra por vía oral a cinco marmotas por grupo que son vehículos crónicos del virus de la hepatitis de marmota (WHV). El compuesto puede administrarse en una dosis de aproximadamente 1 a aproximadamente 0,5 mg/kg/día durante 28 días. Las muestras de sangre se recogen antes de la dosificación y múltiples veces durante y después del periodo de dosificación de 28 días. La actividad antivírica de los compuestos se evalúa comparando el ADN del WHV en suero de marmotas portadoras del WHV tratadas con marmotas portadoras del WHV de control que reciben el vehículo. Se evalúa la capacidad del compuesto para originar la seroconversión en animales infectados crónicamente, comparando los niveles de anticuerpo en suero contra el antígeno de superficie del virus de hepatitis de marmota (anti-WHsAg) en animales infectados con los niveles de anticuerpo anti-WHsAg en animales tratados con placebo.

Las marmotas utilizadas en este estudio han nacido de hembras negativas para WHV y criadas en instalaciones de animales de laboratorio controladas de forma ambiental. Las marmotas son inoculadas a los 3 días de edad con 5 millones de dosis infecciosas de marmota de un inóculo de WHV estandarizado (cWHV7P1 o WHV7P2). Las marmotas seleccionadas para utilizarse desarrollan antigenemia en suero de antígeno de superficie de WHV (WHsAg) y se vuelven vehículos crónicos de WHV. El estado de vehículo crónico de estas marmotas, se confirma antes del inicio del tratamiento de fármacos.

Se miden las concentraciones de ADN del WHV en suero antes del tratamiento, durante el tratamiento, y durante el período de seguimiento post-tratamiento en intervalos frecuentes. La viremia de WHV en muestras en suero se evalúa a través de hibridación de manchado de punto utilizando tres volúmenes de réplica (10 µl) de suero no diluido (sensibilidad, $1,0 \times 10^7$ equivalentes de genoma de WHV por ml [WHVge/ml]) en comparación con una serie de dilución estándar de plásmido de ADN recombinante (pWHV8).

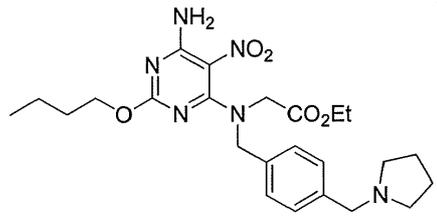
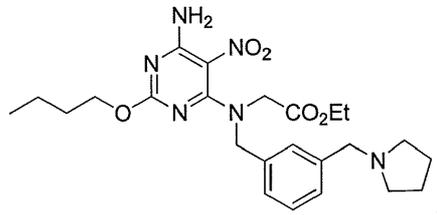
Los niveles de antígeno de superficie del virus de hepatitis de marmota (WHsAg) y los anticuerpos contra WHsAg (anti-WHs), se determinan antes del tratamiento, durante el tratamiento, y durante el período de seguimiento post-tratamiento en intervalos frecuentes, usando inmunoensayos enzimáticos específicos del WHV.

La actividad antivírica de un compuesto de Fórmula II se evalúa comparando el ADN de WHV en suero y los ácidos nucleicos de WHV hepáticos de marmotas portadoras del WHV tratadas con marmotas portadoras del WHV de control que reciben vehículo.

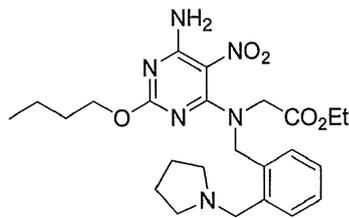
Se evaluó la actividad estimuladora inmune de un compuesto requerida para originar la seroconversión comparando los niveles en suero de WHsAg y anticuerpos contra WHsAg (anti-WHsAg).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



y



2. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura:

