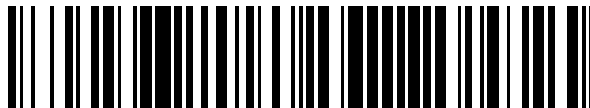


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 427**

51 Int. Cl.:

C07H 17/08 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.08.2006 PCT/US2006/033645**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.03.2007 WO07025284**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2006 E 06802533 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2017 EP 1934238**

54 Título: **Compuestos de triazol y procedimientos de preparación y uso del mismo**

30 Prioridad:

24.08.2005 US 711443 P
26.01.2006 US 762907 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.10.2017

73 Titular/es:

MELINTA THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
300 George Street, Suite 301
New Haven, CT 06511, US

72 Inventor/es:

BHATTACHARJEE, ASHOKE;
KANYO, ZOLTAN F. y
SHERER, EDWARD C.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

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

ES 2 638 427 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de triazol y procedimientos de preparación y uso del mismo

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere generalmente al campo de agentes anti-infecciosos, anti-proliferativos, anti-inflamatorios y procinéticos. Más particularmente, la invención se refiere a una familia de compuestos macrocíclicos de triazol que son útiles como tales agentes.

10

Antecedentes

Desde el descubrimiento de la penicilina en la década de 1920 y la estreptomina en la década de 1940, muchos nuevos compuestos se han descubierto o se han diseñado específicamente para su uso como agentes antibióticos. En un tiempo se creyó que las enfermedades infecciosas podrían ser completamente controladas o erradicadas con el uso de tales agentes terapéuticos. Sin embargo, tales creencias se han visto afectadas porque las cepas de células o microorganismos resistentes a los agentes terapéuticos actualmente eficaces continúan evolucionando. De hecho, prácticamente todos los agentes antibióticos desarrollados para uso clínico han encontrado en última instancia problemas con la aparición de bacterias resistentes. Por ejemplo, se han desarrollado cepas resistentes de bacterias Gram-positivas tales como estafilococos resistentes a metilina, estreptococos resistentes a penicilina y enterococos resistentes a vancomicina. Estas bacterias resistentes pueden causar resultados serios e incluso fatales para los pacientes infectados con tales bacterias resistentes. Han surgido bacterias resistentes a los antibióticos macrólidos. También, se han identificado cepas resistentes de bacterias Gram-negativas como *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. Véase, por ejemplo, FD Lowry, "Antimicrobial Resistance: The Example of *Staphylococcus aureus*", *J. Clin. Invest.*, vol. 111, n.º 9, págs. 1265-1273 (2003); y Gold, HS y Moellering, RC, Jr., "Antimicrobial-Drug Resistance", *N. Engl. J. Med.*, vol. 335, págs. 1445-53 (1996).

El problema de resistencia no se limita al área de agentes anti-infecciosos. También se ha encontrado resistencia con agentes anti-proliferativos usados en quimioterapia para el cáncer. Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos agentes anti-infecciosos y anti-proliferativos que sean eficaces frente a bacterias resistentes y cepas resistentes de células cancerosas.

A pesar del problema de aumento de la resistencia a los antibióticos, no se han desarrollado ninguna nueva clase importante de antibióticos para su uso clínico desde la aprobación en los Estados Unidos en el año 2000 del antibiótico que contiene un anillo de oxazolidinona, linezolid, que se comercializa con la marca comercial Zyvox[®]. Véase, RC Moellering, Jr., "Linezolid: The First Oxazolidinone Antimicrobial", *Annals of Internal Medicine*, vol. 138, n.º 2, págs. 135-142 (2003). Linezolid fue aprobado para su uso como un agente anti-bacteriano activo frente a organismos Gram-positivos. Sin embargo, ya se presentan cepas de organismos resistentes a linezolid. Véase, Tsiodras y col., *Lancet*, vol. 358, pág. 207 (2001); Gonzales y col., *Lancet*, vol 357, pág. 1179 (2001); Zurenko y col., *Actas de la 39ª conferencia anual interciencia sobre agentes anti-bacterianos y quimioterapia (ICAAC)*, San Francisco, CA, EE.UU. (26-29 de septiembre de 1999)).

Otra clase de antibióticos son los macrólidos, llamados así por su anillo característico de 14 a 16 miembros. Los macrólidos también suelen tener uno o más anillos derivados de azúcar de 6 miembros unidos al anillo macrólido principal. El primer antibiótico macrólido que se desarrolló fue eritromicina, que se aisló de una muestra de suelo de las Filipinas en 1952. Aunque la eritromicina ha sido uno de los antibióticos más ampliamente prescritos, sus desventajas son biodisponibilidad relativamente baja, efectos secundarios gastrointestinales y un limitado espectro de actividad. Otra macrólido es el compuesto, azitromicina, que es un derivado azólico de eritromicina que incorpora un átomo de nitrógeno sustituido con metilo en el anillo macrólido. La azitromicina se comercializa con la marca comercial Zithromax[®]. Un macrólido más recientemente introducido es telitromicina, que se comercializa con la marca comercial Ketek[®]. Telitromicina es un macrólido semisintético en el que un grupo hidroxilo del anillo macrólido se ha oxidado a un grupo cetona. Véase Yong-Ji Wu, *Hitos de los desarrollos semisintéticos a partir de la eritromicina A*, *Diseño farmacéutico vigente*, vol. 6, págs. 181-223 (2000) y Yong-Ji Wu y Wei-uo Su, *Desarrollos recientes en cetólidos y macrólidos*, *química médica vigente*, vol. 8, n.º 14, págs. 1727-1758 (2001).

En la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos, los investigadores han intentado combinar o vincular diversas porciones de moléculas antibióticas para crear compuestos multifuncionales o híbridos. Otras investigaciones han intentado preparar derivados macrólidos añadiendo otros sustituyentes al gran anillo macrólido o anillos de azúcar asociados. Sin embargo, este procedimiento de preparación de derivados macrólidos también ha tenido un éxito limitado.

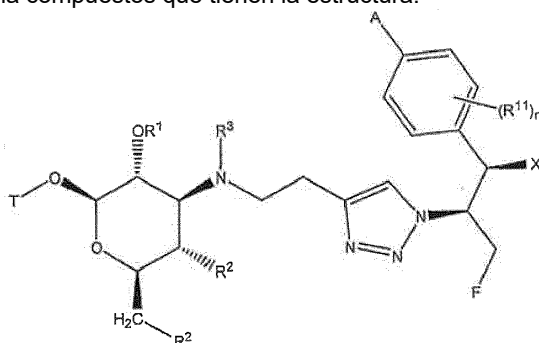
No obstante lo anterior, hay una necesidad continua de nuevos agentes anti-infecciosos y anti-proliferativos. Además, debido a que muchos agentes anti-infecciosos y anti-proliferativos son útiles como agentes anti-inflamatorios y agentes procinéticos, también hay una necesidad continua de nuevos compuestos útiles como agentes anti-inflamatorios y procinéticos. La presente invención proporciona compuestos que satisfacen estas necesidades.

El documento WO 2004/029,066 divulga una familia de compuestos que pueden usarse como agentes anti-proliferativos y/o agentes anti-infecciosos. Estos compuestos son estructuralmente diferentes de los de la presente invención.

5 Sumario de la invención

La invención proporciona compuestos útiles como agentes anti-infecciosos y/o agentes anti-proliferativos, por ejemplo, agentes anti-bióticos, agentes anti-microbianos, agentes anti-bacterianos, agentes antifúngicos, agentes anti-parasitarios, agentes anti-virales y agentes quimioterapéuticos. La presente invención también proporciona
10 compuestos útiles como agentes anti-inflamatorios y/o agentes procinéticos (moduladores gastrointestinales). La presente invención también proporciona sales, ésteres, N-óxidos, o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención proporciona compuestos que tienen la estructura:



o una sal, éster o N-óxido farmacéuticamente aceptable de los mismos. En la fórmula, las variables A, T, X, R¹, R², R³, R¹¹ y n pueden seleccionarse de entre los respectivos grupos de restos químicos más adelante definidos en la descripción detallada. Además, la invención proporciona procedimientos de síntesis de los compuestos anteriores. Después de la síntesis, se puede formular una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o varios compuestos con un vehículo farmacéuticamente aceptable para su administración a un mamífero, particularmente seres humanos, para su uso como un agente anti-canceroso, antibiótico, antimicrobiano, antibacteriano, antifúngico, anti-parasitario o anti-viral, o para tratar una enfermedad proliferativa, una enfermedad inflamatoria o un trastorno de la motilidad gastrointestinal o para suprimir patologías o afecciones causadas o mediadas por mutaciones sin sentido o sin sentido invertidas. Por consiguiente, los compuestos o las formulaciones se pueden administrar, por ejemplo, por vía
15 oral, parenteral, o tópica, para proporcionar una cantidad eficaz del compuesto al mamífero.

Los anteriores y otros aspectos y realizaciones de la invención pueden ser más completamente entendidos por referencia a la siguiente descripción detallada y a las reivindicaciones.

30 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una familia de compuestos que pueden ser usados como agentes anti-proliferativos y/o agentes anti-infecciosos. Los compuestos se pueden usar sin limitación, por ejemplo, como agentes anti-cancerosos, anti-microbianos, anti-bacterianos, anti-fúngicos, anti-parasitarios y/o virales. Además, la presente invención proporciona una familia de compuestos que se pueden usar sin limitación como agentes anti-inflamatorios, por ejemplo, para su uso en tratar enfermedades inflamatorias crónicas de las vías aéreas y/o como agentes procinéticos, por ejemplo, para su uso en tratar trastornos de motilidad gastrointestinal tales como enfermedad de reflujo gastroesofágico, gastroparesia (diabética y post-quirúrgica), síndrome del colon irritable y estreñimiento. Además, los compuestos se pueden usar para tratar o prevenir patologías en un mamífero causadas o mediadas por una mutación sin sentido o sin sentido invertida.
35

Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Es bien conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tales como por resolución de formas racémicas o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en el presente documento, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Todas las formas isoméricas quirales, diastereoméricas, racémicas y geométricas de una estructura están destinadas, a menos que la estereoquímica específica o forma isomérica se indique específicamente. Todos los procedimientos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios preparados en ella se consideran parte de la presente invención. Todos los tautómeros de los compuestos mostrados o descritos también se consideran parte de la presente invención.
40 45 50

1. Definiciones

- El término "sustituido", tal como se usa en el presente documento, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado está reemplazado por una selección del grupo indicado, a condición de que la valencia normal del átomo designado no se exceda, y que la sustitución de como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Dobles enlaces del anillo, tal como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos adyacentes del anillo (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).
- La presente invención pretende incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.
- Cuando cualquier variable (por ejemplo, R³) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido por uno o más restos R³, entonces el grupo puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos, tres, cuatro, cinco o más restos R³ y en cada aparición, R³ se selecciona independientemente de la definición de R³. También, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son admisibles, pero solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.
- Una estructura química que muestra una representación de línea de puntos para un enlace químico indica que el enlace está opcionalmente presente. Por ejemplo, una línea de puntos trazada junto a un enlace sencillo sólido indica que el enlace puede ser un enlace sencillo o un doble enlace.
- Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo del anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo a través del cual dicho sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo en dicho sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son admisibles, pero solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.
- En los casos en los que hay átomos de nitrógeno en los compuestos de la presente invención, estos pueden transformarse en N-óxidos por tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, MCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de la presente invención. Por tanto, se consideran todos los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados para cubrir tanto el nitrógeno mostrado como su derivado N-óxido (N→O).
- Tal como se usa en el presente documento, el término "carbono anomérico" significa el carbono acetal de un glucósido.
- Tal como se usa en el presente documento, el término "glucósido" es un acetal cíclico.
- Tal como se usa en el presente documento, "alquilo" pretende incluir tanto grupos hidrocarburos alifáticos saturados de cadena ramificada y lineal que tienen el número específico de átomos de carbono. El alquilo C₀₋₆ pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. El alquilo C₁₋₈ pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ y C₈. Ejemplos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo.
- Tal como se usa en el presente documento, "alqueno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración lineal o ramificada y uno o más enlaces carbono-carbono insaturados que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, tales como etenilo y propenilo. El alqueno C₂₋₆ pretende incluir grupos alqueno C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. El alqueno C₂₋₈ pretende incluir grupos alqueno C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ y C₈.
- Tal como se usa en el presente documento, "alquino" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración lineal o ramificada y uno o más triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, tales como etinilo y propinilo. El alquino C₂₋₆ pretende incluir grupos alquino C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. El alquino C₂₋₈ pretende incluir grupos alquino C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ y C₈.
- Además, "alquilo", "alqueno" y "alquino" pretenden incluir restos que son dirradicales, es decir, que tienen dos puntos de unión, un ejemplo de los cuales en la presente invención es cuando D se selecciona de entre estos grupos químicos. Un ejemplo no limitante de un resto alquilo de tal manera que sea un dirradical es -CH₂CH₂-, es decir, un grupo alquilo C₂ que está unido covalentemente a través de cada átomo de carbono terminal al resto de la molécula.
- Tal como se usa en el presente documento, los términos usados para describir diversos restos, que contienen carbono, incluyendo, por ejemplo, "alquilo", "alqueno", "alquino", "fenilo" y cualquier variación de los mismos,

pretenden incluir especies univalentes, bivalentes o multivalentes. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆-R³" pretende representar un grupo alquilo C₁₋₆ univalente sustituido por un grupo R³ y "O-alquil C₁₋₆-R³" pretende representar un grupo alquilo C₁₋₆ bivalente, es decir, un grupo "alquileo", sustituido por un átomo de oxígeno y un grupo R³.

5 Tal como se usa en el presente documento, "cicloalquilo" pretende incluir grupos de anillos saturados, tales como ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. Cicloalquilo C₃₋₈ pretende incluir grupos cicloalquilos C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ y C₈.

10 Tal como se usa en el presente documento, "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. "Contraión" se usa para representar una especie pequeña, cargada negativamente tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato.

15 Tal como se usa en el presente documento, "haloalquilo" pretende incluir tanto grupos hidrocarburos alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituido por 1 o más halógenos (por ejemplo, -C_vF_w en el que v = 1 a 3 y w = 1 a (2v+1)). Ejemplos de haloalquilos incluyen, pero sin limitación, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo y pentacloroetilo.

20 Tal como se usa en el presente documento, "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Alcoxi C₁₋₆, pretende incluir grupos alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Alcoxi C₁₋₈, pretende incluir grupos alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ y C₈. Ejemplos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi, s-pentoxi, n-heptoxi y n-octoxi.

25 Tal como se usa en el presente documento, "alquiltio" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre. Alquiltio C₁₋₆, pretende incluir grupos alquiltio C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Alquiltio C₁₋₈, pretende incluir grupos alquiltio C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ y C₈.

30 Tal como se usa en el presente documento, "carbociclo" o "anillo carbocíclico" pretende significar, a menos que se especifique otra cosa, cualquier anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros, cualquiera de los cuales puede ser saturado, insaturado (incluyendo parcial y totalmente insaturado) o aromático, que reconoce que anillos con determinados números de miembros no pueden ser bicíclicos o tricíclicos, por ejemplo, un anillo de 3 miembros solo puede ser un anillo monocíclico. Ejemplos de dichos carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0] biciclooctano, [4.3.0] biciclononano, [4.4.0] biciclododecano, [2.2.2] biciclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo y tetrahidronaftilo. Como se ha mostrado anteriormente, también se incluyen anillos puente en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2] biciclooctano). Un anillo puente aparece cuando uno o más átomos de carbono enlazan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferentes son uno o dos átomos de carbono. Cabe señalar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando se puentea un anillo, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente. También se incluyen anillos condensados (por ejemplo, naftilo y tetrahidronaftilo) y espiro.

45 Tal como se usa en el presente documento, el término "heterociclo" significa, a menos que se indique lo contrario, un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros, (que reconoce que los anillos con determinados números de miembros no pueden ser bicíclicos o tricíclicos, por ejemplo, un anillo de 3 miembros solo puede ser un anillo monocíclico), que está saturado, insaturado (incluyendo parcial y totalmente insaturado) o aromático, y consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos en el anillo, por ejemplo, 1 o 1-2 o 1-3 o 1-4 o 1-5 o 1-6 heteroátomos, seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y que incluyen cualquier grupo bicíclico o tricíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente se fusiona a un segundo anillo (por ejemplo, un anillo de benceno). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, donde p = 1 o 2). Cuando se incluye un átomo de nitrógeno en el anillo, o bien es N o NH, dependiendo de si está o no unido a un doble enlace en el anillo (es decir, un hidrógeno está presente si es necesario para mantener la tri-valencia del átomo de nitrógeno). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en la que R es H u otro sustituyente, tal como se ha definido). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que de como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno en el heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Los anillos puente también se incluyen en la definición de heterociclo. Un anillo puente aparece cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N, o S) enlazan dos átomos de carbono o de nitrógeno no adyacentes. Los puentes preferentes incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Cabe señalar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando se puentea un anillo, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente. Los anillos espiro y condensados también están incluidos.

65

Tal como se usa en el presente documento, el término "heterociclo aromático" o "heteroarilo" pretende significar un anillo aromático estable monocíclico o bicíclico de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros (que reconoce que los anillos con determinados números de miembros no pueden ser aromáticos bicíclicos, por ejemplo, un anillo de 5 miembros solo puede ser un anillo aromático monocíclico), que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos, por ejemplo, 1 o 1-2 o 1-3 o 1-4 o 1-5 o 1-6 heteroátomos, seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En el caso de anillos aromáticos heterocíclicos bicíclicos, solo uno de los dos anillos tiene que ser aromático (por ejemplo, 2,3-dihidroindol), aunque pueden ser ambos (por ejemplo, quinolina). El segundo anillo también pueden estar fusionado o puenteados como se ha definido anteriormente para los heterociclos. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en la que R es H u otro sustituyente, tal como se ha definido). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en la que p = 1 o 2). En algunos compuestos, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es más de 1.

Ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H, 6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro [2,3-b] tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoinidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del juicio médico razonable, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

Tal como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto original se modifica preparando sales ácidas o básicas del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales convencionales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formado, por ejemplo, de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales convencionales no tóxicas incluyen, pero sin limitación, las derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos seleccionados de entre 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietano sulfónico, acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glicoliarsanílico, hexilresorcínico, hidrabámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, sulfónico laurilo, maleico, málico, mandélico, metano sulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, estánico, tartárico y tolueno sulfónico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto original, que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. En general, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; En general, se prefieren medios acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, EE.UU., pág. 1445 (1990).

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza de una mezcla de reacción y formulación en un agente terapéutico eficaz

Tal como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" significa el tratamiento de una patología en un mamífero, particularmente en un humano e incluyen: (a) evitar que la patología aparezca en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a la patología pero aún no se ha diagnosticado que la tiene; (b) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar la patología, es decir, provocar la regresión de la patología.

Tal como se usa en el presente documento, "mamífero" se refiere a pacientes humanos y no humanos.

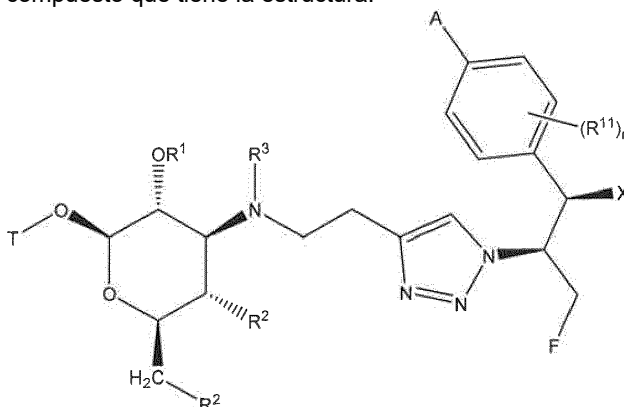
Tal como se usa en el presente documento, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a un compuesto, o una combinación de compuestos, de la presente invención presente en o sobre un receptor en una cantidad suficiente para provocar actividad biológica, por ejemplo, actividad anti-microbiana, actividad anti-fúngica, actividad anti-viral, actividad anti-parasitaria y/o actividad anti-proliferativa. La combinación de compuestos es preferentemente una combinación sinérgica. La sinergia, tal como se describe, por ejemplo, por Chou y Talalay, Adv. Enzyme Regul. vol. 22, págs. 27-55 (1984), aparece cuando el efecto de los compuestos cuando se administran en combinación es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran solos como un único agente. En general, un efecto sinérgico se demuestra más claramente a concentraciones sub-óptimas de los compuestos. La sinergia puede ser en términos de menor citotoxicidad, aumento del efecto anti-proliferativo y/o el efecto anti-infeccioso, o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.

Todos los porcentajes y relaciones usados en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, son en peso.

A lo largo de toda la descripción, en la que se describen composiciones que tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, o en la que se describen procedimientos que tienen, incluyen o comprenden etapas de procedimiento específicas, se contempla que las composiciones de la presente invención también consisten esencialmente, o consisten en, los componentes enumerados, y que los procedimientos de la presente invención también consisten esencialmente, o consisten en, las etapas de procesamiento enumeradas. Además, se debe entender que el orden de las etapas o el orden para realizar determinadas acciones son irrelevantes siempre que la invención permanezca operable. Además, dos o más etapas o acciones se pueden realizar simultáneamente.

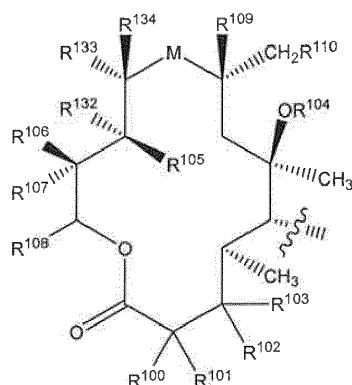
2. Compuestos de la invención

La invención proporciona un compuesto que tiene la estructura:



o una sal, éster o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

A se selecciona de entre: (a) un grupo alquilo C₁₋₆, (b) un grupo alqueno C₂₋₆, (c) un grupo alquino C₂₋₆, (d) un carbociclo saturado, insaturado o aromático C₃₋₁₂, (e) un heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-12 miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, (f) H, (g) -OH, (h) -SH, (i) F, (j) Cl, (k) Br, (l) I, (m) -CF₃, (n) -CN, (o) -N₃, (p) -NO₂, (q) -NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁹, (r) -OR⁹, (s) -S(CR⁶R⁶)_tR⁹, (t) -C(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹, (u) -OC(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹, (v) -OC(O)O(CR⁶R⁶)_tR⁹, (w) -SC(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹, (x) -C(O)O(CR⁶R⁶)_tR⁹, (y) -NR⁶C(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹, (z) -C(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁹, (aa) -C(=NR⁶)(CR⁶R⁶)_tR⁹, (bb) -C(=NNR⁶R⁶)(CR⁶R⁶)_tR⁹, (cc) -C[=NNR⁶C(O)R⁶](CR⁶R⁶)_tR⁹, (dd) -NR⁶C(O)O(CR⁶R⁶)_tR⁹, (ee) -OC(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁹, (ff) -NR⁶C(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁹, (gg) -NR⁶S(O)_p(CR⁶R⁶)_tR⁹, (hh) -S(O)_pNR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁹, (ii) NR⁶R⁶, (jj) -SR⁶, (kk) -S(O)R⁶, (ll) -NR⁶C(O)R⁶, (mm) -Si(R¹³)₃ y (nn) -C(=O)H, en la que (a)-(e) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R¹⁴, T es



en la que:

M se selecciona de entre:

- 5 (a) -C(O)-, (b) -CH(-OR¹¹⁴)-, (c) -NR¹¹⁴-CH₂-, (d) -CH₂-NR¹¹⁴-, (e) -CH(NR¹¹⁴R¹¹⁴)-, (f) -C(=NNR¹¹⁴R¹¹⁴)-, (g) -NR¹¹⁴-C(O)-, (h) -C(O)NR¹¹⁴-, (i) -C(=NR¹¹⁴)-, (j) -CR¹¹⁵R¹¹⁵- y (k) -C(=NOR¹²⁷)-;

10 R¹⁰⁰ se selecciona de entre (a) H, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) -SR¹¹⁴ y (f) alquilo C₁₋₆, en el que (f) está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R¹¹⁵;

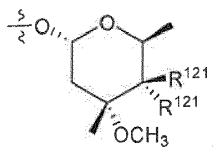
R¹⁰¹ se selecciona de entre:

- 15 (a) H, (b) Cl, (c) F, (d) Br, (e) I, (f) -NR¹¹⁴R¹¹⁴, (g) -NR¹¹⁴C(O)R¹¹⁴, (h) -OR¹¹⁴, (i) -OC(O)R¹¹⁴, (j) -OC(O)OR¹¹⁴, (k) -OC(O)NR¹¹⁴R¹¹⁴, (l) -O-alquilo C₁₋₆, (m) -OC(O)-alquilo C₁₋₆, (n) -OC(O)O-alquilo C₁₋₆, (o) -OC(O)NR¹¹⁴-alquilo C₁₋₆, (p) alquilo C₁₋₆, (q) alqueno C₁₋₆ y (r) alquino C₁₋₆, en el que cualquiera de (1)-(r) está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R¹¹⁵;

20 R¹⁰² es (a) H, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) -SR¹¹⁴, (f) alquilo C₁₋₆, en el que (f) está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R¹¹⁵;

R¹⁰³ se selecciona de entre:

- 25 (a) H, (b) -OR¹¹⁴, (c) -O-alquil C₁₋₆-R¹¹⁵, (d) -OC(O)R¹¹⁴, (e) -OC(O)-alquil C₁₋₆-R¹¹⁵, (f) -OC(O)OR¹¹⁴, (g) -OC(O)O-alquil C₁₋₆-R¹¹⁵, (h) -OC(O)NR¹¹⁴R¹¹⁴, (i) -OC(O)NR¹¹⁴-alquil C₁₋₆-R¹¹⁵ y (j)



30 como alternativa, R¹⁰² y R¹⁰³ tomados junto con el carbono al que están unidos forman (a) un grupo carbonilo o (b) un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, insaturado o aromático de 3-7 miembros que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos R¹¹⁴;

como alternativa, R¹⁰¹ y R¹⁰³ tomados juntos son un enlace simple entre los respectivos carbonos a los que estos dos grupos están unidos, creando de este modo un doble enlace entre los carbonos a los que R¹⁰⁰ y R¹⁰² están unidos;

35 como alternativa, R¹⁰¹ y R¹⁰³ tomados junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, insaturado o aromático de 3 miembros que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos R¹¹⁴;

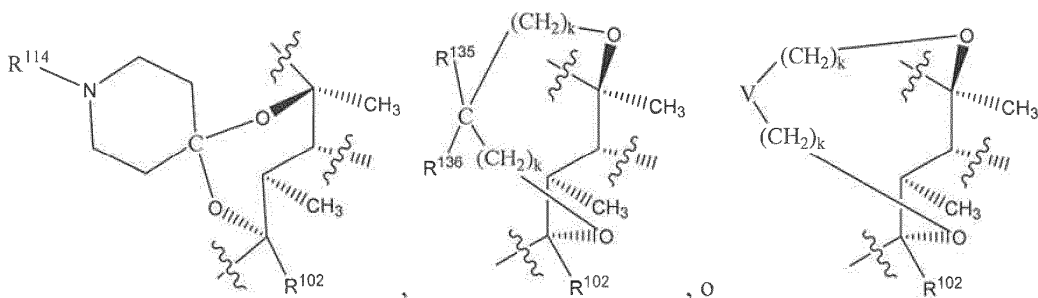
R¹⁰⁴ se selecciona de entre:

- 40 (a) H, (b) R¹¹⁴, (c) -C(O)R¹¹⁴, (d) -C(O)OR¹¹⁴, (e) -C(O)NR¹¹⁴R¹¹⁴, (f) -alquil C₁₋₆-K-R¹¹⁴, (g) -alqueno C₂₋₆-K-R¹¹⁴ y (h) -alquino C₂₋₆-K-R¹¹⁴;

K se selecciona de entre:

- 45 (a) -C(O)-, (b) -C(O)O-, (c) -C(O)NR¹¹⁴-, (d) -C(=NR¹¹⁴)-, (e) -C(=NR¹¹⁴)O-, (f) -C(=NR¹¹⁴)NR¹¹⁴-, (g) -OC(O)-, (h) -OC(O)O-, (i) -OC(O)NR¹¹⁴-, (j) -NR¹¹⁴C(O)-, (k) -NR¹¹⁴C(O)O-, (l) -NR¹¹⁴C(O)NR¹¹⁴-, (m) -NR¹¹⁴C(=NR¹¹⁴)NR¹¹⁴- y (n) -S(O)_p-;

como alternativa R^{103} y R^{104} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman:



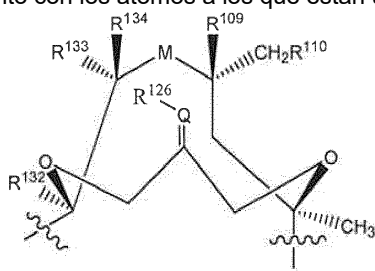
en los que R^{135} y R^{136} se seleccionan de entre (a) hidrógeno, (b) alquilo C_{1-6} , (c) alqueno C_{2-6} , (d) alquino C_{2-6} , (e) carbociclo saturado, insaturado o aromático C_{3-14} , (f) heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que contiene uno o más átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre, (g) F, (h) Br, (i) I, (j) OH y (k) N_3 , en los que (b) a (e) están opcionalmente sustituidos por uno o más R^{117} . o como alternativa, R^{135} y R^{136} se toman juntos para formar $=O$, $=S$ y $=NR^{114}$, $=NOR^{114}$, $=NR^{114}$ y $=N-NR^{114}R^{114}$, en los que V se selecciona de entre:

(a) $-(alquil\ C_{1-4})-$, (b) $-(alqueno\ C_4)-$, (c) O, (d) S y (e) NR^{114} , en la que (a) y (b) están opcionalmente sustituidas adicionalmente por uno o más R^{117} ;

R^{105} se selecciona de entre:

(a) R^{114} , (b) $-OR^{114}$, (c) $NR^{114}R^{114}$, (d) $-O-alquil\ C_{1-6}-R^{115}$, (e) $-C(O)-R^{114}$, (f) $-C(O)-alquil\ C_{1-6}-R^{115}$, (g) $-OC(O)-R^{114}$, (h) $-OC(O)-alquil\ C_{1-6}-R^{115}$, (i) $-OC(O)O-R^{114}$, (j) $-OC(O)O-alquil\ C_{1-6}-R^{115}$, (k) $-OC(O)NR^{114}R^{114}$, (l) $-OC(O)NR^{114}-alquil\ C_{1-6}-R^{115}$, (m) $-C(O)-alqueno\ C_{2-6}-R^{115}$ y (n) $-C(O)-alquino\ C_{2-6}-R^{115}$;

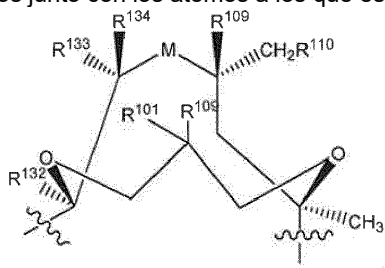
como alternativa, R^{104} y R^{105} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman



en la que

Q es CH o N y R^{126} es $-OR^{114}$, $-NR^{114}$ o R^{114} ;

como alternativa, R^{104} y R^{105} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman:



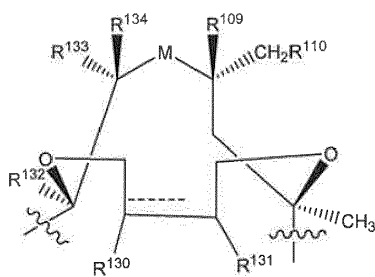
en la que

i) R^{101} es como se ha definido anteriormente;

ii) como alternativa, R^{101} y R^{109} pueden tomarse junto con el carbono al que están unidos para formar un grupo carbonilo;

iii) como alternativa, R^{101} y R^{109} pueden tomarse juntos para formar el grupo $-O(CR^{116}R^{116})_uO-$;

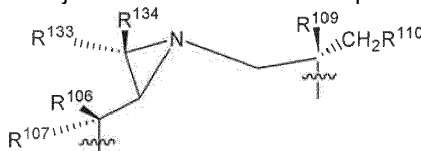
como alternativa, R^{104} y R^{105} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman:



en la que en la estructura anterior la línea de puntos indica un doble enlace opcional

- 5
- i) R^{130} es $-OH$ o R^{114}
 - ii) R^{131} es $-OH$ o R^{114}
 - iii) como alternativa, R^{130} y R^{131} junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, insaturado o aromático de 3-7 miembros que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^{114} .
 - iv) como alternativa, R^{130} y el carbono al que está unido o R^{131} y el carbono al que está unido son cada uno independientemente $-C(=O)-$,

como alternativa, R^{105} , R^{132} y M , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman:



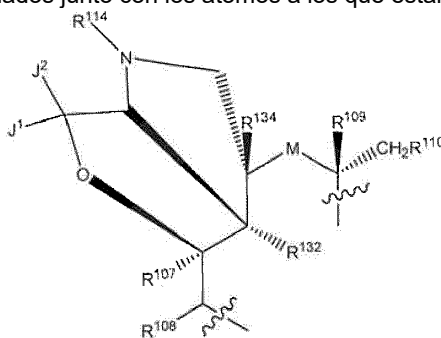
R^{106} se selecciona de entre:

- 15
- (a) $-OR^{114}$, (b) $-alcoxi\ C_{1-6}-R^{115}$, (c) $-C(O)R^{114}$, (d) $-OC(O)R^{114}$, (e) $-OC(O)OR^{114}$, (f) $-OC(O)NR^{114}R^{114}$ y (g) $-NR^{114}R^{114}$,

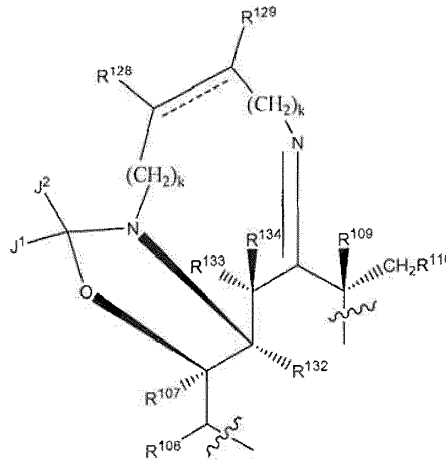
20 como alternativa, R^{105} y R^{106} tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 miembros por unión entre sí a través de un resto químico seleccionado de entre:

- 25
- (a) $-OC(R^{115})_2O-$, (b) $-OC(O)O-$, (c) $-OC(O)NR^{114}-$, (d) $-NR^{114}C(O)O-$, (e) $-OC(O)NOR^{114}-$, (f) $-NOR^{114}C(O)O-$, (g) $-OC(O)NNR^{114}R^{114}-$, (h) $-NNR^{114}R^{114}-C(O)O-$, (i) $-OC(O)C(R^{115})_2-$, (j) $-C(R^{115})_2C(O)O-$, (k) $-OC(S)O-$, (l) $-OC(S)NR^{114}-$, (m) $-NR^{114}C(S)O-$, (n) $-OC(S)NOR^{114}-$, (o) $-NOR^{114}-C(S)O-$, (p) $-OC(S)NNR^{114}R^{114}-$, (q) $-NNR^{114}R^{114}-C(S)O-$, (r) $-OC(S)C(R^{115})_2-$ y (s) $-C(R^{115})_2C(S)O-$;

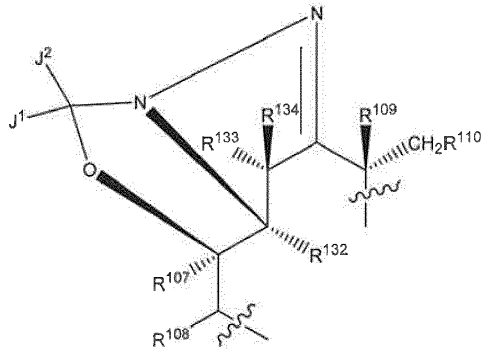
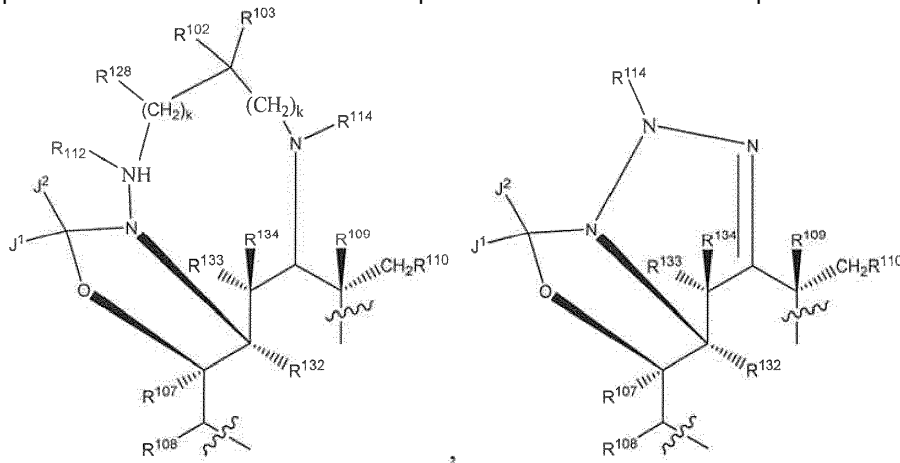
como alternativa, R^{105} , R^{106} y R^{133} tomados junto con los átomos a los que están unidos forman:



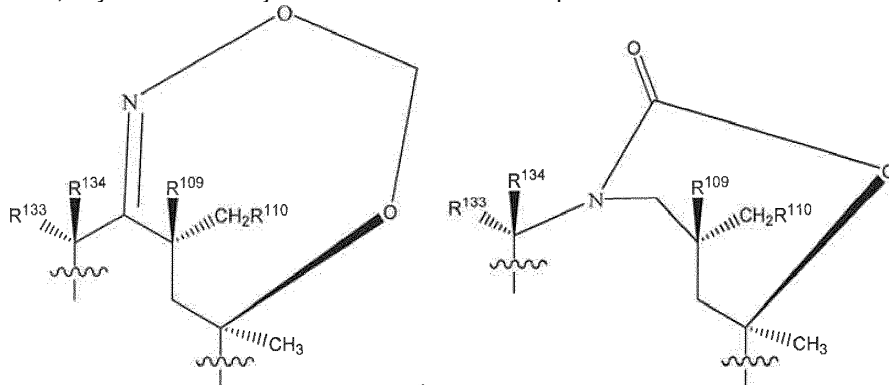
como alternativa, M , R^{105} y R^{106} tomados junto con los átomos a los que están unidos forman:

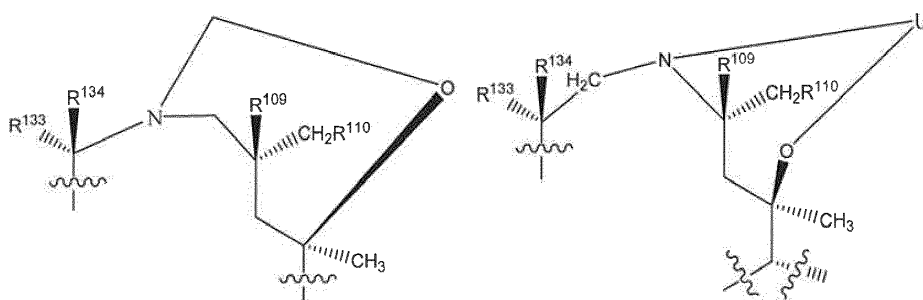


un enlace en la que en la estructura anterior la línea de puntos indica un doble enlace opcional

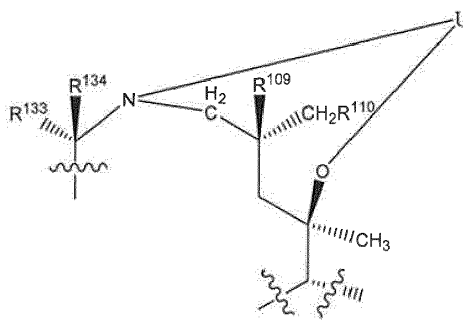


en la que J^1 y J^2 se seleccionan de entre hidrógeno, Cl, F, Br, I, OH, -alquilo C₁₋₆, y -O(alquilo C₁₋₆) o se toman juntos para formar =O, =S y =NR¹¹⁴, =NOR¹¹⁴, =NR¹¹⁴ y =N-NR¹¹⁴R¹¹⁴; como alternativa, M y R¹⁰⁴ tomados junto con los átomos a los que están unidos forman:

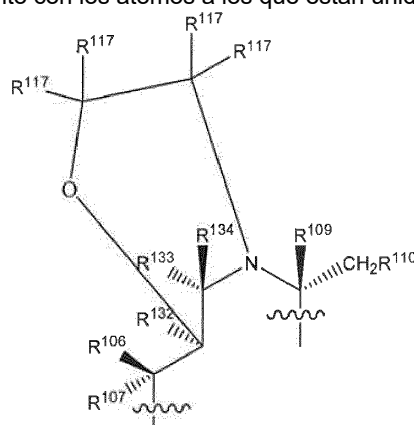




o



- 5 en las que U se selecciona de entre (a) -(alquil C₄)- y (b) -(alquenil C₄)-, en las que (a) y (b) están opcionalmente sustituidas adicionalmente por uno o más R¹¹⁷;
 como alternativa, M y R¹⁰⁵ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar:



R¹⁰⁷ se selecciona de entre

- 10 (a) H, (b) -alquilo C₁₋₄, (c) -alquenido C₂₋₄, que puede estar adicionalmente sustituido por alquilo C₁₋₁₂ o uno o más halógenos, (d) -alquenido C₂₋₄, que puede estar adicionalmente sustituido por alquilo C₁₋₁₂ o uno o más halógenos, (e) arilo o heteroarilo, que puede estar adicionalmente sustituido por alquilo C₁₋₁₂ o uno o más halógenos, (f) -C(O)H, (g) -COOH, (h) -CN, (i) -COOR¹¹⁴, (j) -C(O)NR¹¹⁴R¹¹⁴, (k) -C(O)R¹¹⁴ y (l) -C(O)SR¹¹⁴,
 15 en el que (b) está adicionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre (aa) -OR¹¹⁴, (bb) halógeno, (cc) -SR¹¹⁴, (dd) alquilo C₁₋₁₂, que puede estar adicionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, o amino, (ee) -OR¹¹⁴, (ff) -SR¹¹⁴, (gg) -NR¹¹⁴R¹¹⁴, (hh) -CN, (ii) -NO₂, (jj) -NC(O)R¹¹⁴, (kk) -COOR¹¹⁴, (ll) -N₃, (mm) =N-O-R¹¹⁴, (nn) =NR¹¹⁴, (oo) =N-NR¹¹⁴R¹¹⁴, (pp) -N-NH-C(O)R¹¹⁴ y (qq) =N-NH-C(O)NR¹¹⁴R¹¹⁴;

- 20 como alternativa, R¹⁰⁶ y R¹⁰⁷ se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un epóxido, un carbonilo, una olefina o una olefina sustituida o un carbociclo carbonato o carbamato C₂₋₆, en los que el nitrógeno de dicho carbamato puede estar adicionalmente sustituido por un alquilo C₁₋₆;
 R¹⁰⁸ se selecciona de entre:

- 25 (a) alquilo C₁₋₆, (b) alquenido C₂₋₆, y (c) alquenido C₂₋₆,

en el que cualquiera de (a)-(c) está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R¹¹⁴;

R¹¹² se selecciona de entre H, OH y OR¹¹⁴;

30

R¹¹⁴, cada vez que aparece, se selecciona independientemente de entre:

- 5 (a) H, (b) alquilo C₁₋₆, (c) alqueno C₂₋₆, (d) alquino C₂₋₆, (e) carbociclo saturado, insaturado o aromático C₆₋₁₀, (f) heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-12 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, (g) -C(O)-alquilo C₁₋₆, (h) -C(O)-alqueno C₂₋₆, (i) -C(O)-alquino C₂₋₆, (j) -C(O)-carbociclo saturado, insaturado o aromático C₆₋₁₀, (k) -C(O)-heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-12 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, (l) -C(O)O-alquilo C₁₋₆, (m) -C(O)O-alqueno C₂₋₆, (n) -C(O)O-alquino C₂₋₆, (o) -C(O)O-carbociclo saturado, insaturado o aromático C₆₋₁₀, (p) -C(O)O-heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-12 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, (q) -C(O)NR¹¹⁶R¹¹⁶, (r) -NR¹¹⁶CO-alquilo C₂₋₆, (s) -NR¹¹⁶CO-carbociclo saturado, insaturado o aromático C₆₋₁₀ y (t) -NR¹¹⁶C(O)-heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-12 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre

15 en el que cualquiera de (b)-(t) está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R¹¹⁵, en el que uno o más restos carbonos no terminales de cualquiera de (b)-(d) se reemplaza opcionalmente por oxígeno, S(O)_p, o -NR¹¹⁶,

20 como alternativa, NR¹¹⁴R¹¹⁴ forma un anillo saturado, insaturado o aromático de 3-7 miembros que incluyen el átomo de nitrógeno al que los grupos R¹¹⁴ están unidos y opcionalmente uno o más restos seleccionados de entre O, S(O)_p, N y NR¹¹⁸,
R¹¹⁵ se selecciona de entre:

- 25 (a) R¹¹⁷, (b) alquilo C₁₋₈, (c) alqueno C₂₋₈, (d) alquino C₂₋₈, (e) carbociclo saturado, insaturado o aromático C₃₋₁₂, (f) heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-12 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que cualquiera de (b)-(f) está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R¹¹⁷;

30 R¹¹⁶, cada vez que aparece, se selecciona independientemente de entre:

- (a) H, (b) alquilo C₁₋₆, (c) alqueno C₂₋₆, (d) alquino C₂₋₆, (e) carbociclo saturado, insaturado o aromático C₃₋₁₀ y heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que uno o más restos de carbono no terminales de cualquiera de (b)-(d) se reemplaza opcionalmente por oxígeno, S(O)_p, o -NR¹¹⁴, en el que cualquiera de (b)-(f) está opcionalmente sustituido por uno o más restos seleccionados de entre:

- 35 (aa) carbonilo, (bb) formilo, (cc) F, (dd) Cl, (ee) Br, (ff) I, (gg) CN, (hh) N₃, (ii) NO₂, (jj) OR¹¹⁸, (kk) -S(O)_pR¹¹⁸, (ll) -C(O)R¹¹⁸, (mm) -C(O)OR¹¹⁸, (nn) -OC(O)R¹¹⁸, (oo) -C(O)NR¹¹⁸R¹¹⁸, (pp) -OC(O)NR¹¹⁸R¹¹⁸, (qq) -C(=NR¹¹⁸)R¹¹⁸, (rr) -C(R¹¹⁸)(R¹¹⁸)OR¹¹⁸, (ss) -C(R¹¹⁸)₂OC(O)R¹¹⁸, (tt) -C(R¹¹⁸)(OR¹¹⁸)(CH₂)_rNR¹¹⁸R¹¹⁸, (uu) -NR¹¹⁸R¹¹⁸, (vv) -NR¹¹⁸OR¹¹⁸, (ww) -NR¹¹⁸C(O)R¹¹⁸, (xx) -NR¹¹⁸C(O)OR¹¹⁸, (yy) -NR¹¹⁸C(O)NR¹¹⁸R¹¹⁸, (zz) -NR¹¹⁸S(O)_pR¹¹⁸, (ab) -C(OR¹¹⁸)(OR¹¹⁸)R¹¹⁸, (ac) -C(R¹¹⁸)₂NR¹¹⁸R¹¹⁸, (ad) =NR¹¹⁸, (ae) -C(S)NR¹¹⁸R¹¹⁸, (af) -NR¹¹⁸C(S)R¹¹⁸, (ag) -OC(S)NR¹¹⁸R¹¹⁸, (ah) -NR¹¹⁸C(S)OR¹¹⁸, (ai) -NR¹¹⁸C(S)NR¹¹⁸R¹¹⁸, (aj) -SC(O)R¹¹⁸, (ak) alquilo C₁₋₈, (al) alqueno C₂₋₈, (am) alquino C₂₋₈, (an) alcoxi C₁₋₈, (ao) alquilitio C₁₋₈, (ap) acilo C₁₋₈, (aq) carbociclo saturado, insaturado o aromático C₂₋₆ y (ar) heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre -nitrógeno, oxígeno y azufre,

40 como alternativa, NR¹¹⁶R¹¹⁶ forma un anillo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que incluye el átomo de nitrógeno al que los grupos R¹¹⁶ están unidos y opcionalmente uno o más restos seleccionados de entre O, S(O)_p, N y NR¹¹⁸,
45 como alternativa, CR¹¹⁶R¹¹⁶ forma un grupo carbonilo;
R¹¹⁷, cada vez que aparece, se selecciona de entre:

- 50 (a) H, (b) =O, (c) F, (d) Cl, (e) Br, (f) I, (g) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rCF₃, (h) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rCN, (i) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rNO₂, (j) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rNR¹¹⁶(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (k) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rOR¹¹⁹, (l) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rS(O)_p(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (m) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rC(O)(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (n) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rOC(O)(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (o) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rSC(O)(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (p) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rC(O)O(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (q) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rC(O)NR¹¹⁶(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (r) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rC(=N)NR¹¹⁶(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (s) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rC(=NR¹¹⁶)(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (t) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rC(=N)NR¹¹⁶(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (u) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rC(=N)NR¹¹⁶C(O)R¹¹⁶(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (v) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rC(=N)OR¹¹⁶(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (w) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rNR¹¹⁶C(O)O(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (x) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rOC(O)NR¹¹⁶(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (y) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rNR¹¹⁶C(O)NR¹¹⁶(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (z) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rNR¹¹⁶S(O)_p(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (aa) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rS(O)_pNR¹¹⁶(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (bb) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rNR¹¹⁶S(O)_pNR¹¹⁶(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (cc) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rNR¹¹⁶R¹¹⁶, (dd) alquilo C₁₋₆, (ee) alqueno C₂₋₆, (ff) alquino C₂₋₆, (gg) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_r-carbociclo saturado, insaturado o aromático C₃₋₁₀ y (hh) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_r-heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que cualquiera de (dd)-(hh) está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R¹¹⁹;

65

como alternativa, dos grupos R^{117} pueden formar $-O(CH_2)_nO-$;
 R^{118} se selecciona de entre:

5 (a) H, (b) alquilo C_{1-6} , (c) alqueno C_{2-6} , (d) alquino C_{2-6} , (e) carbociclo saturado, insaturado o aromático C_{3-10} , (f) heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, (g) $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , (h) $-C(O)$ -alqueno C_{1-6} , (i) $-C(O)$ -alquino C_{1-6} , (j) $-C(O)$ -carbociclo saturado, insaturado o aromático C_{3-10} y (k) $-C(O)$ -heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

10 en el que cualquiera de (b)-(k) está opcionalmente sustituido por uno o más restos seleccionados de entre: (aa) H, (bb) F, (cc) Cl, (dd) Br, (ee) I, (ff) CN, (gg) NO_2 , (hh) OH, (ii) NH_2 , (jj) NH (alquilo C_{1-6}), (kk) N (alquilo C_{1-6})₂, (ll) alcoxi C_{1-6} , (mm) arilo, (nn) arilo sustituido, (oo) heteroarilo, (pp) heteroarilo sustituido y (qq) alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por uno o más restos seleccionados de entre -arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 y OH;

15 R^{119} , cada vez que aparece, se selecciona independientemente de entre:

20 (a) R^{120} , (b) alquilo C_{1-6} , (c) alqueno C_{2-6} , (d) alquino C_{2-6} , (e) carbociclo saturado, insaturado o aromático C_{3-10} y heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre -nitrógeno, oxígeno y azufre,

en el que cualquiera de (b)-(f) está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^{119} ;

25 R^{120} , cada vez que aparece, se selecciona independientemente de entre:

30 (a) H, (b) $=O$, (c) F, (d) Cl, (e) Br, (f) I, (g) $(CR^{116}R^{116})_rCF_3$, (h) $(CR^{116}R^{116})_rCN$, (i) $(CR^{116}R^{116})_rNO_2$, (j) $(CR^{116}R^{116})_rNR^{116}R^{116}$, (k) $(CR^{116}R^{116})_rOR^{116}$, (l) $(CR^{116}R^{116})_rS(O)_pR^{116}$, (m) $(CR^{116}R^{116})_rC(O)R^{116}$, (n) $(CR^{116}R^{116})_rC(O)OR^{116}$, (o) $(CR^{116}R^{116})_rOC(O)R^{116}$, (p) $(CR^{116}R^{116})_rNR^{116}C(O)R^{116}$, (q) $(CR^{116}R^{116})_rC(O)NR^{116}R^{116}$, (r) $(CR^{116}R^{116})_rC(=NR^{116})R^{116}$, (s) $(CR^{116}R^{116})_rNR^{116}C(O)NR^{116}R^{116}$, (t) $(CR^{116}R^{116})_rNR^{116}S(O)_pR^{116}$, (u) $(CR^{116}R^{116})_rS(O)_pNR^{116}R^{116}$, (v) $(CR^{116}R^{116})_rNR^{116}S(O)_pNR^{116}R^{116}$, (w) alquilo C_{1-6} , (x) alqueno C_{2-6} , (y) alquino C_{2-6} , (z) $(CR^{116}R^{116})_r$ -carbociclo saturado, insaturado o aromático C_{3-10} y (aa) $(CR^{116}R^{116})_r$ -heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

35 en el que cualquiera de (w)-(aa) está opcionalmente sustituido por uno o más restos seleccionados de entre R^{116} , F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , $-OR^{116}$, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-6}), $-N$ (alquilo C_{1-6})₂, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} y acilo C_{1-6} ;

40 R^{121} , cada vez que aparece, se selecciona independientemente de entre:

45 (a) H, (b) $-OR^{118}$, (c) $-O$ -alquil C_{1-6} - $OC(O)R^{118}$, (d) $-O$ -alquil C_{1-6} - $OC(O)OR^{118}$, (e) $-O$ -alquil C_{1-6} - $OC(O)NR^{118}R^{118}$, (f) $-O$ -alquil C_{1-6} - $C(O)NR^{118}R^{118}$, (g) $-O$ -alquil C_{1-6} - $NR^{118}C(O)R^{118}$, (h) $-O$ -alquil C_{1-6} - $NR^{118}C(O)OR^{118}$, (i) $-O$ -alquil C_{1-6} - $NR^{118}C(O)NR^{118}R^{118}$, (j) $-O$ -alquil C_{1-6} - $NR^{118}C(=N(H))NR^{118}R^{118}$, (k) $-O$ -alquil C_{1-6} - $S(O)_pR^{118}$, (l) $-O$ -alqueno C_{2-6} - $OC(O)R^{118}$, (m) $-O$ -alqueno C_{2-6} - $OC(O)OR^{118}$, (n) $-O$ -alqueno C_{2-6} - $OC(O)NR^{118}R^{118}$, (o) $-O$ -alqueno C_{2-6} - $C(O)NR^{118}R^{118}$, (p) $-O$ -alqueno C_{2-6} - $NR^{118}C(O)R^{118}$, (q) $-O$ -alqueno C_{2-6} - $NR^{118}C(O)OR^{118}$, (r) $-O$ -alqueno C_{2-6} - $NR^{118}C(O)NR^{118}R^{118}$, (s) $-O$ -alqueno C_{2-6} - $NR^{118}C(=N(H))NR^{118}R^{118}$, (t) $-O$ -alqueno C_{2-6} - $S(O)_pR^{118}$, (u) $-O$ -alquino C_{2-6} - $OC(O)R^{118}$, (v) $-O$ -alquino C_{2-6} - $OC(O)OR^{118}$, (w) $-O$ -alquino C_{2-6} - $OC(O)NR^{118}R^{118}$, (x) $-O$ -alquino C_{2-6} - $C(O)NR^{118}R^{118}$, (y) $-O$ -alquino C_{2-6} - $NR^{118}C(O)R^{118}$, (z) $-O$ -alquino C_{2-6} - $NR^{118}C(O)OR^{118}$, (aa) $-O$ -alquino C_{2-6} - $NR^{118}C(O)NR^{118}R^{118}$, (bb) $-O$ -alquino C_{2-6} - $NR^{118}C(=N(H))NR^{118}R^{118}$, (cc) $-O$ -alquino C_{2-6} - $S(O)_pR^{118}$, y (dd) $-NR^{118}R^{118}$,

55 como alternativa, dos grupos R^{121} tomados juntos forman $=O$, $=NOR^{118}$ o $=NNR^{118}R^{118}$,

R^{126} , cada vez que aparece, se selecciona independientemente de entre:

(a) un hidrógeno, (b) un grupo que retira electrones, (c) arilo, (d) arilo sustituido, (e) heteroarilo, (f) heteroarilo sustituido y (g) alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^{115} ;

60 R^{109} es H o F;

R^{127} es R^{114} , un monosacárido o disacárido (incluyendo amino azúcares y halo azúcar (es);

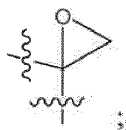
$-(CH_2)_n-(O-CH_2CH_2)_m-O(CH_2)_pCH_3$ o $-(CH_2)_n-(O-CH_2CH_2)_m-OH$,

R^{128} es R^{114} ,

R^{129} es R^{114} ,

65 R^{110} es R^{114} ,

como alternativa, R^{109} y R^{110} tomados juntos con los carbonos a los que están unidos forman:



como alternativa, R^{128} y R^{129} junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, insaturado o aromático de 3-6 miembros que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^{114} ;

R^{132} , R^{133} y R^{134} se seleccionan cada uno independientemente de entre (a) H, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) $-OR^{114}$, (f) $-SR^{114}$, (g) $-NR^{114}R^{114}$ y (h) alquilo C_{1-6} , en los que (h) está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^{115} ; como alternativa, R^{132} y R^{133} se toman juntos para formar un doble enlace carbono-carbono;

como alternativa, R^{133} y R^{134} se toman juntos para formar $=O$, $=S$, $=NOR^{114}$, $=NR^{114}$ y $=N-NR^{114}R^{114}$;

como alternativa, R^{105} y R^{134} se toman junto con los carbonos a los que están unidos para formar un anillo de 3 miembros, conteniendo dicho anillo opcionalmente, un átomo de oxígeno o nitrógeno y estando dicho anillo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^{114} ;

como alternativa, cuando M es un resto de carbono, R^{134} y M se toman juntos para formar un doble enlace carbono-carbono;

X se selecciona de entre $-OR^{15}$ y $-SR^{15}$;

R^1 y R^3 se seleccionan independientemente de entre: (a) H, (b) un grupo alquilo C_{1-6} , (c) un grupo alquenoilo C_{2-6} , (d) un grupo alquinoilo C_{2-6} , (e) $-C(O)R^5$, (f) $-C(O)OR^5$, (g) $-C(O)-NR^4R^4$, (h) $-C(S)R^5$, (i) $-C(S)OR^5$, (j) $-C(O)SR^5$ y (k) $-C(S)-NR^4R^4$;

como alternativa, R^1 y R^3 se toman junto con el oxígeno al que R^1 está unido, el nitrógeno al que R^3 está unido y los dos carbonos intermedios para formar un anillo de 5 o 6 miembros, estando dicho anillo opcionalmente sustituido por uno o más R^5 ;

R^2 es hidrógeno o $-OR^{12}$;

R^4 , cada vez que aparece, se selecciona independientemente de entre:

(a) H, (b) un grupo alquilo C_{1-6} , (c) un grupo alquenoilo C_{2-6} , (d) un grupo alquinoilo C_{2-6} , (e) un carbociclo saturado, insaturado o aromático C_{6-10} , (f) un heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-12 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, (g) $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , (h) $-C(O)$ -alquenoilo C_{2-6} , (i) $-C(O)$ -alquinoilo C_{2-6} , (j) $-C(O)$ -carbociclo saturado, insaturado o aromático C_{6-10} , (k) $-C(O)$ -heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-12 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, (l) $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , (m) $-C(O)O$ -alquenoilo C_{2-6} , (n) $-C(O)O$ -alquinoilo C_{2-6} ,

(o) $-C(O)O$ -carbociclo saturado, insaturado o aromático C_{6-10} , (p) $-C(O)O$ -heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-12 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre y (q) $-C(O)NR^6R^6$, en el que cualquiera de (b)-(p) está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^5 ; como alternativa, NR^6R^6 forma un anillo saturado, insaturado o aromático de 3-7 miembros que incluye el átomo de nitrógeno al que los grupos R^6 están unidos, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido en una posición distinta del átomo de nitrógeno al que los grupos R^6 están unidos, con uno o más sustituyentes seleccionados de entre O, $S(O)_p$, N y NR^8 ;

R^5 se selecciona de entre:

(a) R^7 , (b) un grupo alquilo C_{1-8} , (c) un grupo alquenoilo C_{2-8} , (d) un grupo alquinoilo C_{2-8} , (e) un carbociclo saturado, insaturado o aromático C_{3-12} y (f) un heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-12 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre o dos grupos R^5 , cuando están presentes en el mismo átomo de carbono, pueden tomarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo carbocíclico espiro de 3-6 miembros o un anillo heterocíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

en el que cualquiera de (b)-(f) justo encima está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^7 ;

R^6 , cada vez que aparece, se selecciona independientemente de entre:

(a) H, (b) un grupo alquilo C_{1-6} , (c) un grupo alquenoilo C_{2-6} , (d) un grupo alquinoilo C_{2-6} , (e) un carbociclo saturado, insaturado o aromático C_{3-10} y (f) un heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

en el que cualquiera de (b)-(f) está opcionalmente sustituido por uno o más restos seleccionados de entre:

(aa) un grupo carbonilo, (bb) un grupo formilo, (cc) F, (dd) Cl, (ee) Br, (ff) I, (gg) CN, (hh) NO_2 , (ii) $-OR^8$, (jj) $-S(O)_pR^8$, (kk) $-C(O)R^8$, (ll) $-C(O)OR^8$, (mm) $-OC(O)R^8$, (nn) $-C(O)NR^8R^8$, (oo) $-OC(O)NR^8R^8$, (pp) $-C(=NR^8)R^8$, (qq) $-C(R^8)(R^8)OR^8$, (rr) $-C(R^8)_2C(O)R^8$, (ss) $-C(R^8)(OR^8)(CH_2)NR^8R^8$, (tt) $-NR^8R^8$, (uu) $-NR^8OR^8$, (vv) $-NR^8C(O)R^8$, (ww) $-NR^8C(O)OR^8$, (xx) $-NR^8C(O)NR^8R^8$,

(yy) $-NR^8S(O)R^8$, (zz) $-C(OR^8)(OR^8)R^8$, (ab) $-C(R^8)_2NR^8R^8$, (ac) $=NR^8$, (ad) $-C(S)NR^8R^8$, (ae) $-NR^8C(S)R^8$, (af) $-OC(S)NR^8R^8$, (ag) $-NR^8C(S)OR^8$, (ah) $-NR^8C(S)NR^8R^8$, (ai) $-SC(O)R^8$, (aj) un grupo alquilo C_{1-8} , (ak) un grupo alqueno C_{2-8} , (al) un grupo alquino C_{2-8} , (am) un grupo alcoxi C_{1-8} , (an) un grupo alquilitio C_{1-8} , (ao) un grupo acilo C_{1-8} , (ap) $-CF_3$, (aq) $-SCF_3$, (ar) un carbociclo saturado, insaturado o aromático C_{3-10} y (as) un heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

como alternativa, NR^6R^6 forma un anillo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que incluye el átomo de nitrógeno al que los grupos R^6 están unidos en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido en una posición distinta del átomo de nitrógeno al que los grupos R^6 están unidos, con uno o más restos seleccionados de entre $-O$, $S(O)_p$, N y NR^8 ;

como alternativa, CR^6R^6 forma un grupo carbonilo;
 R^7 , cada vez que aparece, se selecciona de entre:

(a) H, (b) $=O$, (c) $=S$, (d) F, (e) Cl, (f) Br, (g) I, (h) $-CF_3$, (i) $-CN$, (j) $-N_3$, (k) $-NO_2$, (l) $-NR^6(CR^6R^6)_iR^9$, (m) $-OR^9$, (n) $-S(O)_pC(R^6R^6)_iR^9$, (o) $-C(O)(CR^6R^6)_iR^9$, (p) $-OC(O)(CR^6R^6)_iR^9$, (q) $-SC(O)(CR^6R^6)_iR^9$, (r) $-C(O)O(CR^6R^6)_iR^9$, (s) $-NR^6C(O)(CR^6R^6)_iR^9$, (t) $-C(O)NR^6(CR^6R^6)_iR^9$, (u) $-C(=NR^6)(CR^6R^6)_iR^9$, (v) $-C(=NNR^6R^6)(CR^6R^6)_iR^9$, (w) $-C(=NNR^6C(O)R^6)(CR^6R^6)_iR^9$, (x) $-C(=NOR^9)(CR^6R^6)_iR^9$, (y) $-NR^6C(O)O(CR^6R^6)_iR^9$, (z) $-OC(O)NR^6(CR^6R^6)_iR^9$, (aa) $-NR^6C(O)NR^6(CR^6R^6)_iR^9$, (bb) $-NR^6S(O)_p(CR^6R^6)_iR^9$, (cc) $-S(O)_pNR^6(CR^6R^6)_iR^9$, (dd) $-NR^6S(O)_pNR^6(CR^6R^6)_iR^9$, (ee) $-NR^6R^6$, (ff) $NR^6(CR^6R^6)$, (gg) $-OH$, (hh) $-NR^6R^6$, (ii) $-OCH_3$, (jj) $-S(O)_pR^6$, (kk) $NC(O)R^6$, (ll) un grupo alquilo C_{1-6} , (mm) un grupo alqueno C_{2-6} , (nn) un grupo alquino C_{2-6} , (oo) $-carbociclo$ saturado, insaturado o aromático C_{3-10} y (pp) heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que cualquiera de (ll)-(pp) está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^3 ;

como alternativa, dos grupos R^7 tomados juntos forman $-O(CH_2)_uO-$;
 R^8 se selecciona de entre:

(a) H, (b) un grupo alquilo C_{1-6} , (c) un grupo alqueno C_{2-6} , (d) un grupo alquino C_{2-6} , (e) un carbociclo saturado, insaturado o aromático C_{3-10} , (f) un heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, (g) $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , (h) $-C(O)$ -alqueno C_{1-6} , (i) $-C(O)$ -alquino C_{1-6} , (j) $-C(O)$ -carbociclo saturado, insaturado o aromático C_{3-10} y (k) $-C(O)$ -heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que cualquiera de (c)-(k) está opcionalmente sustituido por uno o más restos seleccionados de entre: (aa) H, (bb) F, (cc) Cl, (dd) Br, (ee) I, (ff) CN, (gg) NO_2 , (hh) OH, (ii) NH_2 , (jj) NH (alquilo C_{1-6}), (kk) N (alquilo C_{1-6})₂, (ll) un grupo alcoxi C_{1-6} , (mm) un grupo arilo, (nn) un grupo arilo sustituido, (oo) un grupo heteroarilo, (pp) un grupo heteroarilo sustituido y (qq) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más restos seleccionados de entre un grupo arilo, un grupo arilo sustituido, un grupo heteroarilo, un grupo heteroarilo sustituido, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , CF_3 , SCF_3 y OH;

R^9 , cada vez que aparece, se selecciona independientemente de entre:

(a) R^{10} , (b) un grupo alquilo C_{1-6} , (c) un grupo alqueno C_{2-6} , (d) un grupo alquino C_{2-6} , (e) un carbociclo saturado, insaturado o aromático C_{3-10} y (f) un heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que cualquiera de (b)-(f) está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^{10} ;

R^{10} , cada vez que aparece, se selecciona independientemente de entre:

(a) H, (b) $=O$, (c) F, (d) Cl, (e) Br, (f) I, (g) $-CF_3$, (h) $-CN$, (i) $-NO_2$, (j) $-NR^6R^6$, (k) $-OR^6$, (l) $-S(O)_pR^6$, (m) $-C(O)R^6$, (n) $-C(O)OR^6$, (o) $-OC(O)R^6$, (p) $NR^6C(O)R^6$, (q) $-C(O)NR^6R^6$, (r) $-C(=NR^6)R^6$, (s) $-NR^6C(O)NR^6R^6$, (t) $-NR^6S(O)_pR^6$, (u) $-S(O)_pNR^6R^6$, (v) $-NR^6S(O)_pNR^6R^6$, (w) un grupo alquilo C_{1-6} , (x) un grupo alqueno C_{2-6} , (y) un grupo alquino C_{2-6} , (z) un carbociclo saturado, insaturado o aromático C_{3-10} y (aa) un heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que cualquiera de (w)-(aa) está opcionalmente sustituido por uno o más restos seleccionados de entre R^6 , F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , $-OR^6$, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-6}), $-N$ (alquilo C_{1-6})₂, un grupo alcoxi C_{1-6} , un grupo alquilitio C_{1-6} , y un grupo acilo C_{1-6} ;

R^{11} , cada vez que aparece, se selecciona independientemente de entre:

(a) H, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f) CN, (g) NO_2 , (h) OR^8 , (i) $-S(O)_pR^8$, (j) $-C(O)R^8$, (k) $-C(O)OR^8$, (l) $-OC(O)R^8$, (m) $-C(O)NR^8R^8$, (n) $-OC(O)NR^8R^8$, (o) $-C(=NR^8)R^8$, (p) $-C(R^8)(R^8)OR^8$, (q) $-C(R^8)_2OC(O)R^8$, (r) $-C(R^8)(OR^8)(CH_2)_iNR^8R^8$, (s) $-NR^8R^8$, (t) $-NR^8OR^8$, (u) $-NR^8C(O)R^8$, (v) $-NR^8C(O)OR^8$, (w) $-NR^8C(O)NR^8R^8$, (x) $-NR^8S(O)_pR^8$, (y) $-C(OR^8)(OR^8)R^8$, (z) $-C(R^8)_2NR^8R^8$, (aa) $-C(S)NR^8R^8$, (bb) $-NR^8C(S)R^8$, (cc) $-OC(S)NR^8R^8$,

(dd) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{OR}^8$, (ee) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^8$, (ff) $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^8$, (gg) $-\text{N}_3$, (hh) $-\text{Si}(\text{R}^{13})_3$, (ii) un grupo alquilo C_{1-8} , (jj) un grupo alqueno C_{2-8} , (kk) un grupo alquino C_{2-8} , (ll) un carbociclo saturado, insaturado o aromático C_{3-10} y (mm) un heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que (ii)-(mm) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^5 ;

R^{12} se selecciona de entre:

(a) H, (b) un grupo alquilo C_{1-6} , (c) un grupo alqueno C_{2-6} , (d) un grupo alquino C_{2-6} , (e) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, (f) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, (g) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4\text{R}^4$, (h) $-\text{C}(\text{S})\text{R}^5$, (i) $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^5$, (j) $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^5$, (k) $-\text{C}(\text{S})-\text{NR}^4\text{R}^4$, (l) un carbociclo saturado, insaturado o aromático C_{3-10} , (m) un heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, (n) un $-(\text{alquil } \text{C}_{1-6})$ -carbociclo saturado, insaturado o aromático C_{3-10} y (o) un $-(\text{alquil } \text{C}_{1-6})$ -heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que (a)-(d) y (l)-(o) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^5 ;

R^{13} , cada vez que aparece, se selecciona independientemente de entre (a) -alquilo C_{1-6} y (b) -O-(alquilo C_{1-6});

R^{14} , cada vez que aparece, se selecciona independientemente de entre:

(a) H, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f) CN, (g) NO_2 , (h) OR^8 , (i) $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^8$, (j) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, (k) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, (l) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$, (m) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$, (n) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$, (o) $-\text{C}(\text{=NR}^8)\text{R}^8$, (p) $-\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^8)\text{OR}^8$, (q) $-\text{C}(\text{R}^8)_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$, (r) $-\text{C}(\text{R}^8)(\text{OR}^8)(\text{CH}_2)_r\text{NR}^8\text{R}^8$, (s) $-\text{NR}^8\text{R}^8$, (t) $-\text{NR}^8\text{OR}^8$, (u) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, (v) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, (w) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$, (x) $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_p\text{R}^8$, (y) $-\text{C}(\text{OR}^8)(\text{OR}^8)\text{R}^8$, (z) $-\text{C}(\text{R}^8)_2\text{NR}^8\text{R}^8$, (aa) $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^8$, (bb) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{R}^8$, (cc) $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^8$, (dd) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{OR}^8$, (ee) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^8$, (ff) $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^8$, (gg) $-\text{N}_3$, (hh) $-\text{Si}(\text{R}^{13})_3$, (ii) un grupo alquilo C_{1-8} , (jj) un grupo alqueno C_{2-8} , (kk) un grupo alquino C_{2-8} , (ll) un carbociclo saturado, insaturado o aromático C_{3-10} y (mm) un heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que (ii)-(mm) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^5 ;

como alternativa, dos grupos R^{14} se toman juntos para formar (a) =O, (b) =S, (c) = NR^8 , (e) = NOR^8 ;

R^{15} es alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por de 1 a 13 átomos de flúor;

k, cada vez que aparece es 0, 1 o 2;

m, cada vez que aparece es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

n cada vez que aparece es 0, 1, 2, 3 o 4;

p cada vez que aparece es 0, 1 o 2;

r cada vez que aparece es 0, 1 o 2;

t cada vez que aparece es 0, 1 o 2;

y u cada vez que aparece es 1, 2, 3 o 4.

En otras realizaciones de la presente invención, n es 1 o 2.

En otras realizaciones de la presente invención, n es 1.

En otras realizaciones de la presente invención, R^{11} es F.

En otras realizaciones de la presente invención, n es 0.

En otras realizaciones de la presente invención, X es $-\text{OR}^{15}$.

En otras realizaciones de la presente invención, X es $-\text{SR}^{15}$.

En otras realizaciones de la presente invención, R^{15} es alquilo C_{1-3} , opcionalmente sustituido por de 1 a 7 flúor.

En otras realizaciones de la presente invención, R^{15} es alquilo C_{1-2} , opcionalmente sustituido por de 1 a 5 flúor.

En otras realizaciones de la presente invención, R^{15} se selecciona de entre $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$ y $-\text{CF}_3$.

En otras realizaciones de la presente invención, R^{15} es $-\text{CH}_3$.

En otras realizaciones de la presente invención, A se selecciona de entre (a) un grupo alquilo C_{1-6} , (b) un grupo alqueno C_{2-6} , (c) un grupo alquino C_{2-6} , (d) un carbociclo saturado, insaturado o aromático C_{3-12} , (e) un heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-12 miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, (f) $-\text{CF}_3$, (g) $-\text{NR}^6(\text{CR}^6\text{R}^6)\text{tR}^9$, (h) $-\text{OR}^9$, (i) $-\text{S}(\text{CR}^6\text{R}^6)\text{tR}^9$, (j) $-\text{S}(\text{O})(\text{CR}^6\text{R}^6)\text{tR}^9$, (k) $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}^6\text{R}^6)\text{tR}^9$, (l) $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}^6\text{R}^6)\text{tR}^9$, (m) $-\text{OC}(\text{O})(\text{CR}^6\text{R}^6)\text{tR}^9$, (n) $\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^6)\text{tR}^9$, (o) $-\text{SC}(\text{O})(\text{CR}^6\text{R}^6)\text{tR}^9$, (p) $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^6)\text{tR}^9$, (q) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})(\text{CR}^6\text{R}^6)\text{tR}^9$, (r) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CR}^6\text{R}^6)\text{tR}^9$, (s) $-\text{C}(\text{=NR}^6)(\text{CR}^6\text{R}^6)\text{tR}^9$, (t) $-\text{C}(\text{=NNR}^6\text{R}^6)(\text{CR}^6\text{R}^6)\text{tR}^9$, (u) $\text{C}[\text{=NNR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6](\text{CR}^6\text{R}^6)\text{tR}^9$, (v) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^6)\text{tR}^9$, (w) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CR}^6\text{R}^6)\text{tR}^9$, (x) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CR}^6\text{R}^6)\text{tR}^9$, (y)

$-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_p(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$, (z) $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^6(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$, (aa) $-\text{NR}^6\text{R}^6$, (bb) $-\text{NR}^6(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$, (cc) $-\text{SR}^6$, (dd) $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, (ee) $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ y (ff) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$; en la que (a)-(e) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^{14} ;

5 En otras realizaciones de la presente invención, A se selecciona de entre (a) un grupo alquilo C_{1-6} , (b) un grupo alqueno C_{2-6} , (c) un grupo alquino C_{2-6} , (d) un carbociclo saturado, insaturado o aromático C_{3-12} , (e) un heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-12 miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre; en la que (a)-(e) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R^{14} .

10 En otras realizaciones de la presente invención, A se selecciona de (a) $-\text{NR}^6(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$, (b) $-\text{OR}^9$, (c) $-\text{S}(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$, (d) $-\text{S}(\text{O})(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$, (e) $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$ (f) $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$, (g) $-\text{OC}(\text{O})(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$, (h) $-\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$, (i) $-\text{SC}(\text{O})(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$, (j) $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$, (k) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$, (l) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$, (m) $-\text{C}(=\text{NR}^6)(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$, (n) $-\text{C}(=\text{NNR}^6\text{R}^6)(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$, (o) $-\text{C}[=\text{NNR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6](\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$, (p) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$, (q) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$, (r) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$, (s) $\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_p(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$, (t) $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^6(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$, (u) $-\text{NR}^6\text{R}^6$, (v) $-\text{NR}^6(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$, (w) $-\text{SR}^6$, (x) $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, (y) $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ y (z) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$.

15 En otras realizaciones de la presente invención, A es un grupo alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^{14} .

20 En otras realizaciones de la presente invención, A es un grupo alqueno C_{2-6} , opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^{14} .

En otras realizaciones de la presente invención, A es un grupo alquino C_{2-6} , opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^{14} .

25 En otras realizaciones de la presente invención, A es un carbociclo saturado, insaturado o aromático C_{3-12} , opcionalmente están sustituidos por uno o más grupos R^{14} .

30 En otras realizaciones de la presente invención, A es un heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-12 miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^{14} .

En otras realizaciones de la presente invención, A es H.

35 En otras realizaciones de la presente invención, A es $-\text{OH}$.

En otras realizaciones de la presente invención, A es $-\text{SH}$.

En otras realizaciones de la presente invención, A es F.

40 En otras realizaciones de la presente invención, A es Cl.

En otras realizaciones de la presente invención, A es Br.

En otras realizaciones de la presente invención, A es I.

45 En otras realizaciones de la presente invención, A es $-\text{CF}_3$.

En otras realizaciones de la presente invención, A es $-\text{CN}$.

50 En otras realizaciones de la presente invención, A es $-\text{N}_3$.

En otras realizaciones de la presente invención, A es NO_2 .

55 En otras realizaciones de la presente invención, A es $-\text{NR}^6(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$.

En otras realizaciones de la presente invención, A es $-\text{OR}^9$.

En otras realizaciones de la presente invención, A es $-\text{S}(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$.

60 En otras realizaciones de la presente invención, A es $-\text{S}(\text{O})(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$.

En otras realizaciones de la presente invención, A es $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$.

En otras realizaciones de la presente invención, A es $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$.

65 En otras realizaciones de la presente invención, A es $-\text{OC}(\text{O})(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$.

En otras realizaciones de la presente invención, A es $-\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$.

En otras realizaciones de la presente invención, A es $-\text{SC}(\text{O})(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$.

5 En otras realizaciones de la presente invención, A es $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$.

En otras realizaciones de la presente invención, A es $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$.

10 En otras realizaciones de la presente invención, A es $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$.

En otras realizaciones de la presente invención, A es $-\text{C}(=\text{NR}^6)(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$.

En otras realizaciones de la presente invención, A es $-\text{C}(=\text{NNR}^6\text{R}^6)(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$.

15 En otras realizaciones de la presente invención, A es $-\text{C}[=\text{NNR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6](\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$.

En otras realizaciones de la presente invención, A es $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$.

20 En otras realizaciones de la presente invención, A es $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$.

En otras realizaciones de la presente invención, A es $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$.

En otras realizaciones de la presente invención, A es $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_p(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$.

25 En otras realizaciones de la presente invención, A es $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^6(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$.

En otras realizaciones de la presente invención, A es $-\text{NR}^6\text{R}^6$.

30 En otras realizaciones de la presente invención, A es $-\text{NR}^6(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{R}^9$.

En otras realizaciones de la presente invención, A es $-\text{SR}^6$.

En otras realizaciones de la presente invención, A es $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$.

35 En otras realizaciones de la presente invención, A es $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$.

En otras realizaciones de la presente invención, A es $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$.

40 En otras realizaciones de la presente invención, A es $-\text{Si}(\text{R}^{13})_3$.

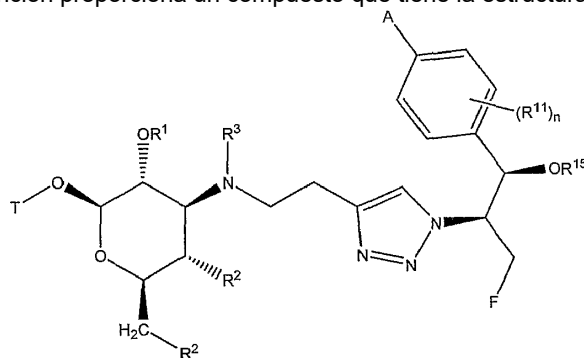
En otras realizaciones de la presente invención, A es y $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$.

En otras realizaciones de la presente invención, R^{13} se selecciona de entre $-\text{CH}_3$ y $-\text{OCH}_3$.

45 En otras realizaciones de la presente invención, R^{13} es $-\text{CH}_3$.

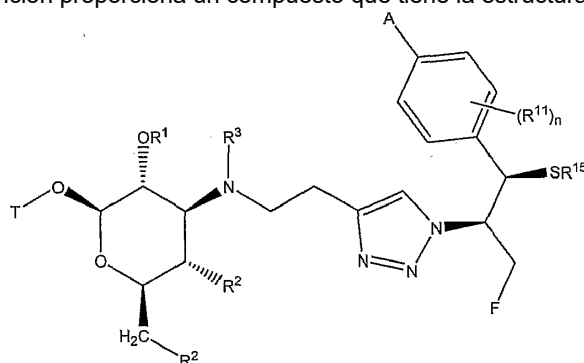
En otras realizaciones de la presente invención, R^{13} es $-\text{OCH}_3$.

En otras realizaciones, la invención proporciona un compuesto que tiene la estructura:



50 o una sal, éster, N-óxido o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^{11} , R^{15} , n, A y T, son como se describen en el presente documento.

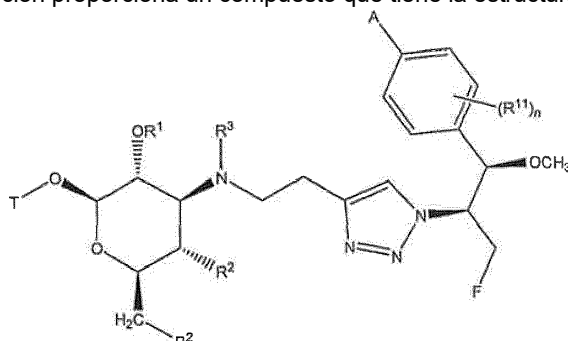
En otras realizaciones, la invención proporciona un compuesto que tiene la estructura:



o una sal, éster, N-óxido o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^{11} , R^{15} , n , A y T , son como se describen en el presente documento.

5

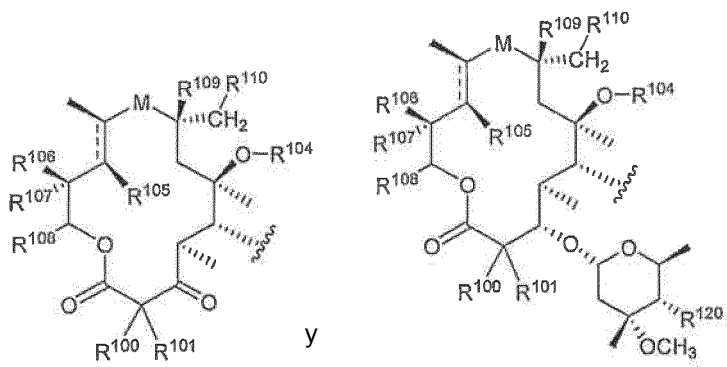
En otras realizaciones, la invención proporciona un compuesto que tiene la estructura:



o una sal, éster, N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^{11} , n , A y T , son como se describen en el presente documento.

10

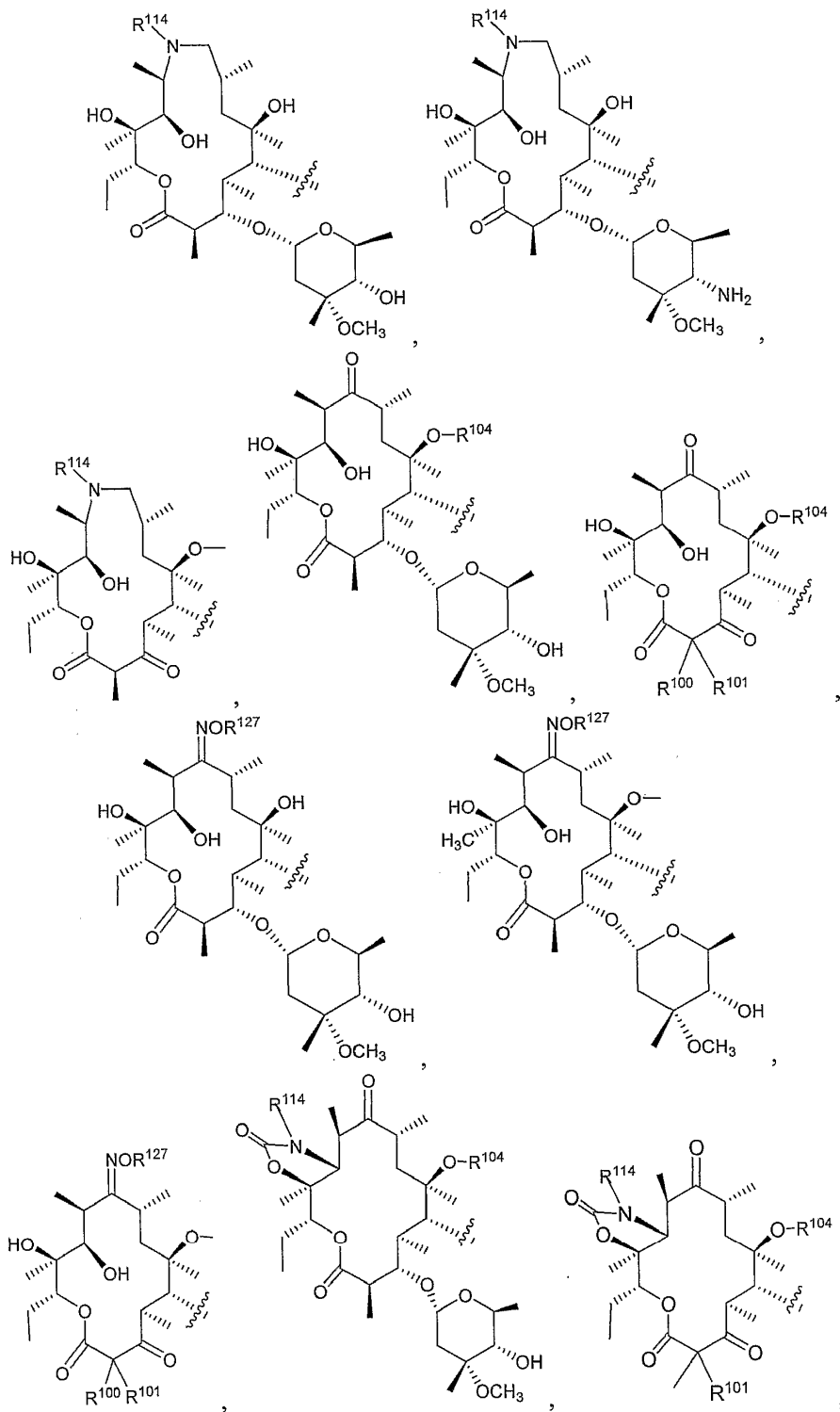
En otras realizaciones de la presente invención, T se selecciona de entre:

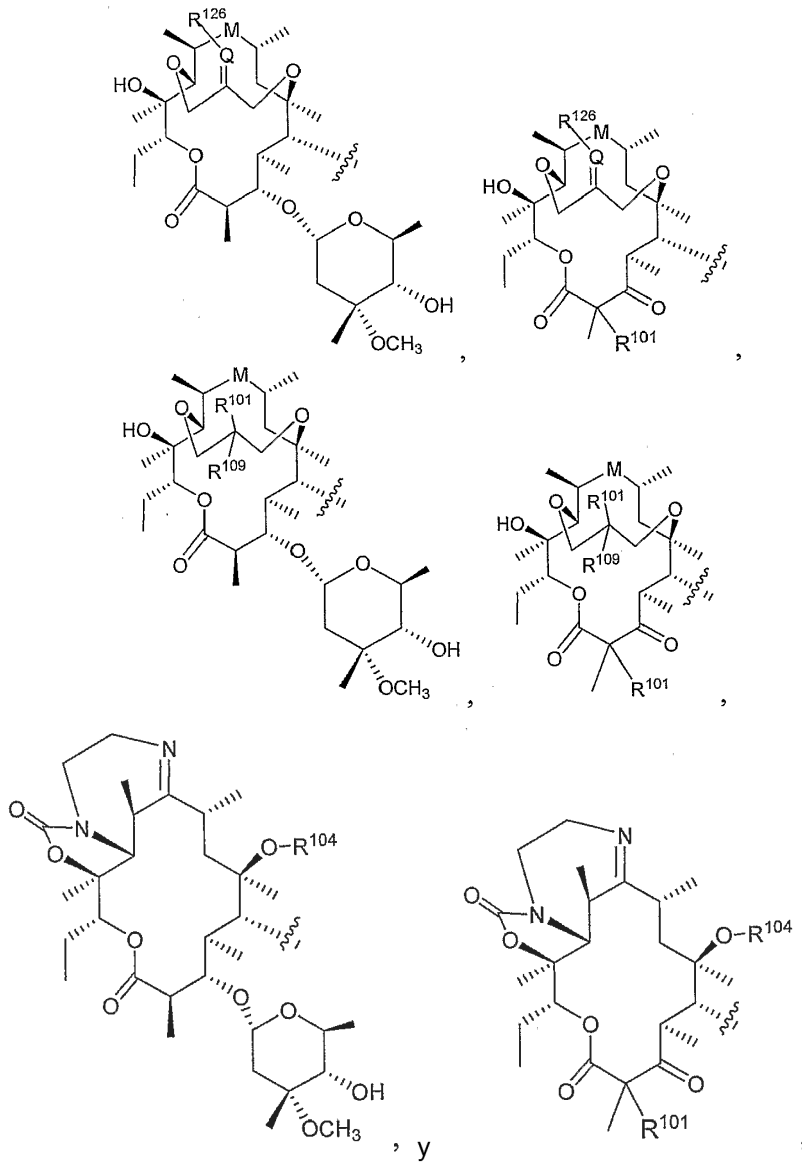


en las que M , R^{100} , R^{101} , R^{104} , R^{105} , R^{106} , R^{107} , R^{108} , R^{109} , R^{110} y R^{120} son como se han descrito anteriormente y en los que las líneas de puntos indican dobles enlaces opcionales.

15

En otras realizaciones de la presente invención, T se selecciona de entre:

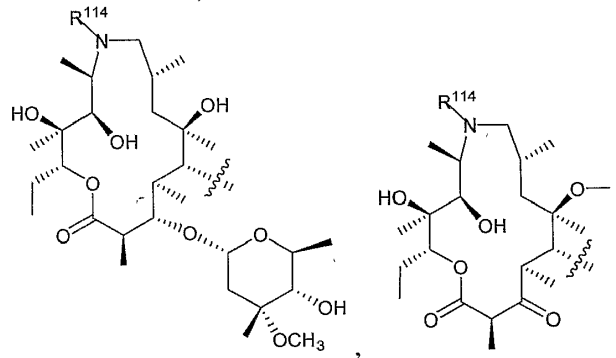


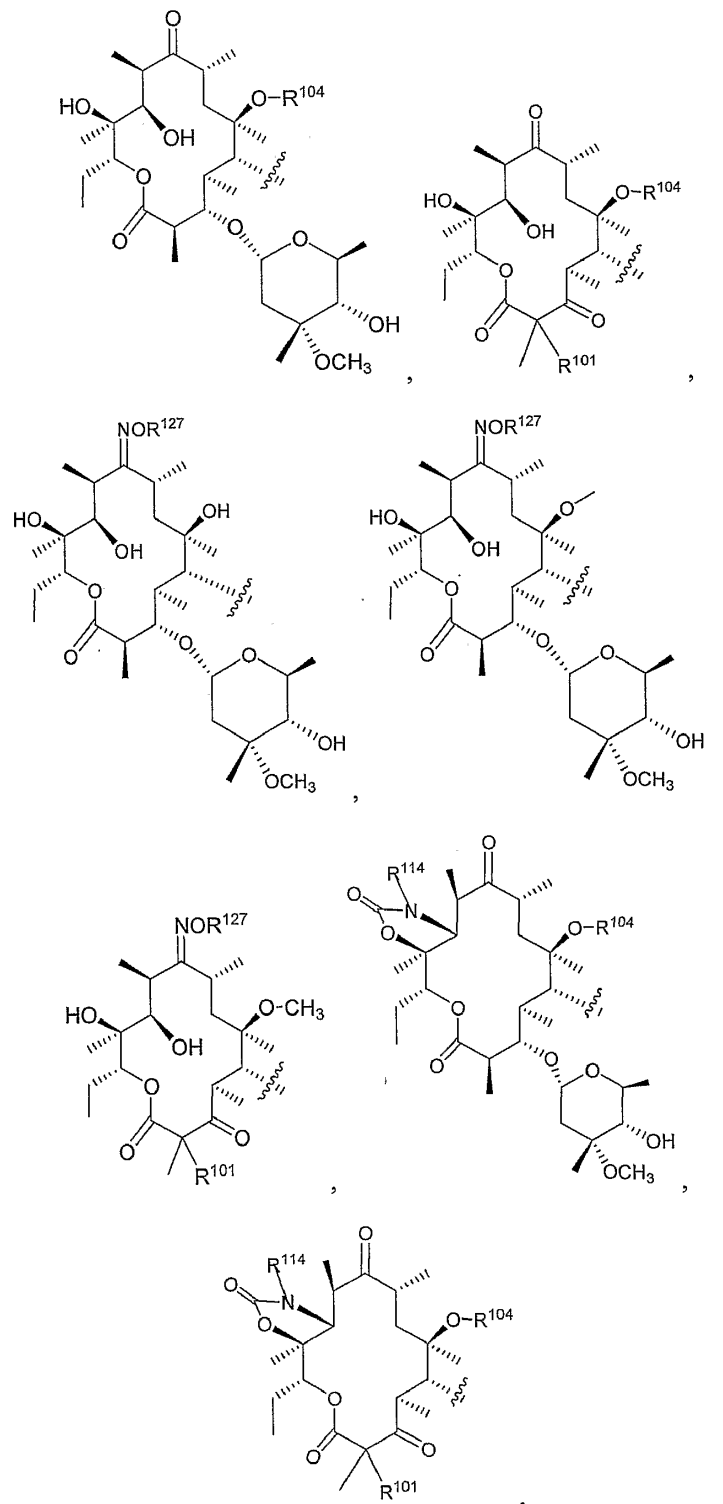


en las que M, R¹⁰⁰, R¹⁰¹, R¹⁰², R¹⁰⁴, R¹⁰⁹, R¹¹⁴, R¹²⁶ y R¹²⁷ son como se han descrito anteriormente.

5

En otras realizaciones de la presente invención, T se selecciona de entre:

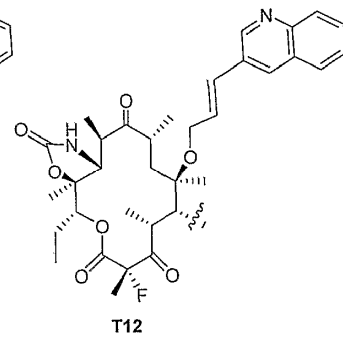
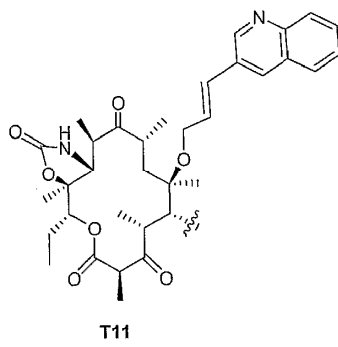
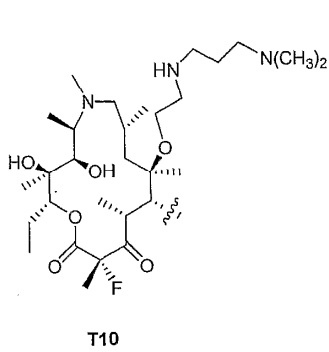
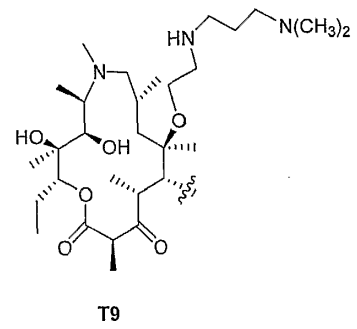
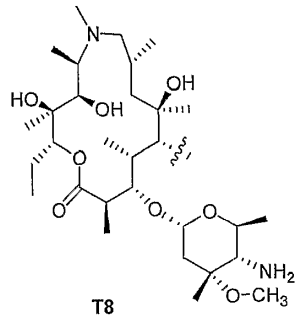
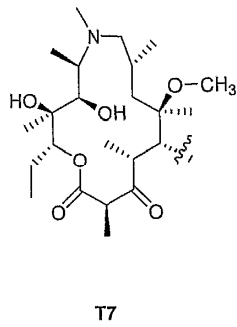
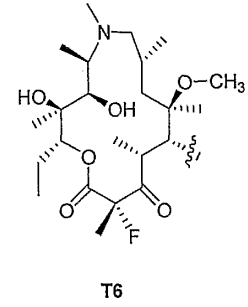
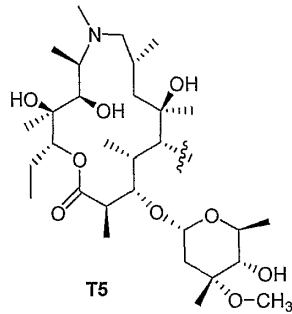
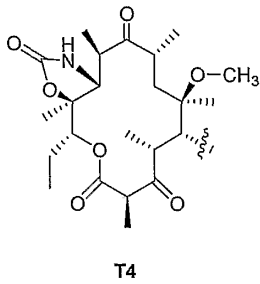
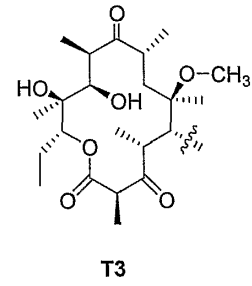
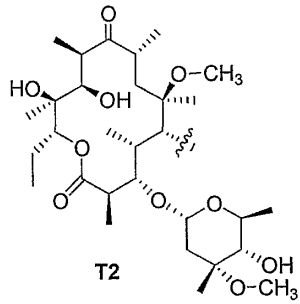
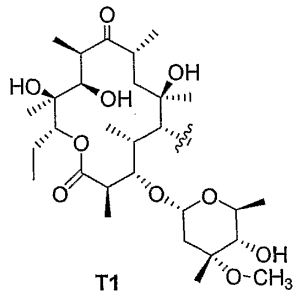


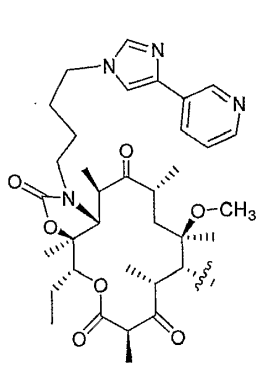


y

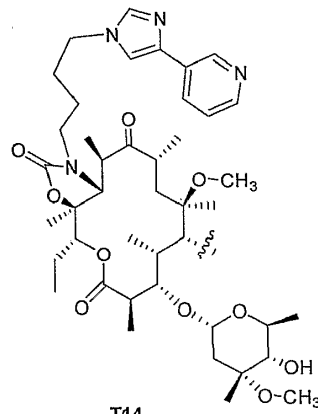
en las que M, R¹, R², R¹⁰⁴, R¹¹⁴, R¹⁰⁹ y R¹²⁷ son como se han descrito anteriormente.

10 En otras realizaciones de la presente invención, T se selecciona de T1 a T33:

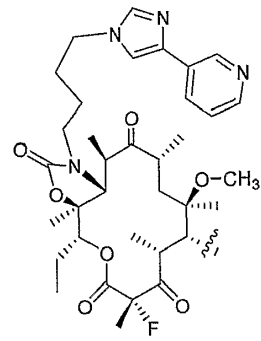




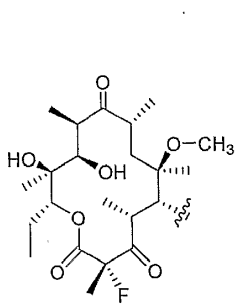
T13



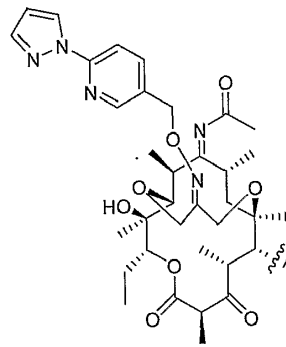
T14



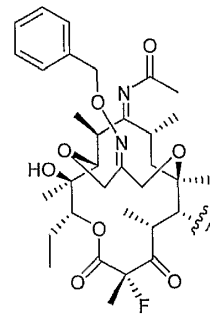
T15



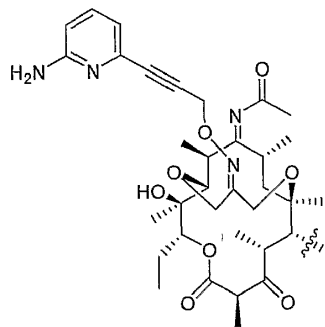
T16



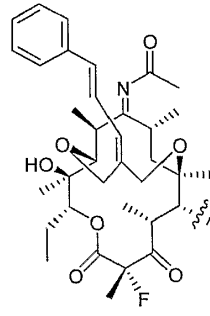
T17



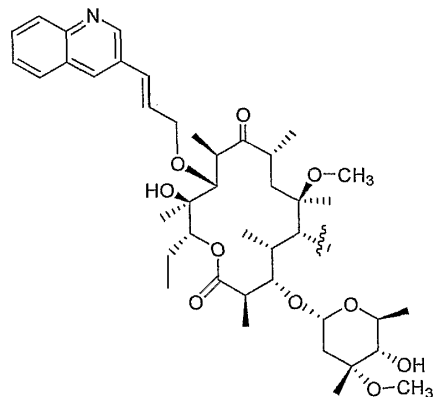
T18



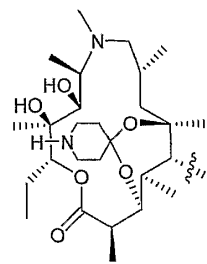
T19



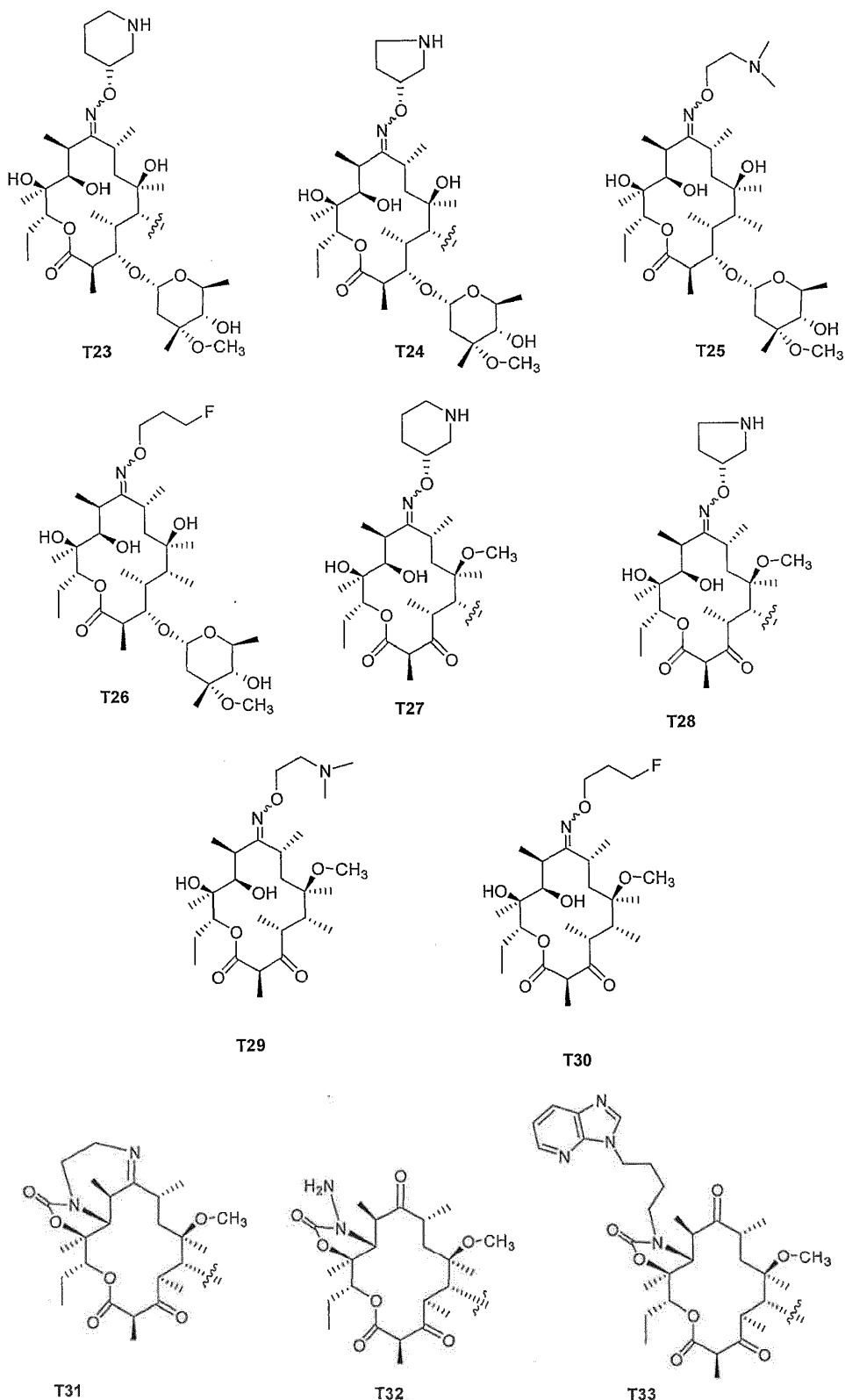
T20



T21



T22 ;



En la presente invención, el macrólido, "T" se define para incluir diversos sistemas de anillos de 14 y 15 miembros, que pueden contener uno o más heteroátomos. También, tal como se define en el presente documento, el macrólido, "T" está conectado a través de un átomo de carbono del anillo macrólido, lo que significa que se hace la conexión o enlace a un átomo de carbono en el anillo de 14 o 15 miembros del resto macrólido. El macrólido puede incluir sustituyentes adicionales, incluyendo sustituyentes del anillo. Por ejemplo, el sustituyente designado como R¹⁰³ puede, en determinadas realizaciones, ser un resto de azúcar, por ejemplo, un azúcar cladinosa o los sustituyentes tales como R¹⁰⁴ y R¹⁰⁵ se toman juntos en determinadas realizaciones para formar un sistema puente

de anillo bicíclico con el anillo macrólido o los sustituyentes R¹⁰⁵ y R¹⁰⁶ se toman juntos en determinadas realizaciones para formar un sistema de anillo bicíclico condensado con el anillo macrólido o los sustituyentes o componentes M, R¹⁰⁵ y R¹⁰⁶ se toman juntos para formar un sistema de anillo tricíclico condensado con el anillo macrólido, etc. También se reconoce en la presente invención que "T" se representa estando conectado a un anillo de 6 miembros, por ejemplo, en determinadas realizaciones, un anillo de azúcar desosamina.

Como se observa de lo anterior, el componente de macrólido de los compuestos de la presente invención puede comprender una amplia gama de estructuras. Ejemplos de dichos componentes de macrólidos y sus síntesis se proporciona en los siguientes documentos,

Solicitud PCT n.º WO 2005/118610, publicada en 15 de diciembre de 2005, a Rib-X Pharmaceuticals, Inc.; Solicitud PCT n.º WO 2005/085266, publicada el 15 de septiembre de 2005, a Rib-X Pharmaceuticals, Inc.; Solicitud PCT N.º WO 2005/049632, publicada el 2 de junio de 2005, a Rib-X Pharmaceuticals, Inc.; Solicitud PCT n.º WO 2005/042554, publicada en 12 de mayo de 2005, a Rib-X Pharmaceuticals, Inc.; Solicitud PCT n.º WO 2004/078770, publicada el 16 de septiembre de 2004, a Rib-X Pharmaceuticals, Inc.; Solicitud PCT n.º WO 2004/029066, publicada el 8 de abril de 2004, a Rib-X Pharmaceuticals, Inc.; Patente de EE.UU. n.º; Patente de EE.UU. n.º 6.992.069, a Gu y col., expedida el 31 de enero de 2006; Patente de EE.UU. n.º 6.953.782, a Phan y col., expedida el 11 de octubre de 2005; Patente de EE.UU. n.º 6.939.861, a Ashley y col., expedida el 06 de septiembre de 2005; Patente de EE.UU. n.º 6.927.057, a Khosla y col., expedida el 9 de agosto de 2005; Patente de EE.UU. n.º 6.794.366, a Chu y col., expedida el 21 de septiembre de 2004; Patente de EE.UU. n.º 6.762.168, a Chu, expedida el 13 de julio de 2004; Patente de EE.UU. n.º 6.756.359, de Chu y col., expedida el 29 de junio de 2004; Patente de EE.UU. n.º 6.750.205, a Ashley y col., expedida el 15 de junio de 2004; Patente de EE.UU. n.º 6.740.642, a Angehrn y col., expedida el 25 de mayo de 2004; Patente de EE.UU. n.º 6.727.352, de Cheng y col., expedida el 27 de abril de 2004; Publicación de solicitud de patente de EE.UU. n.º US 2006/0154881, a Or y col., publicada el 13 de julio de 2006; Publicación de solicitud de patente de EE.UU. n.º US 2006/0142215, a Tang y col., publicada el 29 de junio de 2006; Publicación de solicitud de patente de EE.UU. n.º US 2006/0142214, a Or y col., publicada el 29 de junio de 2006; Publicación de solicitud de patente de EE.UU. n.º US 2006/0122128, a Or y col., publicada el 8 de junio de 2006; Publicación de solicitud de patente de EE.UU. n.º US 2006/0069048, de Or y col., publicada el 30 de marzo de 2006; Publicación de solicitud de patente de EE.UU. n.º US 2005/0272672, a Li y col., publicada el 8 de diciembre de 2005; Publicación de solicitud de patente de EE.UU. n.º US 2005/0009764, a Burger y col., publicada el 13 de enero de 2005; Solicitud PCT n.º WO 2006/067589, a Pfizer Products Inc., publicada el 29 de junio de 2006; Solicitud PCT n.º WO 2004/096823, a Chiron Corporation, publicada el 11 de noviembre de 2004; Solicitud PCT n.º WO 2004/096822, a Chiron Corporation, publicada el 11 de noviembre de 2004; Solicitud PCT n.º WO 2004/080391, de Optimer Pharmaceuticals, Inc., publicada el 23 de septiembre de 2004; Solicitud PCT n.º WO 2004/078771, a Taisho Pharmaceutical Co., Ltd., publicada el 16 de septiembre de 2004; Solicitud PCT n.º WO 03/061671, a Kosan Biosciences, Inc. publicada el 31 de julio de 2003; y documento de patente europea EP 1 256 587 B1, al instituto Kitasato, otorgado el 29 de marzo de 2006.

La invención también proporciona un compuesto que tiene la estructura correspondiente a una cualquiera de las estructuras enumeradas en la Tabla 1, 1A o 1C o una sal, éster o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene uno o más de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona una composición para su uso en un procedimiento para tratar o evitar una patología en un mamífero mediante la administración a un mamífero que lo necesita, una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos descritos anteriormente.

La invención también proporciona una composición para su uso en un procedimiento que trata una infección microbiana en un mamífero mediante la administración al mamífero de una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos descritos anteriormente.

La invención también proporciona una composición para su uso en un procedimiento de tratamiento de una infección fúngica en un mamífero mediante la administración al mamífero de una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos descritos anteriormente.

La invención también proporciona una composición para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad parasitaria en un mamífero mediante la administración al mamífero de una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos descritos anteriormente.

La invención también proporciona una composición para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad proliferativa en un mamífero mediante la administración al mamífero de una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos descritos anteriormente.

La invención también proporciona una composición para su uso en un procedimiento de tratamiento de una infección viral en un mamífero mediante la administración al mamífero de una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos descritos anteriormente.

5 La invención también proporciona una composición para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un mamífero mediante la administración al mamífero de una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos descritos anteriormente.

10 La invención también proporciona una composición para su uso en un procedimiento de tratamiento de un trastorno de la motilidad gastrointestinal en un mamífero mediante la administración al mamífero de una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos descritos anteriormente.

15 La invención también proporciona una composición para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una patología en un mamífero, causada o mediada por una mutación sin sentido o sin sentido invertida, mediante la administración al mamífero de una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos descritos anteriormente para suprimir la expresión de la mutación sin sentido o sin sentido invertida.

20 En los procedimientos descritos en el presente documento, el compuesto o los compuestos se administran por vía oral, parenteral o tópica.

La invención también proporciona un procedimiento de síntesis de los compuestos descritos anteriormente.

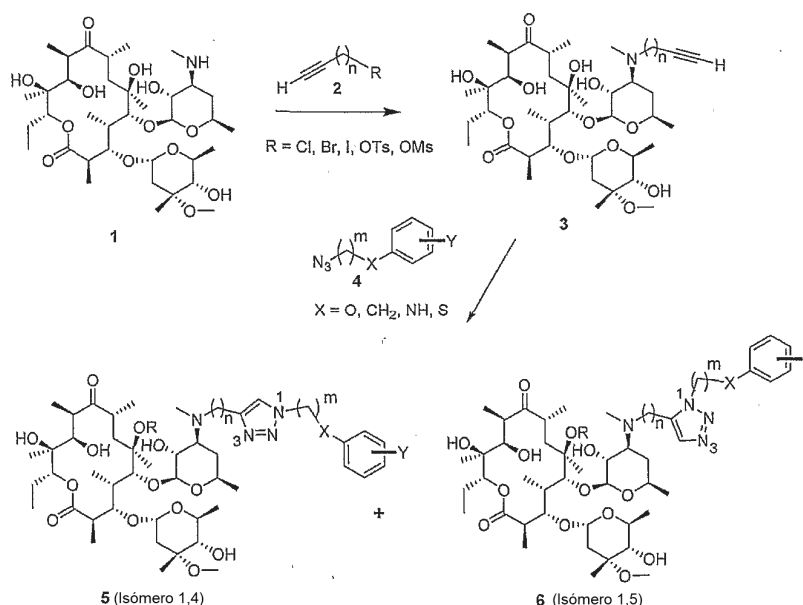
25 La invención también proporciona un dispositivo médico que contiene uno o más de los compuestos descritos anteriormente. Por ejemplo, el dispositivo es un estent.

3. Síntesis de los compuestos de la invención

La invención proporciona procedimientos para preparar los compuestos de la invención. Los siguientes esquemas representan químicas ejemplares disponibles para sintetizar los compuestos de la invención.

30 El esquema 1 ilustra la síntesis de compuestos de triazol de tipo 5 y 6. La eritromicina puede ser N-demetilada tal como se describe en la técnica (Patente de EE.UU. n.º 3.725.385; Flynn y col., (1954) J. AM. CHEM. SOC. 76: 3121; Ku y col., (1997) BIOORG. MED. CHEM. LETT. 7: 1203; Stenmark y col., (2000) J. ORG. CHEM. 65: 3875) para proporcionar amina secundaria 1. La alquilación de 1 con electrófilos de tipo 2 produce alquinos de tipo 3 que contienen una cadena alquilo de longitud apropiada, generalmente entre uno y aproximadamente cuatro átomos de carbono entre el átomo de nitrógeno y el grupo alquino. La cicloadición de azidas de tipo 4 con alquinos 3 genera dos productos de triazol regioisómeros. La reacción puede ser catalizada térmicamente, o podría añadirse un número de catalizadores para facilitar la reacción (tal como, pero sin limitación, yoduro de cobre (I): véase Tornoe, C.W. y col., (2002) J. ORG. CHEM. 67: 3057). El isómero principal (por razones estéricas) es el "contra" isómero 5, un 1,4 triazol disustituido. El componente menor es el "sin" isómero 6, un 1,5 triazol disustituido.

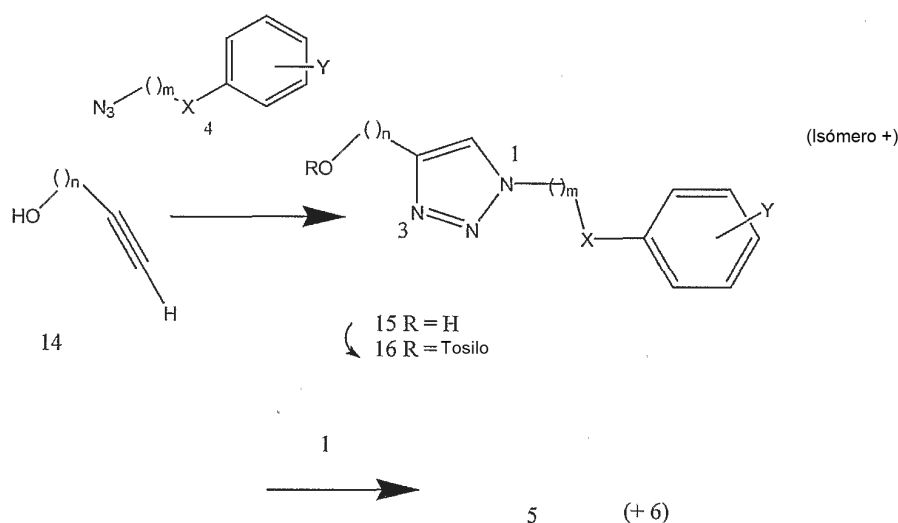
Esquema 1



Se ha de entender que otros compuestos macrólidos tales como, pero sin limitación, azitromicina y claritromicina, podrían ser N-demetiladas y servir como materiales de partida para la química ejemplificada en el Esquema 1. Los compuestos diana derivados de tales precursores de macrólidos alternativos se considerarán dentro del alcance de la presente invención.

Un enfoque alternativo a los derivados de tipo 5 y 6 se ilustra en el Esquema 2. Los alcoholes acetilénicos de tipo 14 se pueden tratar con azidas 4 para producir alcohol intermedio 15 (junto con una cantidad menor del triazol regioisomérica). La tosiliación del 15 proporcionará tosيلات 16 que pueden servir como agentes alquilantes para las aminas macrólidos de tipo 1 para proporcionar dianas 5 (y su isómero 6). Se apreciará que otros derivados de sulfonato o haluros podrían formarse a partir de alcohol intermedio 15, y estos serían útiles como electrófilos para la alquilación de aminas macrólidos tales como 1 para proporcionar compuestos de la invención.

Esquema 2



Otros materiales de partida para la síntesis de compuestos de la presente invención son fácilmente sintetizables.

4. Caracterización de los compuestos de la invención

Los compuestos designados, seleccionados y/o optimizados por los procedimientos descritos anteriormente, una vez producidos, se pueden caracterizar usando una diversidad de ensayos conocidos por los expertos en la técnica para determinar si los compuestos tienen actividad biológica. Por ejemplo, las moléculas pueden ser caracterizadas por ensayos convencionales, incluyendo pero sin limitación, los ensayos descritos a continuación, para determinar si tienen actividad prevista, actividad de unión y/o especificidad de unión.

Además, el cribado de alto rendimiento puede usarse para acelerar el análisis usando tales ensayos. Como resultado, puede ser posible cribar rápidamente las moléculas descritas en el presente documento para determinar la actividad, por ejemplo, como agentes anti-cancerosos, anti-bacterianos, anti-fúngicos, anti-parasitarios o anti-virales. También, puede ser posible ensayar cómo los compuestos interactúan con un ribosoma o subunidad ribosómica y/o son eficaces como moduladores (por ejemplo, inhibidores) de la síntesis de proteínas usando técnicas conocidas en la técnica. Metodologías generales para la realización de cribado de alto rendimiento se describen, por ejemplo, en Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker; y la patente de Estados Unidos n.º 5.763.263. Los ensayos de alto rendimiento pueden usar una o más técnicas de ensayo diferentes, pero sin limitación, a las descritas a continuación.

(1) Estudios de unión superficial. Una diversidad de ensayos de unión puede ser útil en la selección de nuevas moléculas para su actividad de unión. Un enfoque incluye resonancia de plasmón de superficie (RPS) que puede usarse para evaluar las propiedades de unión de moléculas de interés con respecto a un ribosoma, subunidad ribosómica o un fragmento del mismo.

Las metodologías RPS miden la interacción entre dos o más macromoléculas en tiempo real a través de la generación de un plasmón de superficie mecánico cuántico. Un dispositivo, (BIAcore Biosensor RTM en Pharmacia Biosensor, Piscataway, NJ) proporciona un haz enfocado de luz policromática a la interfaz entre una película de oro (proporcionada como un "chip" de biosensor desechable) y un compartimento de tampón que puede ser regulado por el usuario. Un "hidrogel" de 100 nm de espesor compuesto por dextrano carboxilado que proporciona una matriz para la inmovilización covalente de analitos de interés se une a la película de oro. Cuando la luz enfocada interactúa con la nube de electrones libres de la película de oro, se potencia la resonancia plasmónica. La luz reflejada resultante se agota espectralmente en longitudes de onda que evolucionan óptimamente la resonancia. Mediante la separación de la luz policromática reflejada en sus longitudes de onda componentes (mediante un prisma) y la determinación de las frecuencias que se agotan, el

BIAcore establece una interfaz óptica que informa con precisión del comportamiento de la resonancia de plasmón de superficie generada. Cuando está diseñado como antes, la resonancia plasmónica (y por tanto el espectro de agotamiento) es sensible a la masa en el campo evanescente (que corresponde aproximadamente al espesor del hidrogel). Si se inmoviliza un componente de un par de interacción en el hidrogel y se proporciona la pareja de interacción a través del compartimento de tampón, la interacción entre los dos componentes se puede medir en tiempo real basándose en la acumulación de masa en el campo evanescente y sus efectos correspondientes de la resonancia de plasmón medida por el espectro de agotamiento. Este sistema permite una medición rápida y sensible en tiempo real de las interacciones moleculares sin necesidad de etiquetar a ninguno de los componentes.

(2) Polarización de fluorescencia. La polarización de fluorescencia (PF) es una técnica de medición que se puede aplicar fácilmente a las interacciones proteína-proteína, proteína-ligando o ARN-ligando con el fin de derivar las IC_{50} y las K_d de la reacción de asociación entre dos moléculas. En esta técnica, una de las moléculas de interés se conjuga con un fluoróforo. Ésta es generalmente la molécula más pequeña del sistema (en este caso, el compuesto de interés). La mezcla de muestra, que contiene tanto el conjugado ligando-sonda como el ribosoma, subunidad ribosómica o fragmento del mismo, se excita con luz polarizada verticalmente. La luz es absorbida por los fluoróforos de la sonda y re-emitida poco tiempo después. Se mide el grado de polarización de la luz emitida. La polarización de la luz emitida depende de varios factores, pero sobre todo de la viscosidad de la solución y del peso molecular aparente del fluoróforo. Con los controles adecuados, los cambios en el grado de polarización de la luz emitida dependen solamente de los cambios en el peso molecular aparente del fluoróforo, que a su vez depende de si el conjugado sonda-ligando está libre en solución o está unido a un receptor. Los ensayos de unión basados en PF tienen un número de ventajas importantes, incluyendo la medición de las IC_{50} y las K_d en condiciones de equilibrio homogéneo verdadero, velocidad de análisis y facilidad para automatización y capacidad de cribado en suspensiones turbias y soluciones coloreadas.

(3) Síntesis de proteínas. Se contempla que, además de la caracterización por los ensayos bioquímicos anteriores, el compuesto de interés también puede caracterizarse como un modulador (por ejemplo, un inhibidor de la síntesis de proteínas) de la actividad funcional del ribosoma o subunidad ribosómica.

Además, se pueden realizar ensayos de inhibición de la síntesis de proteínas más específicos administrando el compuesto a un organismo completo, tejido, órgano, orgánulo, célula, un extracto celular o subcelular o una preparación de ribosoma purificada y observando sus propiedades farmacológicas e inhibitoras determinando, por ejemplo, su constante de inhibición (IC_{50}) para inhibir la síntesis de proteínas. La incorporación de 3H leucina o S^{35} metionina o experimentos similares puede realizarse para investigar la actividad de síntesis proteica. Un cambio de la cantidad o la velocidad de síntesis de proteínas en la célula en presencia de una molécula de interés indica que la molécula es un modulador de la síntesis de proteínas. Una disminución de la tasa o la cantidad de síntesis de proteínas indica que la molécula es un inhibidor de la síntesis de proteínas.

Además, los compuestos pueden ensayarse para determinar propiedades anti-proliferativas o anti-infecciosas a nivel celular. Por ejemplo, cuando el organismo diana es un microorganismo, la actividad de los compuestos de interés puede ensayarse haciendo crecer los microorganismos de interés en medios que contienen o carecen del compuesto. La inhibición del crecimiento puede ser indicativo de que la molécula puede actuar como un inhibidor de la síntesis de proteínas. Más específicamente, la actividad de los compuestos de interés frente a patógenos bacterianos puede demostrarse por la capacidad del compuesto para inhibir el crecimiento de cepas definidas de patógenos humanos. Para ello, se puede ensamblar un estudio de panel de cepas bacterianas para incluir una diversidad de especies patógenas diana, conteniendo algunas mecanismos de resistencia que se han caracterizado. El uso de tal estudio de panel de organismos permite la determinación de relaciones estructura-actividad no solo en cuanto a potencia y espectro, sino también con vistas a obviar mecanismos de resistencia. Los ensayos se pueden realizar en bandejas de microtitulación de acuerdo con las metodologías convencionales publicadas por las directrices del comité nacional de normas de laboratorio clínico (NCCLS) (procedimientos M7-A5 de NCCLS para las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana de dilución para las bacterias que crecen aeróbicamente; Quinta edición de la norma homologada. Documento NCCLS 1M100-S12/M7 (ISBN 1-56238-394-9)).

5. Formulación y administración

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en la prevención o tratamiento de una diversidad de trastornos humanos o de otros animales, incluyendo mamíferos y no mamíferos, incluyendo, por ejemplo, infección bacteriana, infecciones fúngicas, infecciones virales, enfermedades parasitarias y cáncer. Se contempla que, una vez identificadas, las moléculas activas de la invención se pueden incorporar a cualquier vehículo adecuado antes de su uso. La dosis de la molécula activa, el modo de administración y el uso de un vehículo adecuado dependerán del receptor previsto y del organismo diana. Las formulaciones, tanto para uso veterinario como para uso médico humano, de compuestos de acuerdo con la presente invención típicamente incluyen tales compuestos en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El vehículo (s) deben ser "aceptables" en el sentido de que son compatibles con los otros ingredientes de las formulaciones y no perjudiciales para el receptor. Los vehículos farmacéuticamente aceptables, a este respecto, pretenden incluir todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y anti-fúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y similares, compatibles con la

administración farmacéutica. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional es incompatible con el compuesto activo, se contempla su uso en las composiciones. También se pueden incorporar compuestos activos suplementarios (identificados o diseñados de acuerdo con la invención y/o conocidos en la técnica) en las composiciones. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de unidad de dosificación y pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica/microbiología. En general, algunas formulaciones se preparan poniendo el compuesto en asociación con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y después, si es necesario, moldeando el producto en la formulación deseada.

Una composición farmacéutica de la invención debe formularse para que sea compatible con su ruta de administración prevista. Ejemplos de vías de administración incluyen administración oral o parenteral, por ejemplo, intravenosa, intradérmica, de inhalación, transdérmica (tópica), transmucosa y rectal. Las soluciones o suspensiones usadas para la aplicación parenteral, intradérmica o subcutánea pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. El pH se puede ajustar con ácidos o bases, tales como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio.

Pueden prepararse soluciones útiles para la administración oral o parenteral por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica, descritos, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, (Gennaro, A., ed.), Mack Pub., (1990). Las formulaciones para la administración parenteral también pueden incluir glicocolato para la administración bucal, metoxisalicilato para la administración rectal o ácido cítrico para la administración vaginal. La preparación parenteral puede incluirse en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples hechos de vidrio o plástico. Los supositorios para la administración rectal también pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante tal como manteca de cacao, otros glicéridos u otras composiciones que son sólidas a temperatura ambiente y líquidas a temperatura corporal. Las formulaciones también pueden incluir, por ejemplo, polialquilenglicoles tales como polietilenglicol, aceites de origen vegetal y naftalenos hidrogenados. Las formulaciones para la administración directa pueden incluir glicerol y otras composiciones de alta viscosidad. Otros vehículos parenterales potencialmente útiles para estos fármacos incluyen partículas de copolímero de etilenvilacetato, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables y liposomas. Las formulaciones para la administración por inhalación pueden contener como excipientes, por ejemplo, lactosa, o pueden ser soluciones acuosas que contienen, por ejemplo, polioxietilen-9-lauril éter, glicocolato y deoxicolato, o soluciones oleosas para la administración en forma de gotas nasales o como un gel a aplicar por vía intranasal. Los enemas de retención también se pueden usar para el suministro rectal.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para su administración oral pueden estar en forma de: unidades discretas tales como cápsulas, cápsulas de gelatina, sobrecitos, comprimidos, trociscos o grageas, conteniendo cada una una cantidad predeterminada del fármaco; una composición en polvo o granular; una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite. El fármaco también se puede administrar en forma de bolo, electuario o pasta. Se puede preparar un comprimido comprimiendo o moldeando el fármaco opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos se pueden preparar comprimiendo, en una máquina adecuada, el fármaco en una forma de libre flujo tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando, en una máquina adecuada, una mezcla del fármaco en polvo y un vehículo adecuado humedecido con un diluyente líquido inerte.

Las composiciones orales incluyen generalmente un diluyente inerte o un vehículo comestible. Con el fin de la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede incorporarse con excipientes. Las composiciones orales preparadas usando un vehículo fluido para usar como enjuague bucal incluyen el compuesto en el vehículo fluido y se aplican oralmente y se hacen enjuagues y se expectoran o se tragan. Se pueden incluir agentes aglutinantes farmacéuticamente compatibles y o materiales adyuvantes como parte de la composición. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa; un agente desintegrante tal como ácido alginico, Primogel, o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; una sustancia de deslizamiento tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los vehículos adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor ELTM (BASF, Parsippany, NJ) o solución salina tamponada con fosfato (STF). Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe preservarse de la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de

dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido) y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño requerido de partícula en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. En muchos casos, será preferente incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol o cloruro de sodio en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede provocarse incluyendo en la composición un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Pueden prepararse soluciones inyectables estériles incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de los ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. En general, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los procedimientos de preparación incluyen secado al vacío y liofilización que produce un polvo del principio activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución filtrada previamente esterilizada del mismo.

Las formulaciones adecuadas para la administración intra-articular pueden estar en forma de una preparación acuosa estéril del fármaco que puede estar en forma microcristalina, por ejemplo, en forma de una suspensión acuosa microcristalina. También se pueden usar formulaciones liposomales o sistemas poliméricos biodegradables para presentar el fármaco tanto para la administración intra-articular como oftálmica.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica, incluyendo tratamiento ocular, incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas tales como linimentos, lociones, geles, solicitantes, emulsiones de aceite en agua o agua en aceite tales como cremas, ungüentos o pastas; o soluciones o suspensiones tales como gotas. Las formulaciones para la administración tópica a la superficie de la piel pueden prepararse dispersando el fármaco con un vehículo dermatológicamente aceptable tal como una loción, crema, ungüento o jabón. Particularmente útiles son los vehículos que pueden formar una película o capa sobre la piel para localizar la aplicación e inhibir la eliminación. Para la administración tópica a las superficies de tejido interno, el agente puede dispersarse en un adhesivo de tejido líquido u otra sustancia conocida para potenciar la adsorción a una superficie de tejido. Por ejemplo, pueden usarse ventajosamente soluciones de hidroxipropilcelulosa o fibrinógeno/trombina. Como alternativa, se pueden usar soluciones de recubrimiento de tejidos, tales como formulaciones que contienen pectina.

Para los tratamientos por inhalación, puede usarse la inhalación de polvo (formulaciones autopropulsoras o pulverizadoras) dispensadas con una bote de pulverización, un nebulizador o un atomizador. Dichas formulaciones pueden estar en forma de un polvo fino para la administración pulmonar a partir de un dispositivo de inhalación de polvo o de formulaciones autopropulsoras de dispensación de polvo. En el caso de formulaciones de solución y pulverización auto-propulsoras, el efecto puede conseguirse bien por elección de una válvula que tenga las características de pulverización deseadas (es decir, puede producir un pulverizado que tenga el tamaño deseado de partícula) o incorporando el principio activo como un polvo suspendido en tamaño controlado de partícula. Para la administración por inhalación, los compuestos también pueden suministrarse en forma de un pulverizador en aerosol de un recipiente presionado o dispensador que contiene un propulsor adecuado, por ejemplo, un gas tal como dióxido de carbono o un nebulizador.

La administración sistémica también puede ser por medios transmucosales o transdérmicos. Para la administración transmucosal o transdérmica, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera a permear. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica, e incluyen, por ejemplo, para la administración transmucosal, detergentes y sales biliares. La administración transmucosal puede lograrse mediante el uso de pulverizadores nasales o supositorios. Para la administración transdérmica, los compuestos activos típicamente se formulan en ungüentos, pomadas, geles o cremas como se conoce generalmente en la técnica.

Los compuestos activos pueden prepararse con vehículos que protejan el compuesto frente a la eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de suministro microencapsulados. Pueden usarse polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como etilvinilacetato, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los procedimientos de preparación de tales formulaciones serán evidentes para los expertos en la técnica. Las suspensiones liposómicas también pueden usarse como vehículos farmacéuticamente aceptables. Éstos se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se describe en la Patente de Estados Unidos n.º 4. 522. 811.

Las composiciones orales o parenterales pueden formularse en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de dosificación. La forma unitaria de dosificación se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para el sujeto a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación de las formas unitarias de dosificación de la invención está dictada por y depende directamente de las características únicas del compuesto activo y del efecto terapéutico particular a alcanzar, y de las limitaciones inherentes en la técnica de composición de dicho compuesto activo para

el tratamiento de personas. Además, la administración puede ser mediante inyecciones periódicas de un bolo, o puede hacerse más continua por administración intravenosa, intramuscular o intraperitoneal desde un depósito externo (por ejemplo, una bolsa intravenosa).

5 Cuando se desea adhesión a una superficie de tejido, la composición puede incluir el fármaco dispersado en una composición de fibrinógeno-trombina u otro bioadhesivo. El compuesto entonces se puede pintar, pulverizar o aplicar de otra manera a la superficie de tejido deseada. Como alternativa, los fármacos pueden formularse para la administración parenteral u oral a seres humanos u otros mamíferos, por ejemplo, en cantidades terapéuticamente eficaces, por ejemplo, cantidades que proporcionan concentraciones apropiadas del fármaco al tejido diana durante
10 un tiempo suficiente para inducir el efecto deseado.

15 Cuando el compuesto activo va a usarse como parte de un procedimiento de trasplante, puede proporcionarse al tejido u órgano vivo a trasplantar antes de la extracción del tejido u órgano del donante. El compuesto puede proporcionarse al huésped donante. Como alternativa o además, una vez retirado del donante, el órgano o tejido vivo puede colocarse en una solución de conservación que contiene el compuesto activo. En todos los casos, el compuesto activo puede administrarse directamente al tejido deseado, por inyección en el tejido, o puede proporcionarse por vía sistémica, ya sea por administración oral o parenteral, usando cualquiera de los procedimientos y formulaciones descritos en el presente documento y/o conocidos en la técnica. Cuando el fármaco comprende parte de una solución de conservación de tejidos u órganos, se puede usar ventajosamente cualquier
20 solución de conservación disponible en el mercado. Por ejemplo, las soluciones útiles conocidas en la técnica incluyen solución de Collins, solución de Wisconsin, solución de Belzer, solución de Eurocollins y solución de Ringer Lactato.

25 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar directamente a un locus de tejido aplicando el compuesto a un dispositivo médico que se pone en contacto con el tejido. Un ejemplo de un dispositivo médico es un estent, que contiene o está cubierto de uno o más compuestos de la presente invención.

30 Por ejemplo, se puede aplicar un compuesto activo a un estent en el sitio de lesión vascular. Los estents se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Véase, por ejemplo, Fattori, R. y Piva, T., "Drug Eluting Stents in Vascular Intervention", *Lancet*, 2003, 361, 247-249; Morice, M. C., "A New Era in the Treatment of Coronary Disease" *European Heart Journal*, 2003, 24, 209-211; y Toutouzas, K. y col., "Sirolimus-Eluting Stents: A Review of Experimental and Clinical Findings", *Z. Kardiol.*, 2002, 91(3), 49-57. El estent puede ser fabricado de acero inoxidable u otro metal biocompatible, o puede estar hecho de un polímero biocompatible. El compuesto activo puede estar unido a la superficie del estent, incrustado y liberado de materiales poliméricos cubiertos del estent, o rodeado y liberado a través de un vehículo que cubre o abarca el estent. El estent puede usarse para administrar compuestos activos individuales o múltiples a tejidos adyacentes al estent.
35

40 El compuesto activo tal como se identifica o se diseña por los procedimientos descritos en el presente documento se puede administrar a individuos para tratar trastornos (profilácticamente o terapéuticamente). Conjuntamente con dicho tratamiento, se puede considerar la farmacogenómica (es decir, el estudio de la relación entre el genotipo de un individuo y la respuesta de ese individuo a un compuesto o fármaco extraño). Las diferencias de metabolismo de la terapéutica pueden conducir a toxicidad grave o fallo terapéutico alterando la relación entre la dosis y la concentración sanguínea del fármaco farmacológicamente activo. Por tanto, un médico o un clínico puede considerar la aplicación de los conocimientos obtenidos en los estudios farmacogenómicos pertinentes en la determinación de si se debe administrar un fármaco, así como adaptar la dosificación y/o régimen terapéutico de
45 tratamiento con el fármaco.

50 En el uso terapéutico para tratar o combatir las infecciones bacterianas en mamíferos, los compuestos o composiciones farmacéuticas de los mismos se administrarán por vía oral, parenteral y/o tópica a una dosis para obtener y mantener una concentración, es decir, una cantidad o nivel sanguíneo o nivel de tejido del componente activo en el animal sometido a tratamiento que será anti-microbialmente eficaz. En general, una cantidad eficaz de dosificación del componente activo estará en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100, más preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día. La cantidad administrada también dependerá probablemente de variables tales como el tipo y extensión de la enfermedad o indicación a tratar, el estado global de salud del paciente en particular, la eficacia biológica relativa del compuesto suministrado, la formulación del fármaco, la presencia y tipos de excipientes en la formulación y la vía de administración. También, debe entenderse que la dosis inicial administrada se puede incrementar más allá del nivel de arriba anterior con el fin de conseguir rápidamente el nivel sanguíneo o el nivel de tejido deseado o la dosis inicial puede ser más pequeña que la dosis óptima y la dosis diaria puede aumentarse progresivamente durante el curso
55 de tratamiento dependiendo de la situación particular. Si se desea, la dosis diaria también puede dividirse en dosis múltiples para su administración, por ejemplo, dos a 4 veces por día.
60

65 Diversas patologías o afecciones en seres humanos y otros mamíferos se encuentran que son causadas o mediadas por mutaciones sin sentido o sin sentido invertidas. Estas mutaciones causan o median la patología o afección afectando negativamente, por ejemplo, la síntesis, plegamiento, transmigración y/o función de la proteína. Ejemplos de patologías o afecciones en las que se cree que un porcentaje apreciable de la enfermedad o afección es

5 resultado de las mutaciones sin sentido o sin sentido invertidas incluyen hemofilia (gen del factor VII), neurofibromatosis (genes NF1 y NF2), retinitis pigmentosa (gen humano USH2A), enfermedades ampollas de la piel como epidermolisis ampollosa pruriginosa (gen COL7A1), fibrosis quística (gen regulador transmembranal de la fibrosis quística), cáncer de mama y ovario (genes BRCA1 y BRCA2), distrofia muscular de Duchenne (gen de la distrofina), cáncer de colon (genes reparadores de desajustes, predominantemente en MLH1 y MSH2) y trastornos de almacenamiento lisosómico tales como enfermedad de Neimatm-Pick (gen de esfingomielinasa ácida). Véase Sanders CR, Myers JK. Desmontaje relacionado con la enfermedad de proteínas de membrana. Annu Rev Biophys Biomol Struct. 2004;33:25-51; Centro Nacional de Información Biotecnológica (EE.UU.) Genes y enfermedad Bethesda, MD: NCBI, NLM ID: 101138560; y Raskó, István; Downes, CS Genes in medicine: biología molecular y trastornos genéticos humanos 1ª ed. Londres; Nueva York: Chapman & Hall, 1995. NLM ID: [9502404](#). Los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar o evitar una patología en un mamífero causada o mediada por dichas mutaciones sin sentido o sin sentido invertidas mediante la administración a un mamífero que lo necesite de una cantidad eficaz de la presente invención para suprimir la mutación sin sentido o sin sentido invertida implicada en la patología.

15 6. Ejemplos

20 Los espectros de resonancia magnética nuclear se obtuvieron (RMN) en un espectrómetro Bruker Avance 300 o Avance 500, o en algunos casos un espectrómetro GE-Nicolet 300. Los disolventes de reacción comunes fueron de grado de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o grado de American Chemical Society (ACS), y los anhídros tal y como se obtuvieron del fabricante, a menos que se indique otra cosa. "Cromatografía" o "purificado por gel de sílice" se refiere a cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice (EM Merck, Gel de sílice 60, malla 230-400) a menos que se indique otra cosa.

25 Algunas de las abreviaturas usadas en los siguientes detalles experimentales de la síntesis de los ejemplos se definen a continuación:

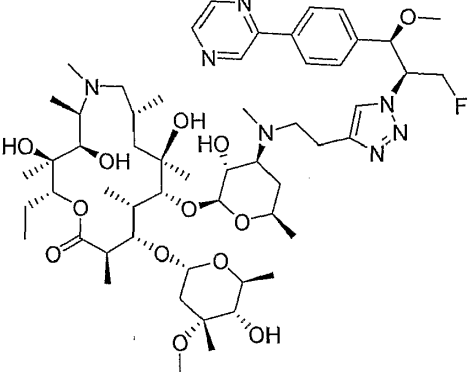
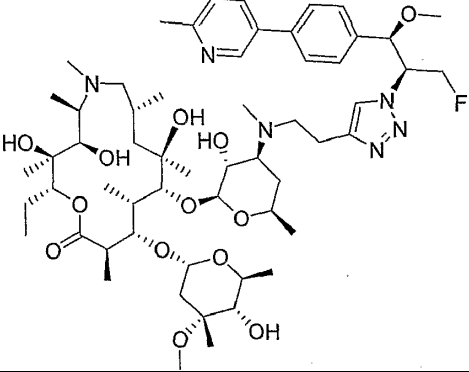
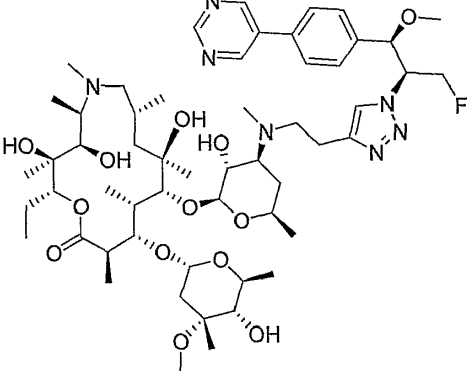
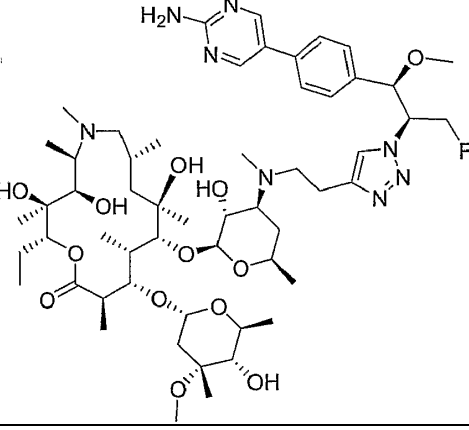
30 Ac = acetilo
hr = hora (s)
min = minuto (s)
mol = mol (s)
mmol = milimol (es)
M = molar
35 μ M = micromolar
g = gramo (s)
 μ g = microgramo (s)
rt = temperatura ambiente
L = litro (s)
40 ml = mililitro (s)
Et₂O = éter dietílico
THF = tetrahidrofurano
DMSO = dimetilsulfóxido
EtOAc = acetato de etilo
Et₃N = trietilamina
45 i-Pr₂NEt = diisopropiletilamina
CH₂Cl₂ = cloruro de metileno
CHCl₃ = cloroformo
CDCl₃ = cloroformo deuterado
CCl₄ = tetracloruro de carbono
50 MeOH = metanol
CD₃OD = metanol deuterado
EtOH = etanol
DMF = dimetilformamida
BOC = t-butoxicarbonilo
55 CBZ = benciloxicarbonilo
TBS = t-butildimetilsililo
TBSCl = cloruro de t-butildimetilsililo
TFA = ácido trifluoroacético
DBU = diazabiciloundeceno
60 TBDPSCl = t-butildifenilclorosilano
Base de Hunig = N,N-diisopropiletilamina
DMAP = 4-dimetilaminopiridina
CuI = yoduro de cobre (I)
65 MsCl = cloruro de metanosulfonilo
NaN₃ = azida de sodio
Na₂SO₄ = sulfato sódico

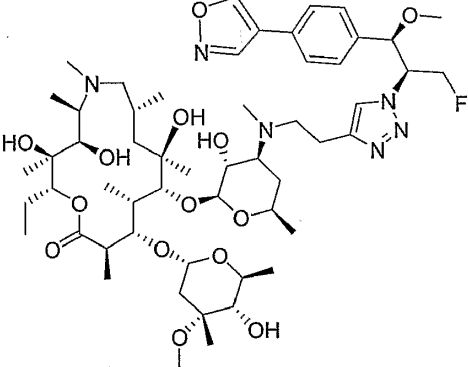
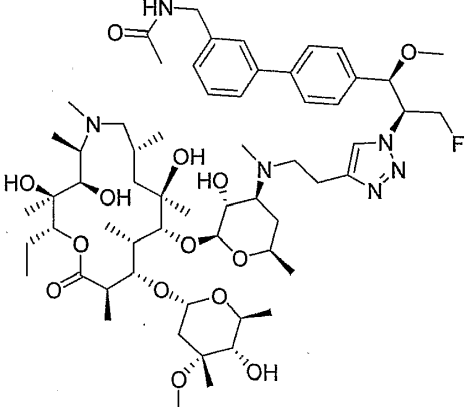
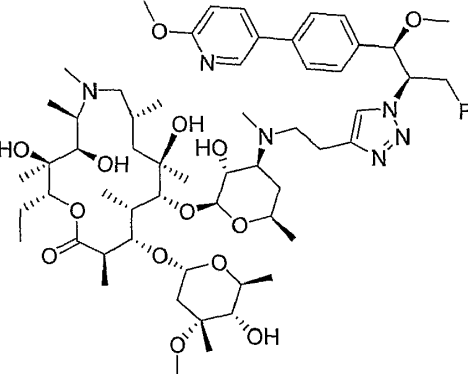
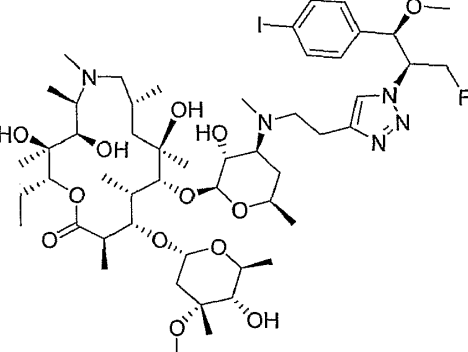
- 5
10
- NaHCO₃= bicarbonato sódico
 - NaOH = hidróxido de sodio
 - MgSO₄= sulfato de magnesio
 - K₂CO₃ = carbonato de potasio
 - KOH = hidróxido de potasio
 - NH₄OH = hidróxido de amonio
 - NH₄Cl = cloruro de amonio
 - SiO₂ = sílice
 - Pd-C = paladio sobre carbono
 - 10 Pd(dppf)Cl₂= dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio (II)

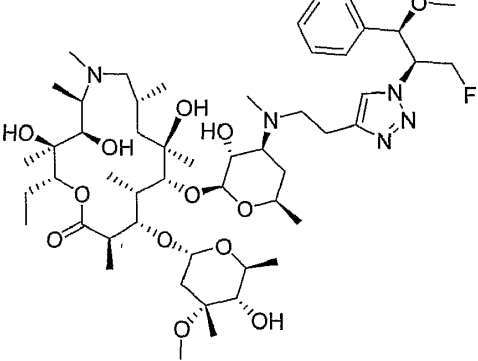
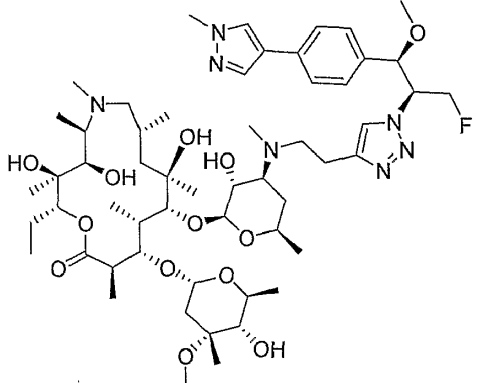
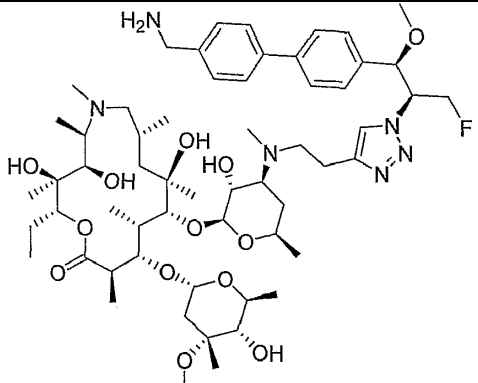
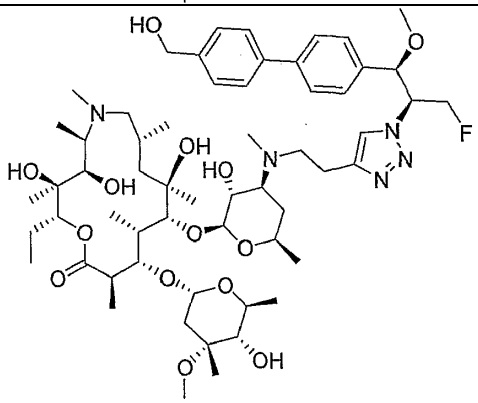
- 15
- Los compuestos ejemplares que se pueden sintetizar de acuerdo con la invención se enumeran en la Tabla 1, Tabla 1A y Tabla 1C. Se muestra un enlace en **negrita** o discontinuo para indicar una estequiometría particular en un centro quiral, mientras que un enlace ondulado indica que el sustituyente puede estar en cualquiera de las dos orientaciones o que el compuesto es una mezcla de los mismos. También debe saberse que, en aras de espacio, las estructuras químicas de algunos compuestos han sido condensadas, por ejemplo, los sustituyentes del grupo metilo y etilo se designan con solo una representación del esqueleto de carbono y los enlaces insaturados en los anillos de triazol no siempre están a la vista.
- 20
- Los compuestos de la presente invención pueden prepararse, formularse y suministrarse como sales, ésteres y profármacos farmacéuticamente aceptables. Por conveniencia, los compuestos se muestran generalmente sin indicar una forma particular de sal, éster o profármaco.

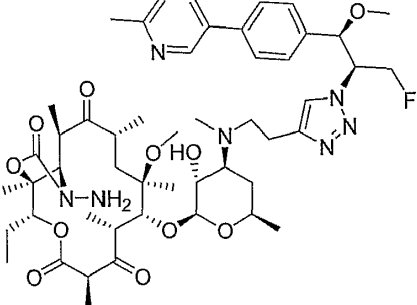
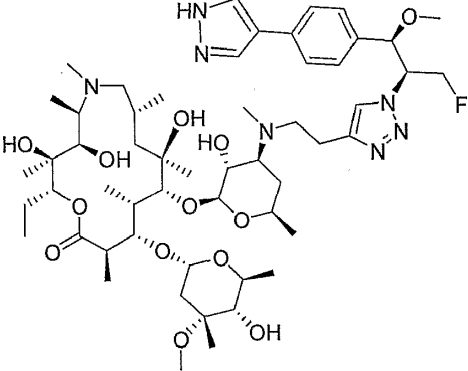
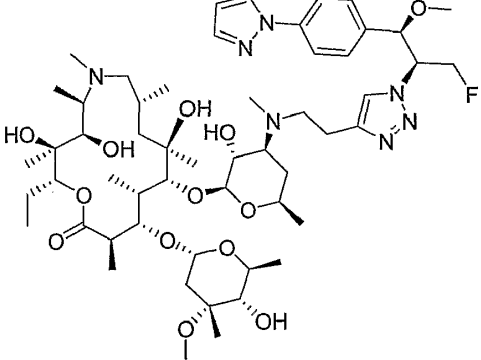
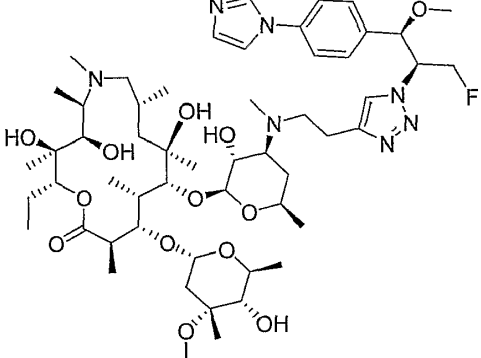
Tabla 1

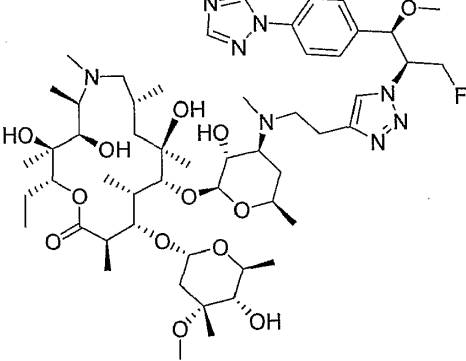
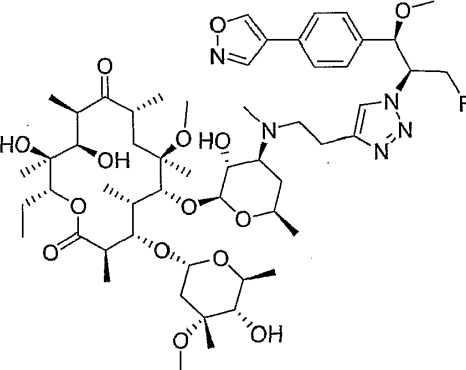
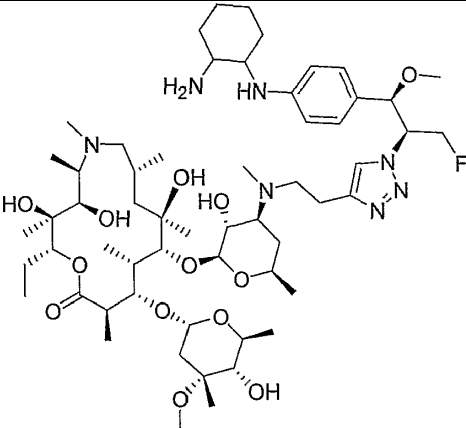
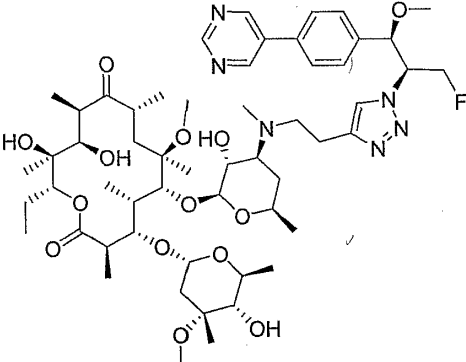
Compuesto n.º	Estructura
101	
102	

Compuesto n.º	Estructura
103	 <p>Chemical structure of compound 103, featuring a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups and a side chain containing a pyridine ring, a benzene ring, and a fluoromethyl group.</p>
104	 <p>Chemical structure of compound 104, identical to compound 103, featuring a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups and a side chain containing a pyridine ring, a benzene ring, and a fluoromethyl group.</p>
105	 <p>Chemical structure of compound 105, identical to compound 103, featuring a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups and a side chain containing a pyridine ring, a benzene ring, and a fluoromethyl group.</p>
106	 <p>Chemical structure of compound 106, identical to compound 103, but with a primary amine group (H₂N) attached to the pyridine ring instead of a methyl group.</p>

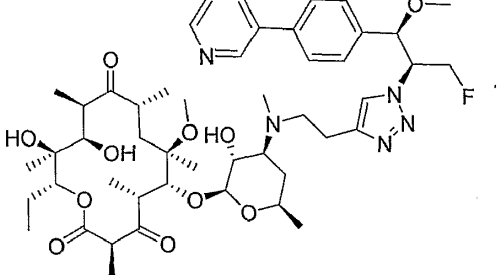
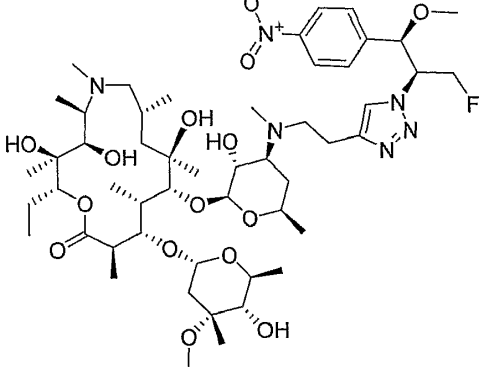
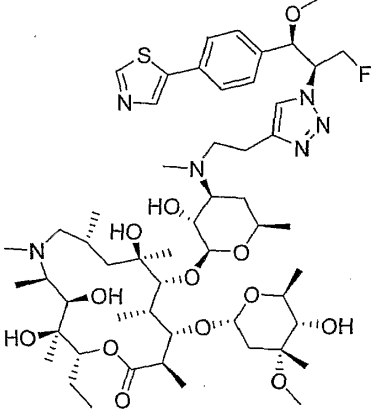
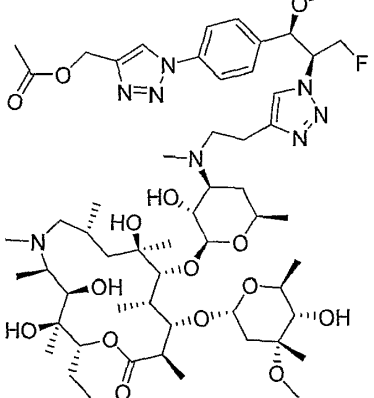
Compuesto n.º	Estructura
107	 <p>Chemical structure of compound 107, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluorinated side chain. The structure includes a piperidine ring fused to a piperazine ring, with various substituents including a 4-(4-methoxyphenyl)isoxazole group and a 1,2,4-triazole ring.</p>
108	 <p>Chemical structure of compound 108, similar to 107 but with an additional acetamido group (-NHCOCH₃) attached to the side chain.</p>
109	 <p>Chemical structure of compound 109, similar to 107 but with a methoxy group (-OCH₃) attached to the side chain.</p>
110	 <p>Chemical structure of compound 110, similar to 107 but with an iodine atom (-I) attached to the side chain.</p>

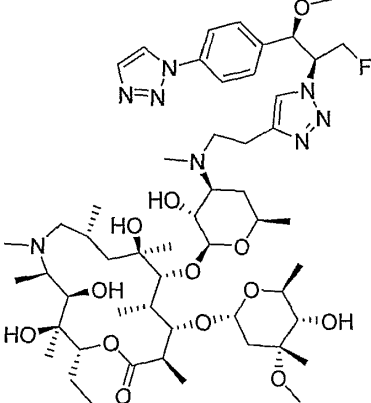
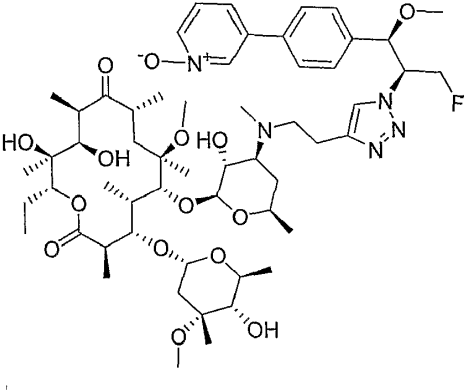
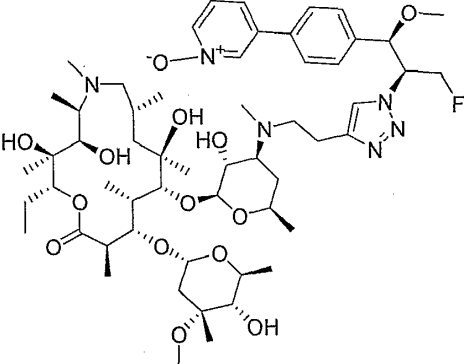
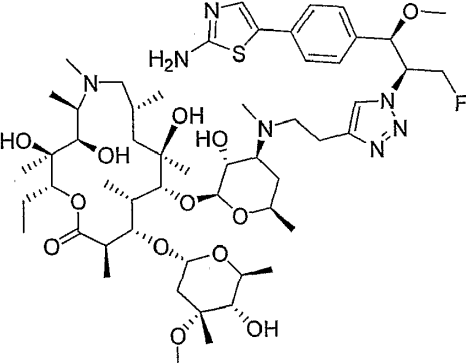
Compuesto n.º	Estructura
111	 <p>Chemical structure of compound 111, featuring a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluoromethyl group. The structure includes a piperidine ring system fused to a bicyclic system, with various substituents including a methoxy group, a fluoromethyl group, and a 1,2,4-triazole ring system.</p>
112	 <p>Chemical structure of compound 112, similar to 111, but with a different substituent on the triazole ring, specifically a 4-(4-methoxyphenyl)imidazole group.</p>
113	 <p>Chemical structure of compound 113, similar to 111, but with a different substituent on the triazole ring, specifically a 4-(4-aminophenyl)phenyl group.</p>
114	 <p>Chemical structure of compound 114, similar to 111, but with a different substituent on the triazole ring, specifically a 4-(4-hydroxyphenyl)phenyl group.</p>

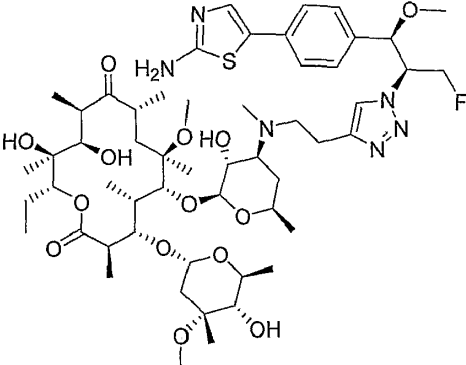
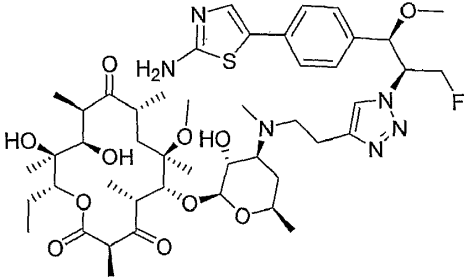
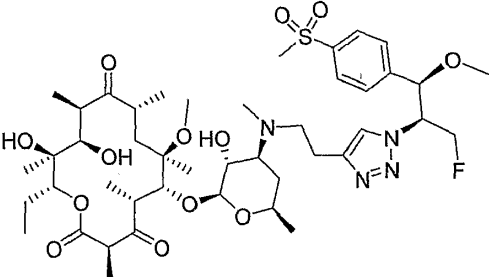
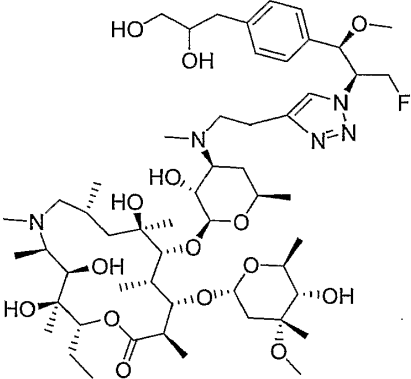
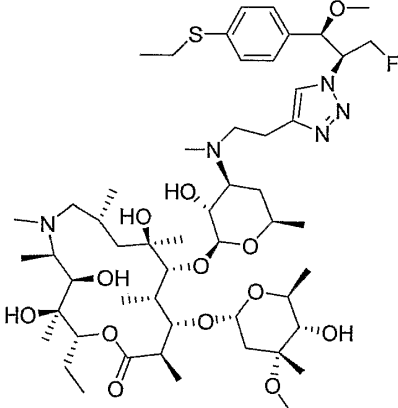
Compuesto n.º	Estructura
115	 <p>Chemical structure of compound 115, a complex molecule featuring a central bicyclic core with a carbonyl group and an N-NH₂ group. It is substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)pyridin-2-yl group, a 2-(2-fluoroethyl)-1H-tetrazol-5-yl group, and a 2,3,6-trimethyl-4-OH-β-D-glucopyranoside moiety.</p>
116	 <p>Chemical structure of compound 116, a complex molecule featuring a central bicyclic core with a carbonyl group and an N-NH₂ group. It is substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)imidazole-2-yl group, a 2-(2-fluoroethyl)-1H-tetrazol-5-yl group, and a 2,3,6-trimethyl-4-OH-β-D-glucopyranoside moiety.</p>
117	 <p>Chemical structure of compound 117, a complex molecule featuring a central bicyclic core with a carbonyl group and an N-NH₂ group. It is substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)imidazole-2-yl group, a 2-(2-fluoroethyl)-1H-tetrazol-5-yl group, and a 2,3,6-trimethyl-4-OH-β-D-glucopyranoside moiety.</p>
118	 <p>Chemical structure of compound 118, a complex molecule featuring a central bicyclic core with a carbonyl group and an N-NH₂ group. It is substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)imidazole-2-yl group, a 2-(2-fluoroethyl)-1H-tetrazol-5-yl group, and a 2,3,6-trimethyl-4-OH-β-D-glucopyranoside moiety.</p>

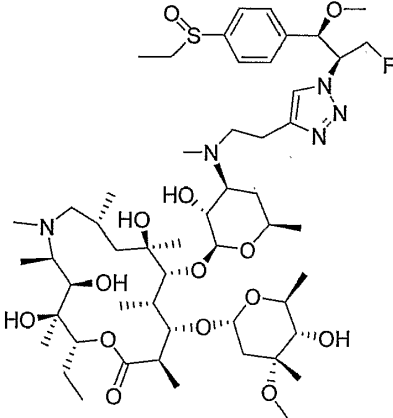
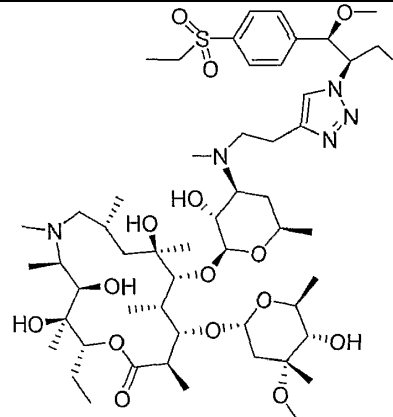
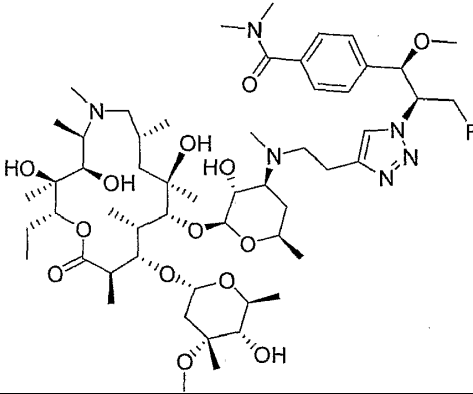
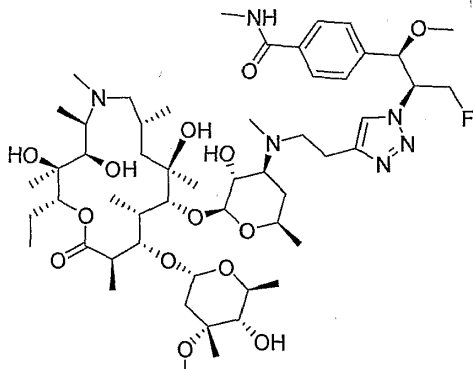
Compuesto n.º	Estructura
119	 <p>Chemical structure of compound 119, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluoromethyl group. The structure includes a piperazine ring system, a pyrazole ring, and a benzimidazole ring system. The molecule is highly substituted with various functional groups and stereocenters.</p>
120	 <p>Chemical structure of compound 120, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluoromethyl group. The structure includes a piperazine ring system, a pyrazole ring, and a benzimidazole ring system. The molecule is highly substituted with various functional groups and stereocenters.</p>
121	 <p>Chemical structure of compound 121, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluoromethyl group. The structure includes a piperazine ring system, a pyrazole ring, and a benzimidazole ring system. The molecule is highly substituted with various functional groups and stereocenters.</p>
122	 <p>Chemical structure of compound 122, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluoromethyl group. The structure includes a piperazine ring system, a pyrazole ring, and a benzimidazole ring system. The molecule is highly substituted with various functional groups and stereocenters.</p>

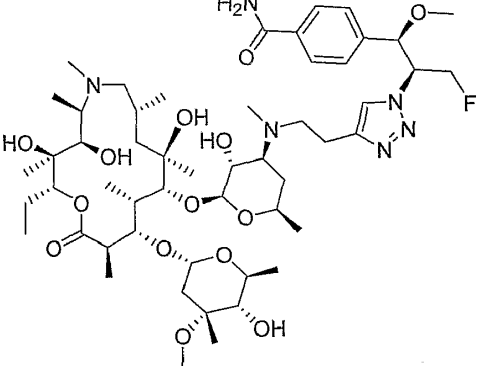
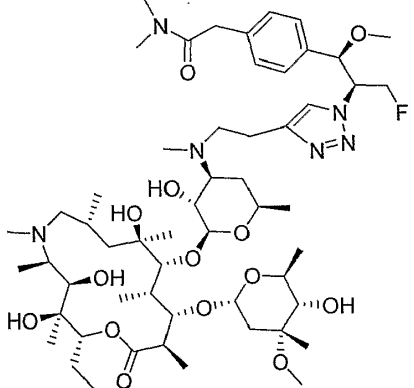
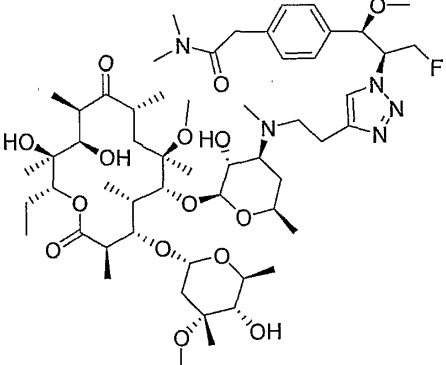
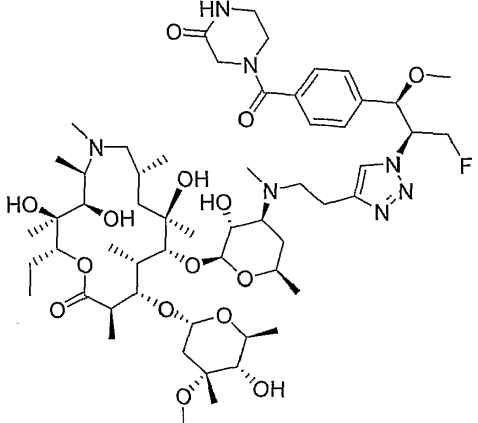
Compuesto n.º	Estructura
123	
124	
125	
126	
127	

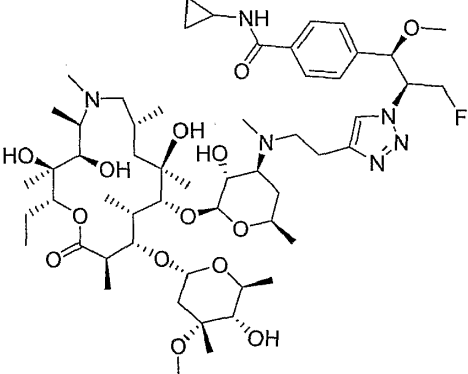
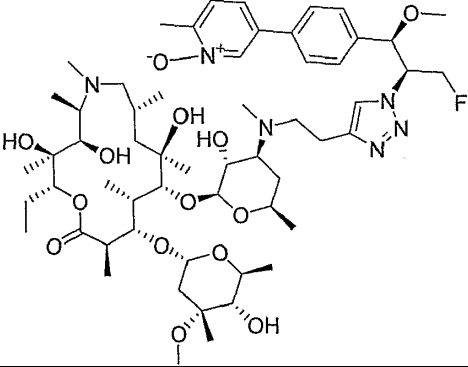
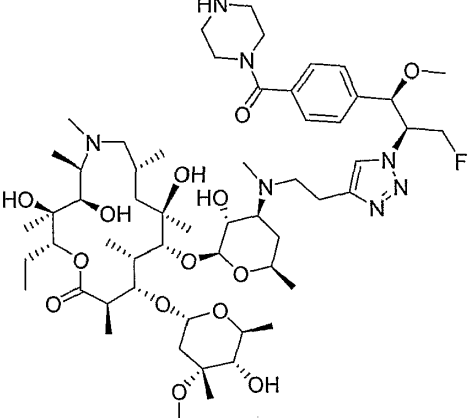
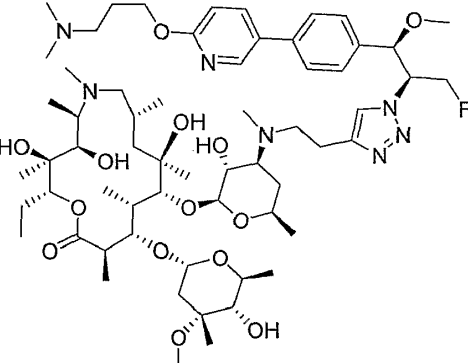
Compuesto n.º	Estructura
128	 <p>Chemical structure of compound 128, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluoromethyl group. It is substituted with a pyridine ring and a benzene ring, and includes a methoxy group and a fluoromethyl group.</p>
129	 <p>Chemical structure of compound 129, similar to 128, but with a nitro group (NO₂) attached to the benzene ring.</p>
130	 <p>Chemical structure of compound 130, similar to 128, but with a thiophene ring attached to the benzene ring.</p>
131	 <p>Chemical structure of compound 131, similar to 128, but with a diazole ring attached to the benzene ring.</p>

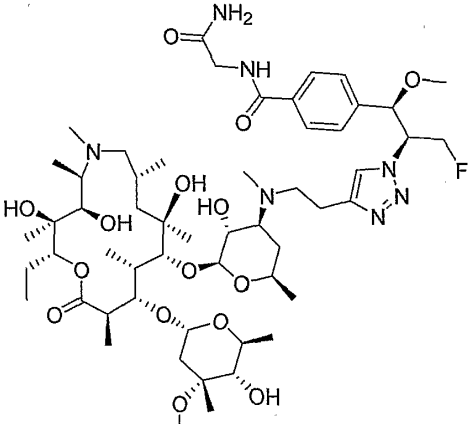
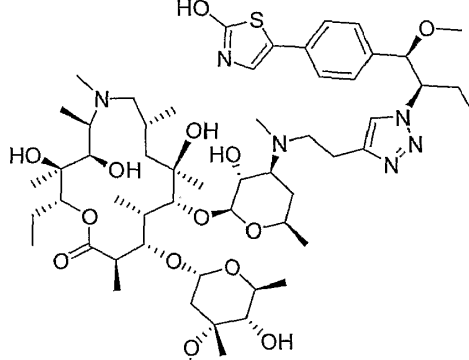
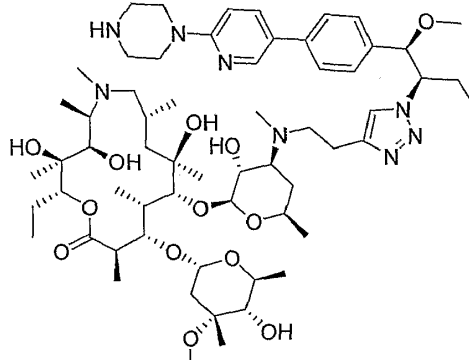
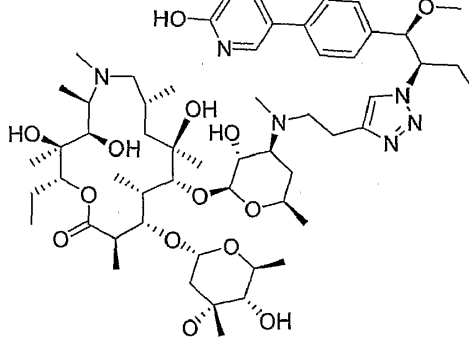
Compuesto n.º	Estructura
132	
133	
134	
135	

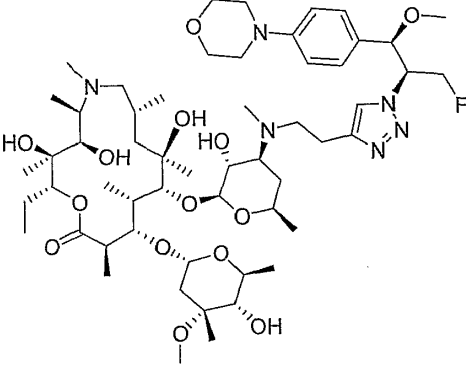
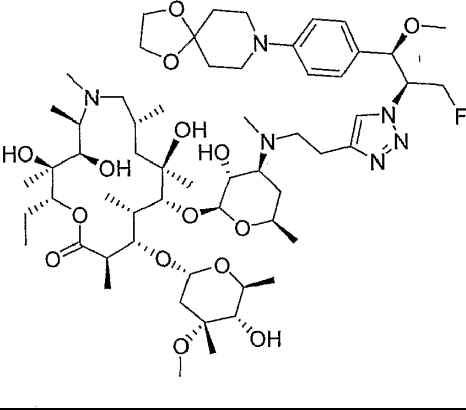
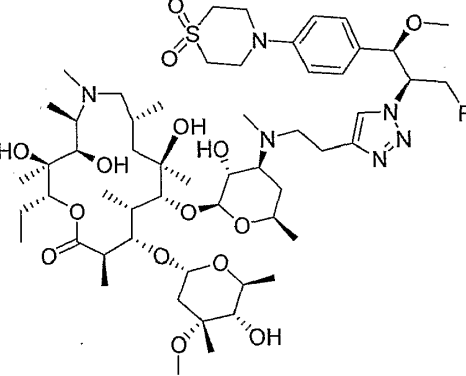
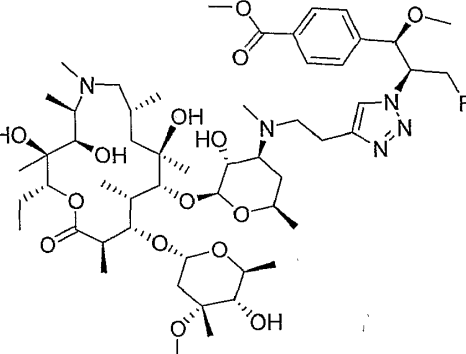
Compuesto n.º	Estructura
136	
137	
138	
139	
140	

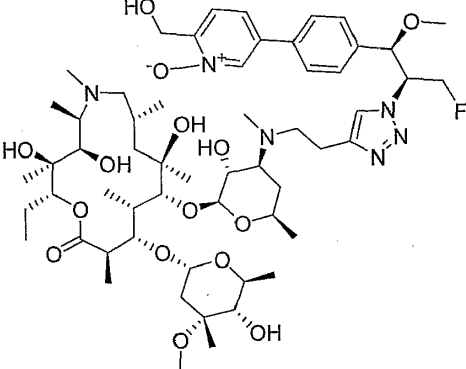
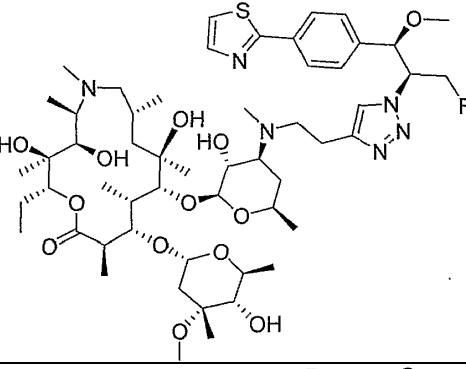
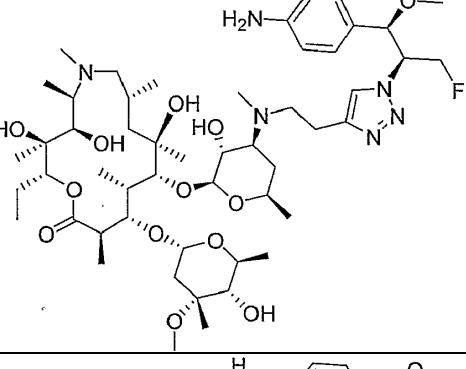
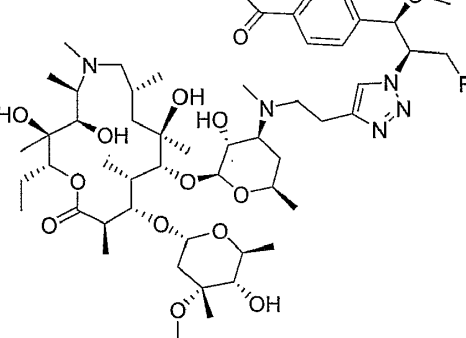
Compuesto n.º	Estructura
141	
142	
143	
144	

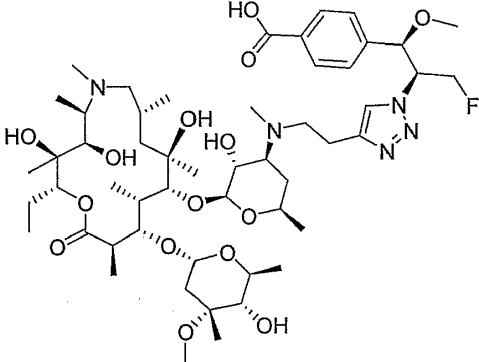
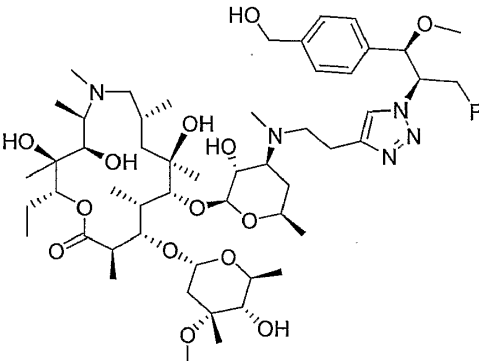
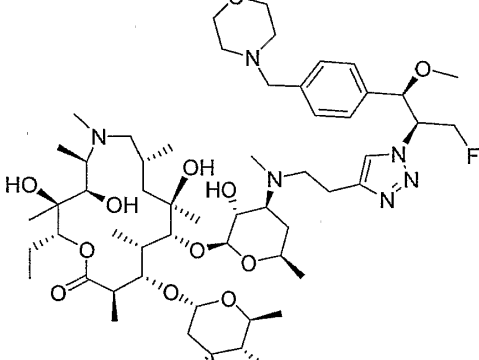
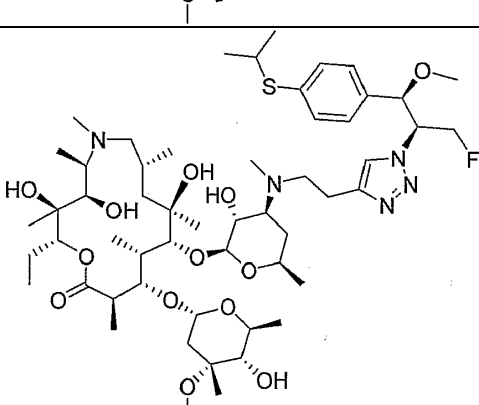
Compuesto n.º	Estructura
145	 <p>Chemical structure of compound 145, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluorinated side chain. The structure includes a piperidine ring, a pyrazole ring, and a benzene ring with a fluorine atom and a methyl group. A side chain contains a carbonyl group and a methyl group.</p>
146	 <p>Chemical structure of compound 146, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluorinated side chain. The structure includes a piperidine ring, a pyrazole ring, and a benzene ring with a fluorine atom and a methyl group. A side chain contains a carbonyl group and a methyl group.</p>
147	 <p>Chemical structure of compound 147, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluorinated side chain. The structure includes a piperidine ring, a pyrazole ring, and a benzene ring with a fluorine atom and a methyl group. A side chain contains a carbonyl group and a methyl group.</p>
148	 <p>Chemical structure of compound 148, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluorinated side chain. The structure includes a piperidine ring, a pyrazole ring, and a benzene ring with a fluorine atom and a methyl group. A side chain contains a carbonyl group and a methyl group.</p>

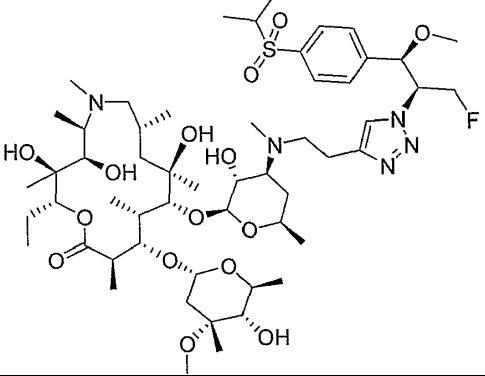
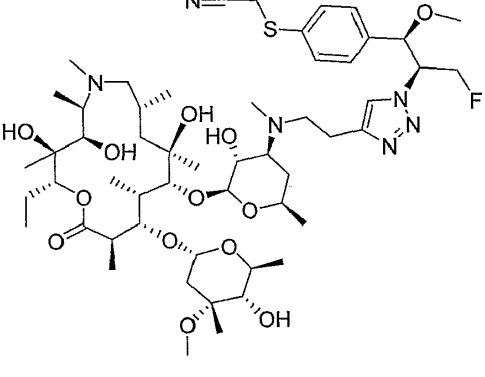
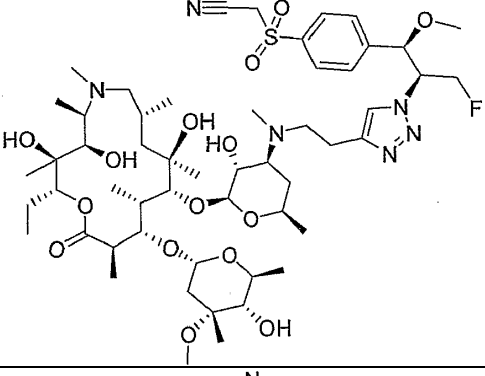
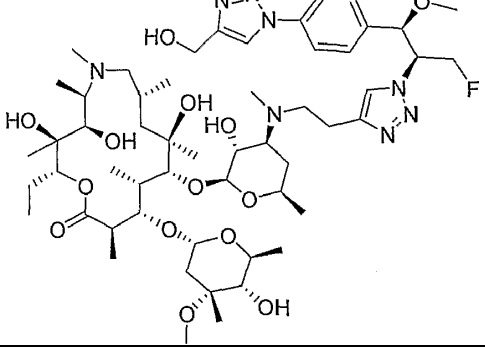
Compuesto n.º	Estructura
149	 <p>Chemical structure of compound 149, featuring a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups, a piperazine ring, and a fluorinated side chain. The structure is highly substituted and includes a benzene ring with a cyclopropylamino group.</p>
150	 <p>Chemical structure of compound 150, similar to 149 but with a different side chain attachment point on the benzene ring, featuring a quaternary nitrogen atom.</p>
151	 <p>Chemical structure of compound 151, similar to 149 but with a different side chain attachment point on the benzene ring, featuring a secondary amine group.</p>
152	 <p>Chemical structure of compound 152, similar to 149 but with a different side chain attachment point on the benzene ring, featuring a different nitrogen-containing group.</p>

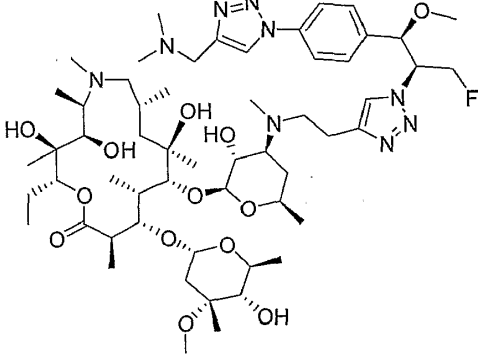
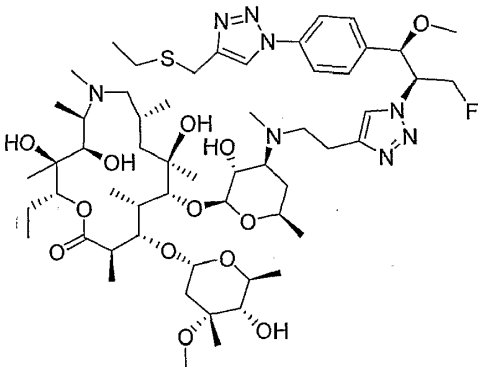
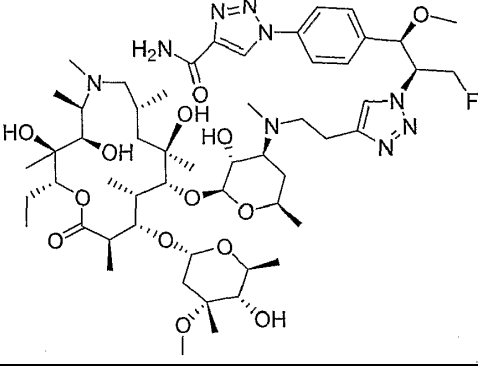
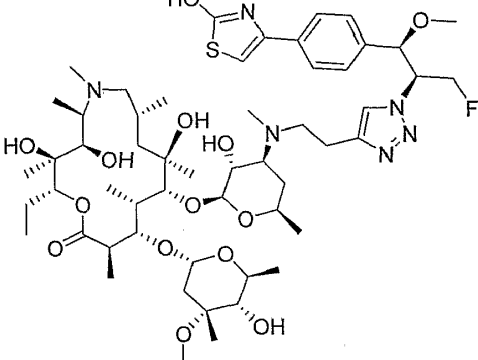
Compuesto n.º	Estructura
153	
154	
155	
156	

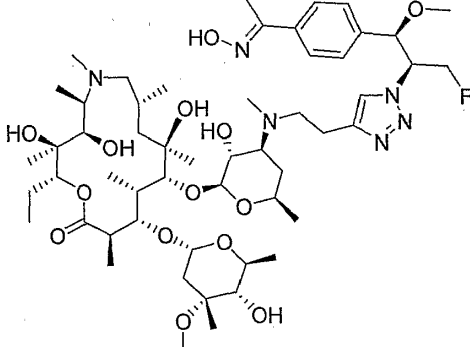
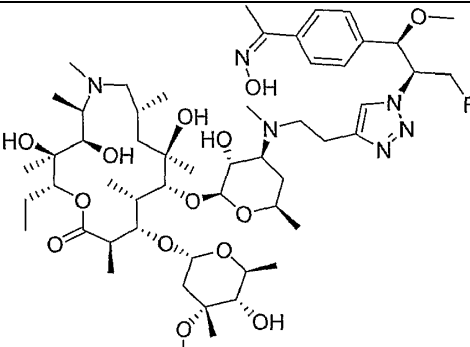
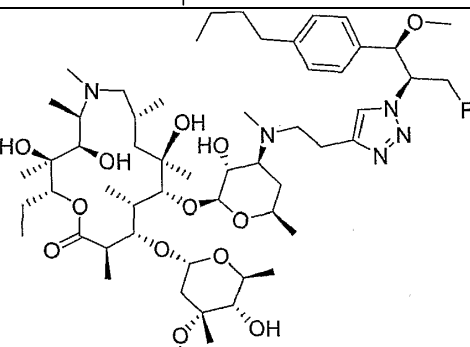
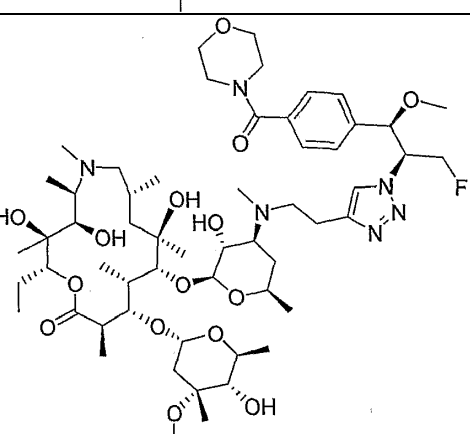
Compuesto n.º	Estructura
157	
158	
159	
160	

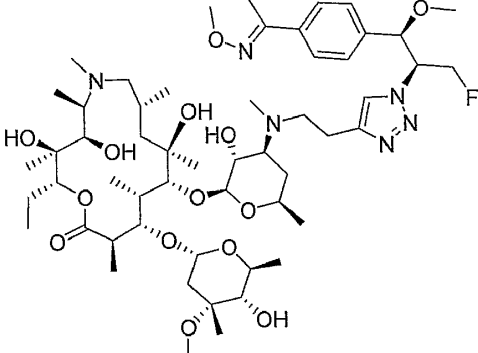
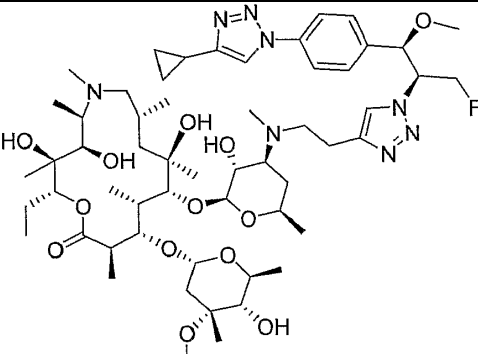
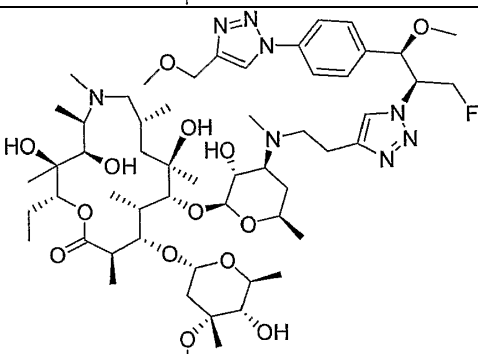
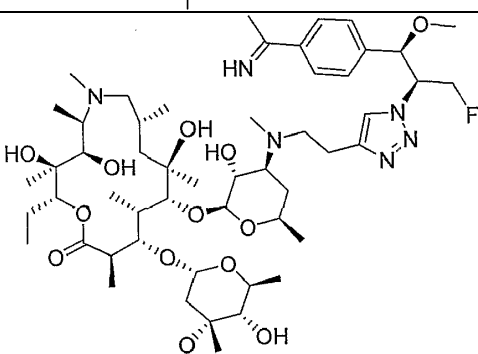
Compuesto n.º	Estructura
161	
162	
163	
164	

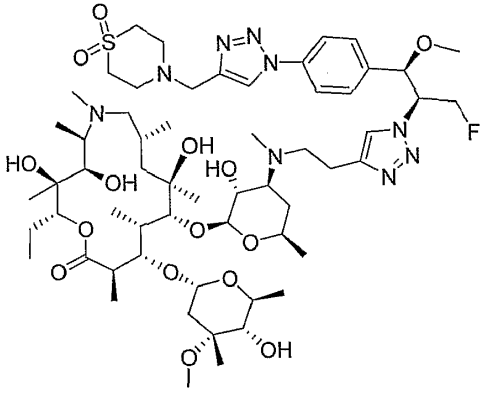
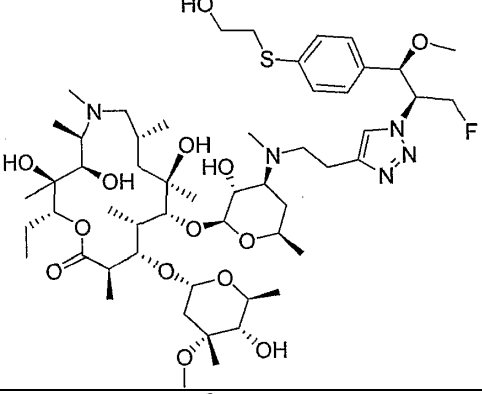
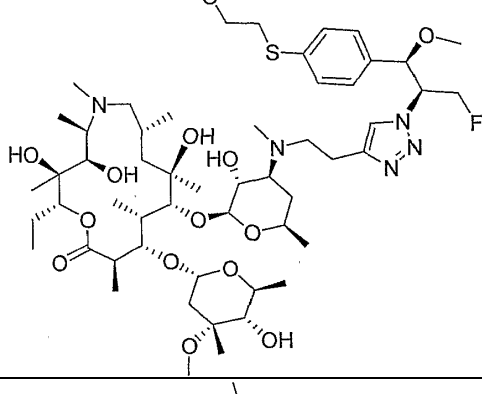
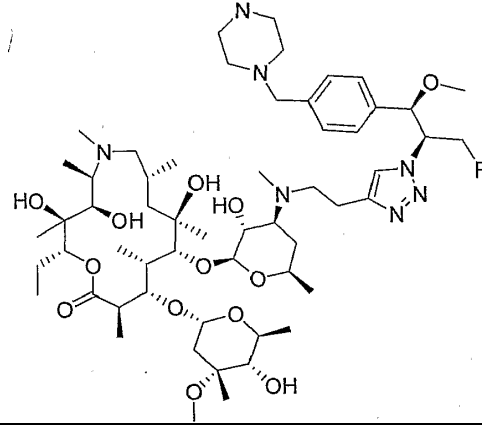
Compuesto n.º	Estructura
165	 <p>Chemical structure of compound 165, featuring a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups, a piperazine ring, and a fluoromethyl group. The structure is substituted with a 4-(4-hydroxyphenyl)-2-methoxy-1-(2-fluoroethyl)butan-1-yl group.</p>
166	 <p>Chemical structure of compound 166, featuring a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups, a piperazine ring, and a fluoromethyl group. The structure is substituted with a 4-(4-hydroxybenzyl)-2-methoxy-1-(2-fluoroethyl)butan-1-yl group.</p>
167	 <p>Chemical structure of compound 167, featuring a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups, a piperazine ring, and a fluoromethyl group. The structure is substituted with a 4-(4-(2-morpholinoethyl)phenyl)-2-methoxy-1-(2-fluoroethyl)butan-1-yl group.</p>
168	 <p>Chemical structure of compound 168, featuring a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups, a piperazine ring, and a fluoromethyl group. The structure is substituted with a 4-(4-(isopropylsulfanyl)phenyl)-2-methoxy-1-(2-fluoroethyl)butan-1-yl group.</p>

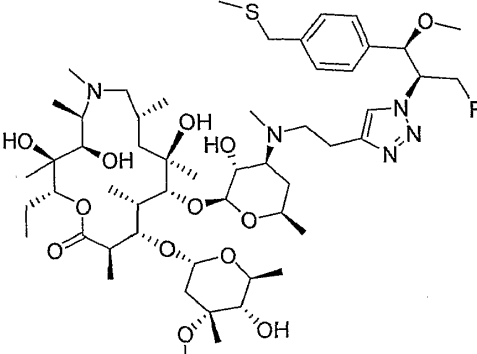
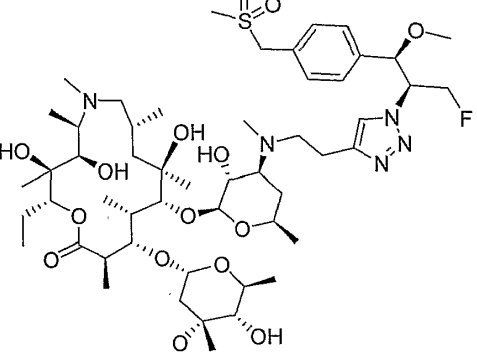
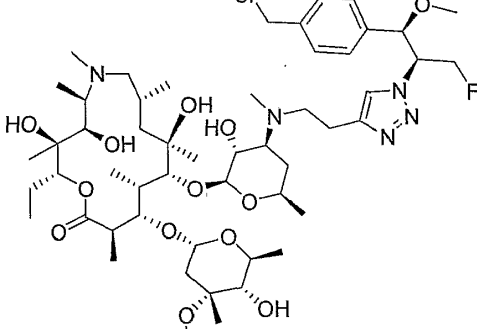
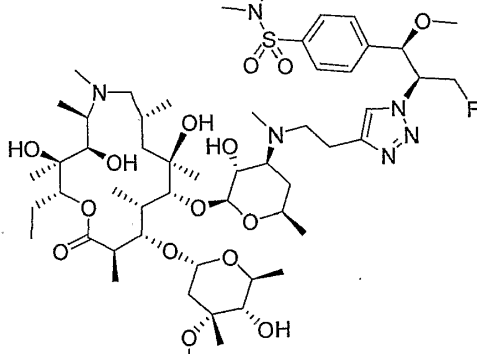
Compuesto n.º	Estructura
169	 <p>Chemical structure of compound 169, featuring a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups, a piperidine ring, and a tetrahydrofuran ring. It is substituted with a 1,2,4-triazole ring, a 4-(4-methoxyphenyl)butyl chain, and a 2-(4-methylphenyl)ethyl chain. A methylsulfonyl group is attached to the 4-methoxyphenyl ring.</p>
170	 <p>Chemical structure of compound 170, similar to 169, but with a cyanoethylsulfanyl group (-S-CH₂-CH₂-CN) attached to the 4-methoxyphenyl ring instead of the methylsulfonyl group.</p>
171	 <p>Chemical structure of compound 171, similar to 169, but with a cyanoethylsulfonamide group (-SO₂-CH₂-CH₂-CN) attached to the 4-methoxyphenyl ring instead of the methylsulfonyl group.</p>
172	 <p>Chemical structure of compound 172, similar to 169, but with a 4-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazole-5-ylmethyl group attached to the 4-methoxyphenyl ring instead of the methylsulfonyl group.</p>

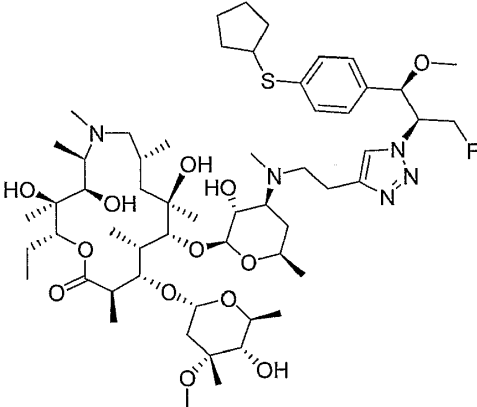
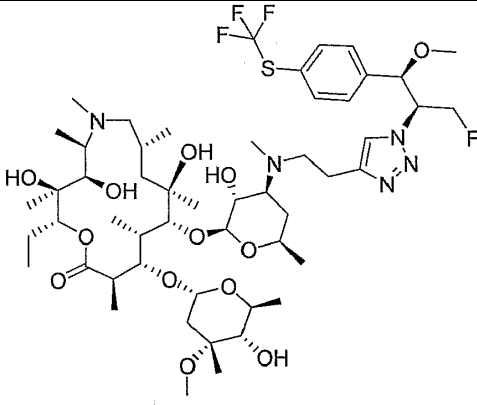
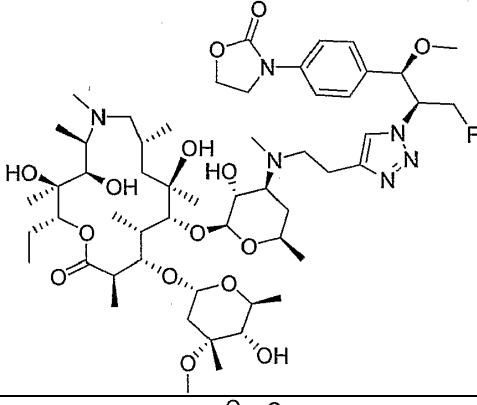
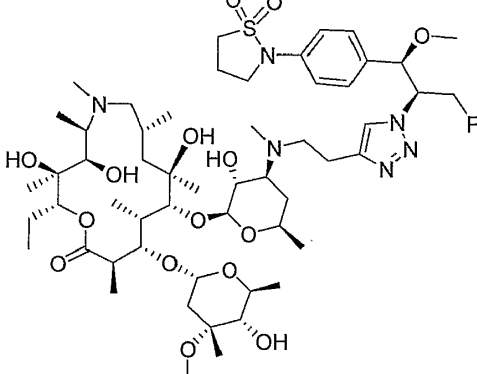
Compuesto n.º	Estructura
173	 <p>Chemical structure of compound 173, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluoromethyl group. It is substituted with a 1,2,4-triazole ring system, a 1,3,4-oxadiazole ring system, and a 1,2,4-triazole ring system, all connected via various linkers including a methoxy group and a fluoromethyl group.</p>
174	 <p>Chemical structure of compound 174, similar to 173, but with a different substitution pattern on the triazole rings, including a methoxy group and a fluoromethyl group.</p>
175	 <p>Chemical structure of compound 175, similar to 173, but with a different substitution pattern on the triazole rings, including a methoxy group and a fluoromethyl group.</p>
176	 <p>Chemical structure of compound 176, similar to 173, but with a different substitution pattern on the triazole rings, including a methoxy group and a fluoromethyl group.</p>

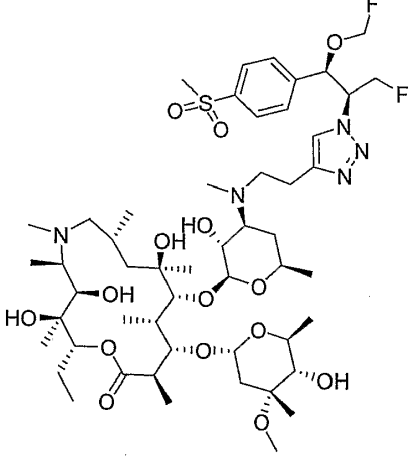
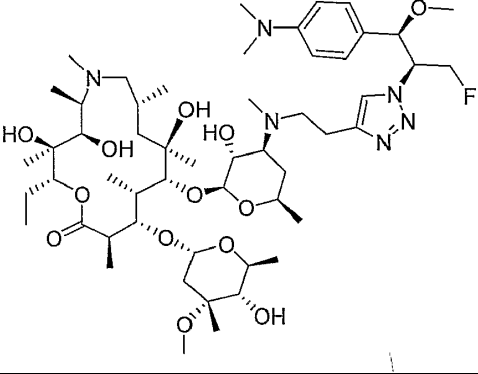
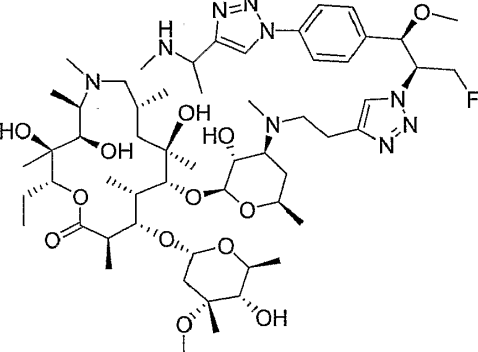
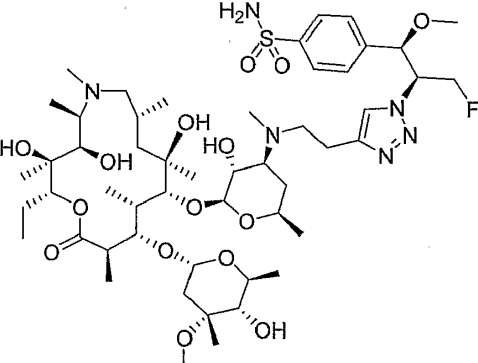
Compuesto n.º	Estructura
177	
178	
179	
180	

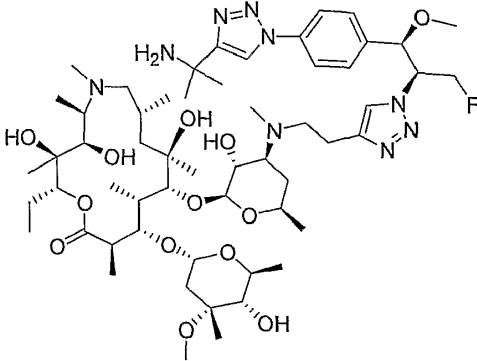
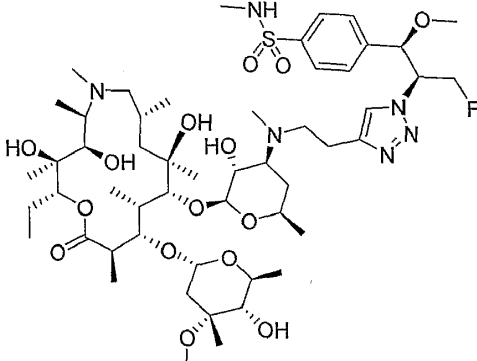
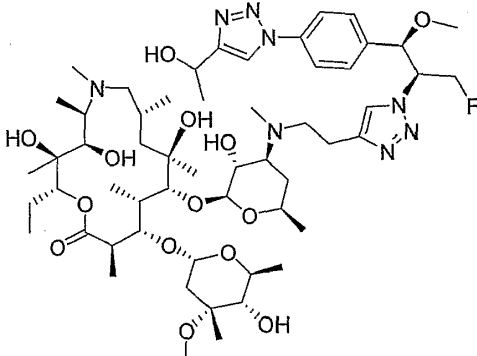
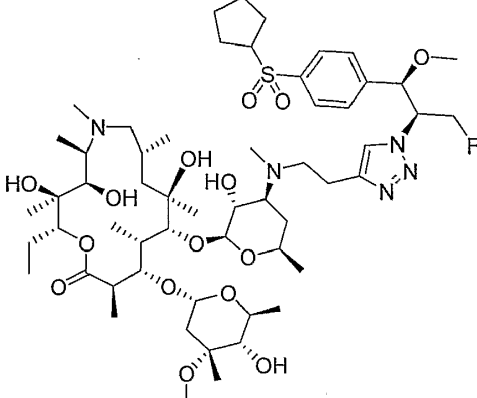
Compuesto n.º	Estructura
181	 <p>Chemical structure of compound 181, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluoromethyl group. It is substituted with a 1,2,4-triazole ring system, a 1,3,4-oxadiazole ring system, and a 4-methoxyphenyl group.</p>
182	 <p>Chemical structure of compound 182, similar to 181, but with a cyclopropyl group attached to the 1,2,4-triazole ring.</p>
183	 <p>Chemical structure of compound 183, similar to 181, but with a methoxy group attached to the 1,2,4-triazole ring.</p>
184	 <p>Chemical structure of compound 184, similar to 181, but with an imino group (=NH) attached to the 4-methoxyphenyl ring.</p>

Compuesto n.º	Estructura
185	 <p>Chemical structure of compound 185, featuring a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups, a sulfonamide group, and a fluorinated side chain.</p>
186	 <p>Chemical structure of compound 186, similar to 185 but with a different side chain configuration, including a hydroxyl group and a sulfur atom.</p>
187	 <p>Chemical structure of compound 187, similar to 185 but with a different side chain configuration, including a hydroxyl group and a sulfur atom.</p>
188	 <p>Chemical structure of compound 188, similar to 185 but with a different side chain configuration, including a hydroxyl group and a sulfur atom.</p>

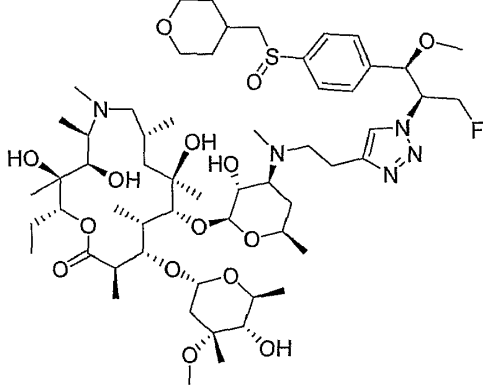
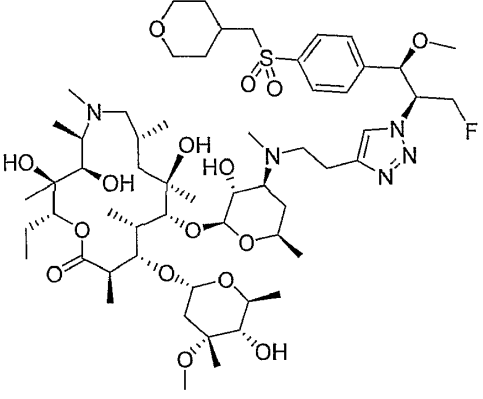
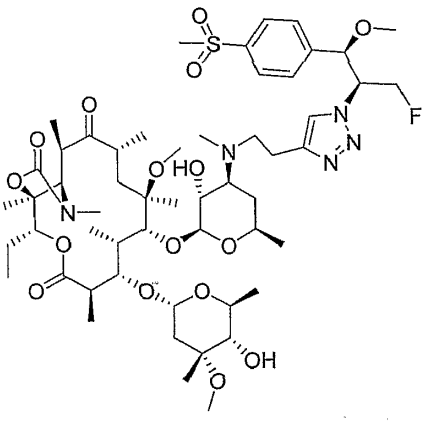
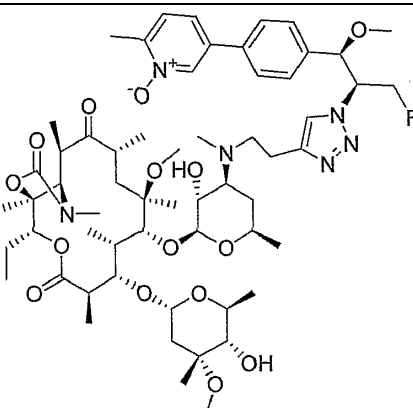
Compuesto n.º	Estructura
189	 <p>Chemical structure of compound 189, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluorinated side chain. The structure includes a piperidine ring fused to a cyclohexane ring, with a methyl group on the piperidine nitrogen. A side chain contains a fluoromethyl group, a methoxy group, and a benzyl group with a methylsulfanyl substituent. The bicyclic core is further substituted with a methyl group and a hydroxyl group.</p>
190	 <p>Chemical structure of compound 190, similar to 189 but with a methylsulfonyl group instead of a methylsulfanyl group on the benzyl side chain.</p>
191	 <p>Chemical structure of compound 191, similar to 189 but with a chloromethyl group instead of a methylsulfanyl group on the benzyl side chain.</p>
192	 <p>Chemical structure of compound 192, similar to 189 but with a methylsulfonyl group instead of a methylsulfanyl group on the benzyl side chain.</p>

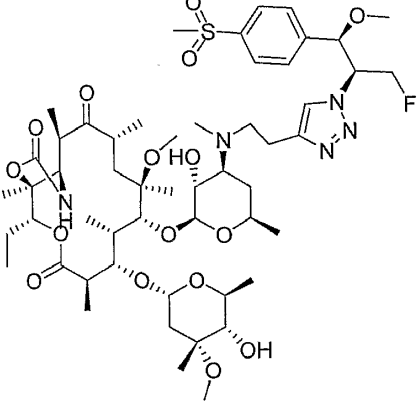
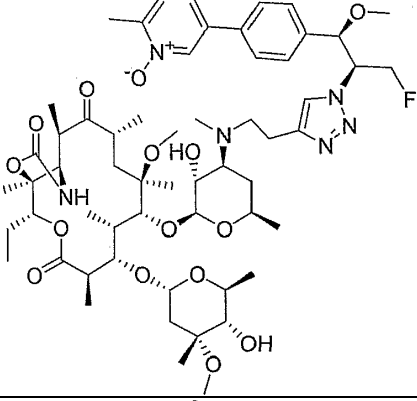
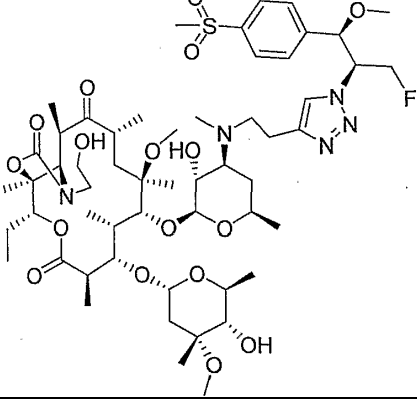
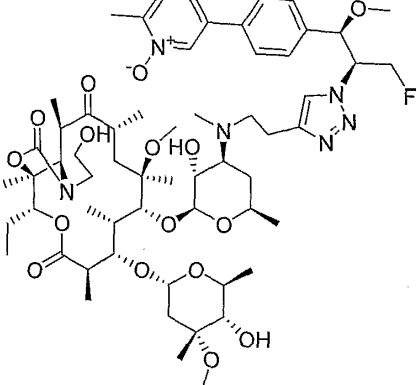
Compuesto n.º	Estructura
193	 <p>Chemical structure of compound 193, featuring a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups and a side chain containing a thiazole ring, a fluoromethyl group, and a 4-(cyclopentylsulfanyl)phenyl group.</p>
194	 <p>Chemical structure of compound 194, similar to 193, but with a difluoromethyl group attached to the phenyl ring of the side chain.</p>
195	 <p>Chemical structure of compound 195, similar to 193, but with a morpholine ring attached to the phenyl ring of the side chain.</p>
196	 <p>Chemical structure of compound 196, similar to 193, but with a sulfonamide group attached to the phenyl ring of the side chain.</p>

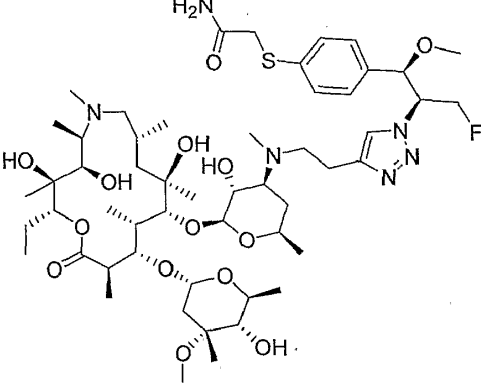
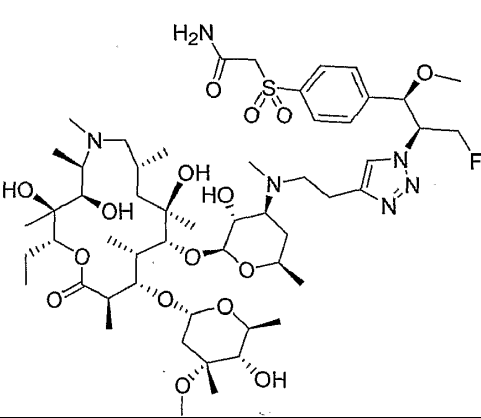
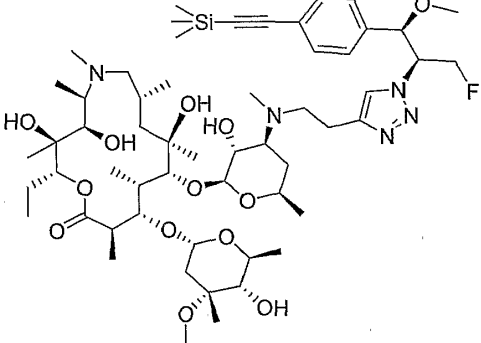
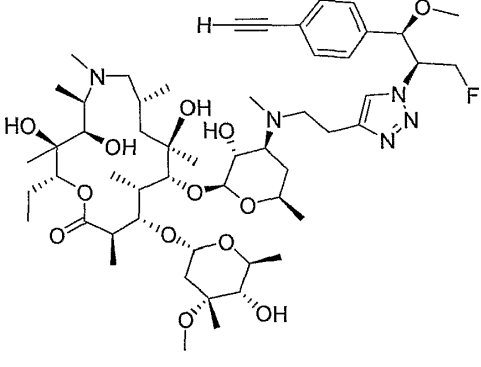
Compuesto n.º	Estructura
197	 <p>Chemical structure of compound 197, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a carbonyl group. It is substituted with a 1,2,4-triazole ring, a piperidine ring, and a 4-(methanesulfonyl)phenyl group. A fluoromethyl group is attached to the triazole ring.</p>
198	 <p>Chemical structure of compound 198, similar to 197 but with a different substitution pattern on the piperidine ring and the triazole ring.</p>
199	 <p>Chemical structure of compound 199, similar to 197 but with a different substitution pattern on the piperidine ring and the triazole ring.</p>
200	 <p>Chemical structure of compound 200, similar to 197 but with a different substitution pattern on the piperidine ring and the triazole ring.</p>

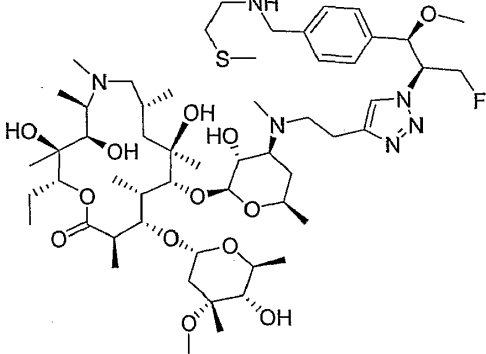
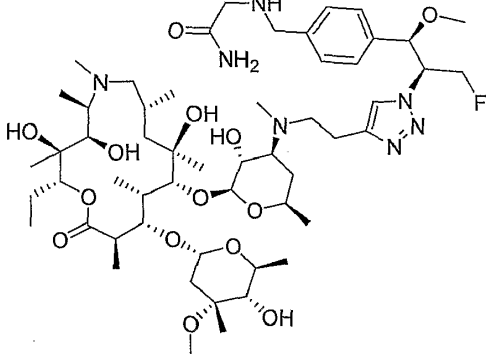
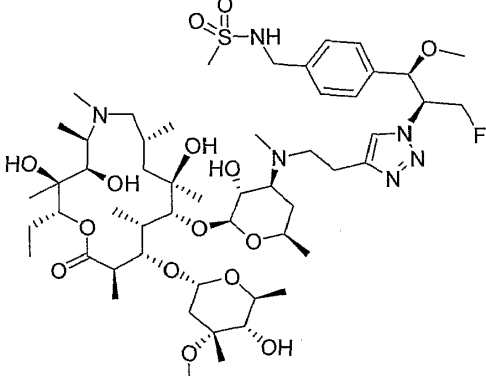
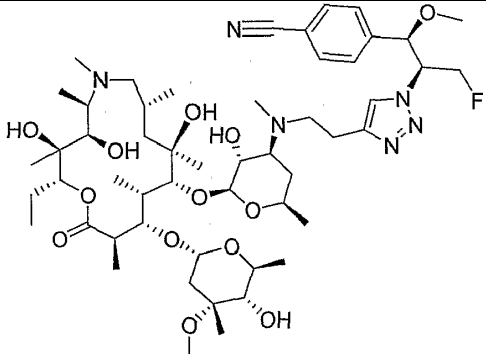
Compuesto n.º	Estructura
201	
202	
203	
204	

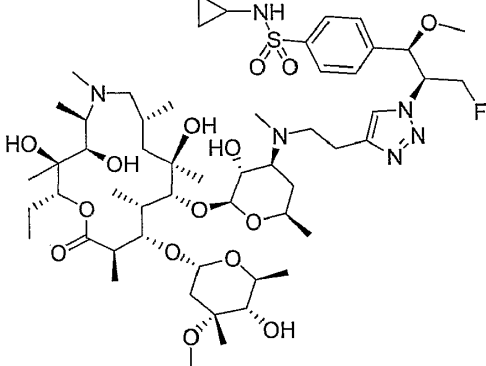
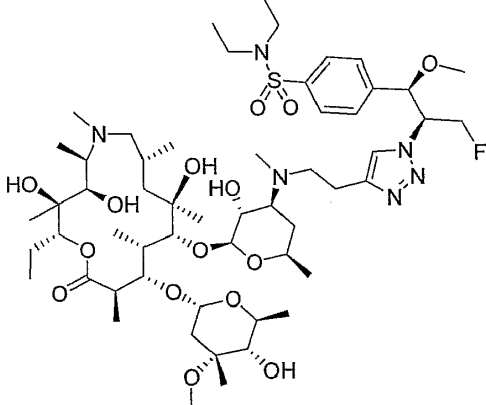
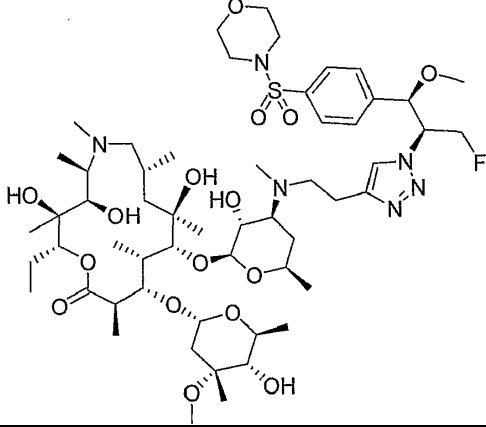
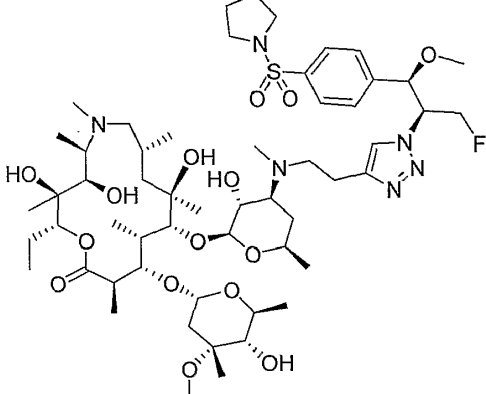
Compuesto n.º	Estructura
205	
206	
207	
208	

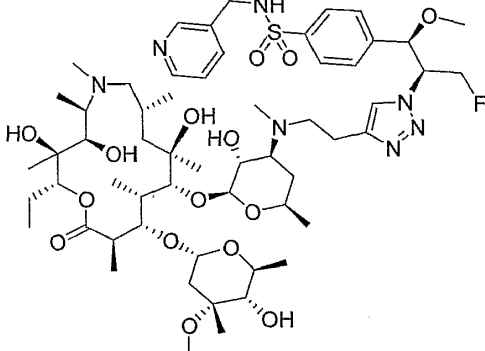
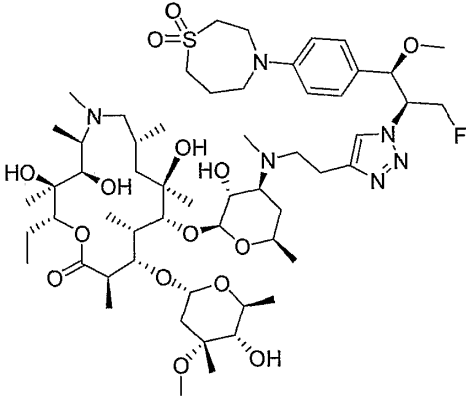
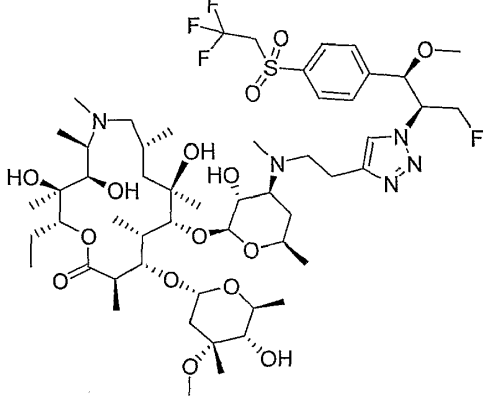
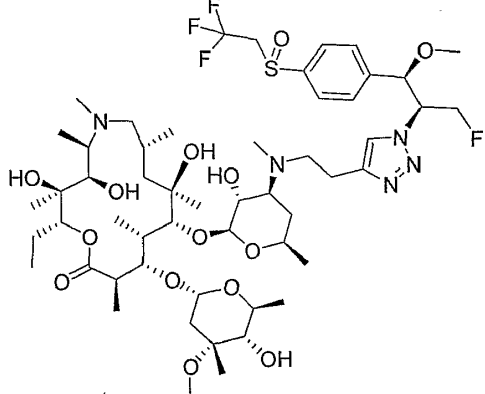
Compuesto n.º	Estructura
209	
210	
211	
212	

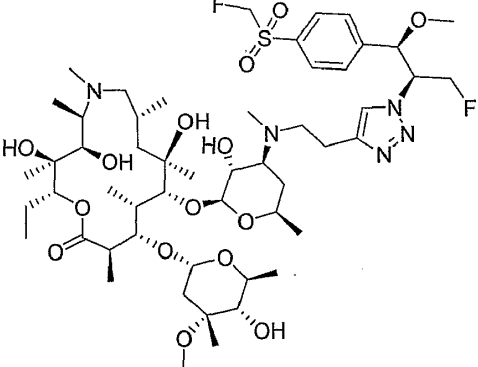
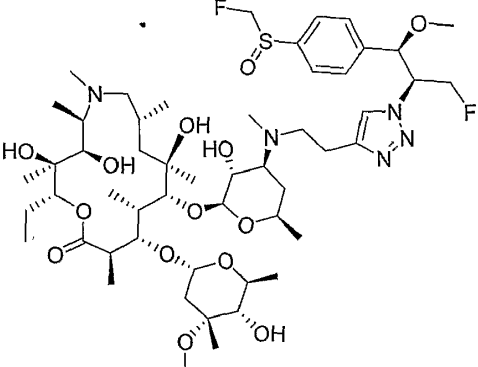
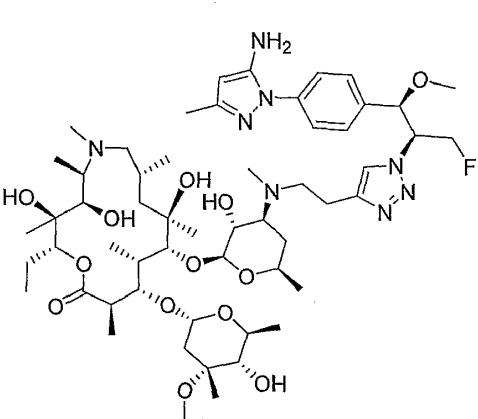
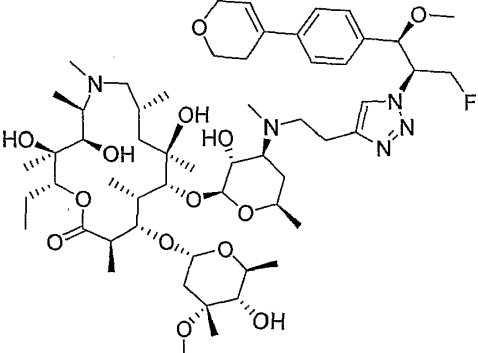
Compuesto n.º	Estructura
213	 <p>Chemical structure of compound 213, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluoromethyl group. The structure includes a pyridine ring substituted with a methoxy group and a fluoromethyl group, and a benzene ring substituted with a methoxy group and a fluoromethyl group. The core is further substituted with a methyl group and a hydroxyl group.</p>
214	 <p>Chemical structure of compound 214, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluoromethyl group. The structure includes a pyridine ring substituted with a methoxy group and a fluoromethyl group, and a benzene ring substituted with a methoxy group and a fluoromethyl group. The core is further substituted with a methyl group and a hydroxyl group.</p>
215	 <p>Chemical structure of compound 215, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluoromethyl group. The structure includes a pyridine ring substituted with a methoxy group and a fluoromethyl group, and a benzene ring substituted with a methoxy group and a fluoromethyl group. The core is further substituted with a methyl group and a hydroxyl group.</p>
216	 <p>Chemical structure of compound 216, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluoromethyl group. The structure includes a pyridine ring substituted with a methoxy group and a fluoromethyl group, and a benzene ring substituted with a methoxy group and a fluoromethyl group. The core is further substituted with a methyl group and a hydroxyl group.</p>

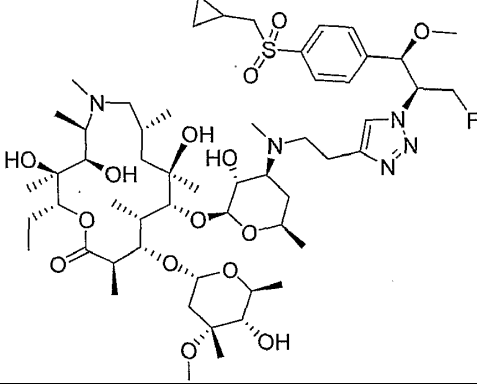
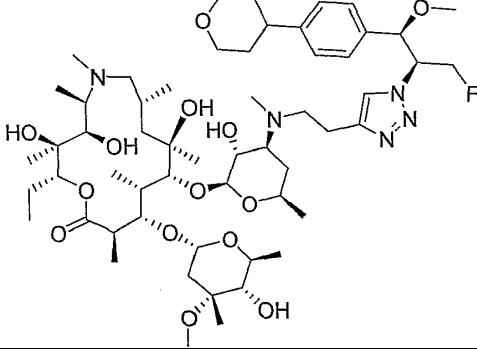
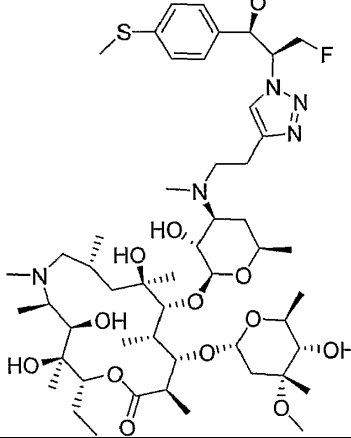
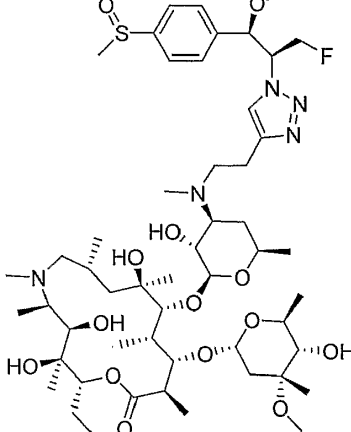
Compuesto n.º	Estructura
217	 <p>Chemical structure of compound 217, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a carbonyl group. It is substituted with a 1,2,4-triazole ring, a fluoromethyl group, and a side chain containing a methoxy group and a thioether linkage to a benzamide moiety.</p>
218	 <p>Chemical structure of compound 218, similar to 217, but with a sulfonamide group (SO₂NH₂) instead of a thioether linkage to the benzamide moiety.</p>
219	 <p>Chemical structure of compound 219, similar to 217, but with a trimethylsilyl group (SiMe₃) instead of a thioether linkage to the benzamide moiety.</p>
220	 <p>Chemical structure of compound 220, similar to 217, but with a terminal hydrogen atom instead of a thioether linkage to the benzamide moiety.</p>

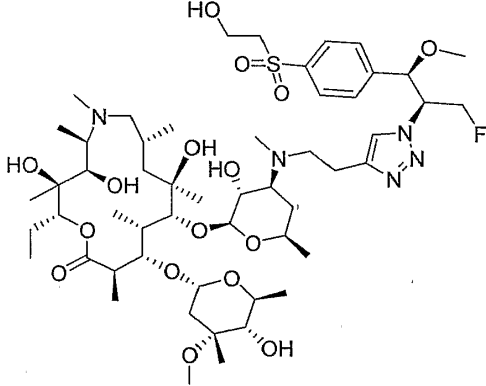
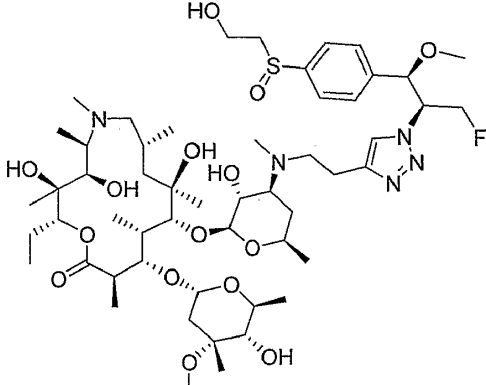
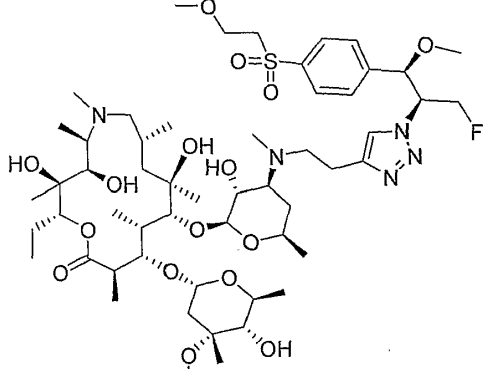
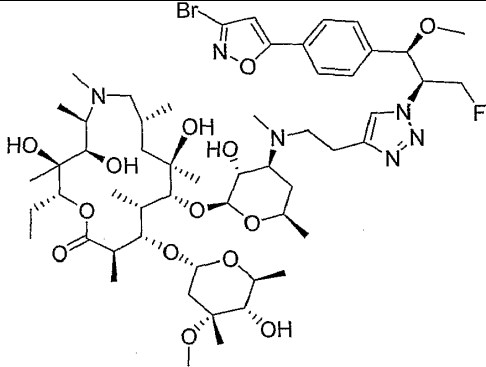
Compuesto n.º	Estructura
221	 <p>Chemical structure of compound 221, featuring a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluoromethyl group. The structure is substituted with a 1-methyl-2-(methylsulfanylmethyl)benzylamino group and a 1,2,4-triazol-5-ylmethyl group.</p>
222	 <p>Chemical structure of compound 222, featuring a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluoromethyl group. The structure is substituted with a 1-methyl-2-(2-aminomethylaminoethyl)benzylamino group and a 1,2,4-triazol-5-ylmethyl group.</p>
223	 <p>Chemical structure of compound 223, featuring a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluoromethyl group. The structure is substituted with a 1-methyl-2-(2-(methylsulfonamido)ethyl)benzylamino group and a 1,2,4-triazol-5-ylmethyl group.</p>
224	 <p>Chemical structure of compound 224, featuring a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluoromethyl group. The structure is substituted with a 1-methyl-2-(4-cyanophenyl)benzylamino group and a 1,2,4-triazol-5-ylmethyl group.</p>

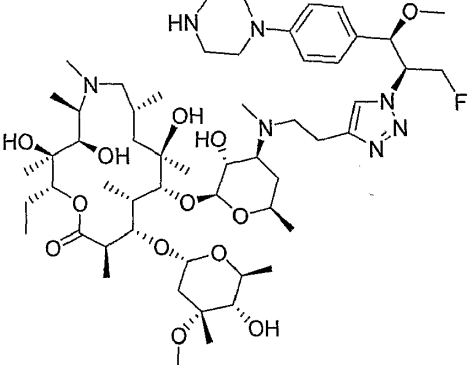
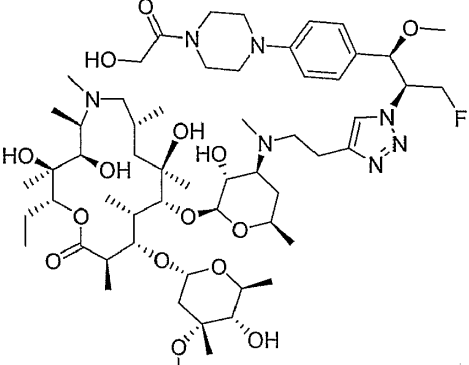
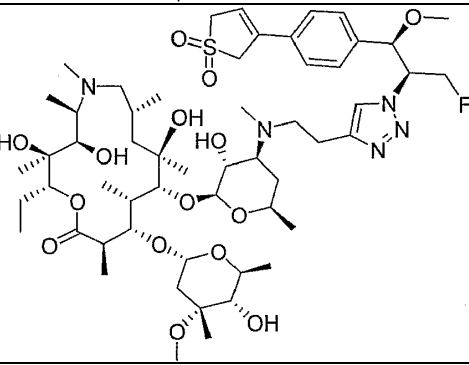
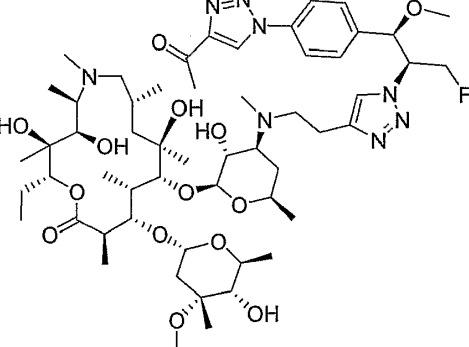
Compuesto n.º	Estructura
225	 <p>Chemical structure of compound 225, featuring a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups and a sulfonamide group attached to a benzene ring. The sulfonamide group is further substituted with a cyclopropyl ring and a methoxy group. A fluoromethyl group is also present on the side chain.</p>
226	 <p>Chemical structure of compound 226, similar to 225, but with a diethylamino group instead of a cyclopropyl ring on the sulfonamide moiety.</p>
227	 <p>Chemical structure of compound 227, similar to 225, but with a morpholine ring instead of a cyclopropyl ring on the sulfonamide moiety.</p>
228	 <p>Chemical structure of compound 228, similar to 225, but with a pyrrolidine ring instead of a cyclopropyl ring on the sulfonamide moiety.</p>

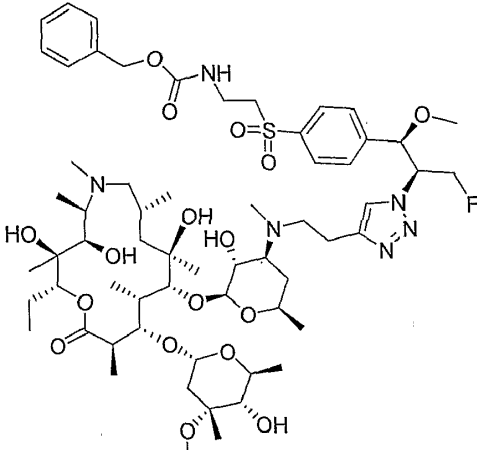
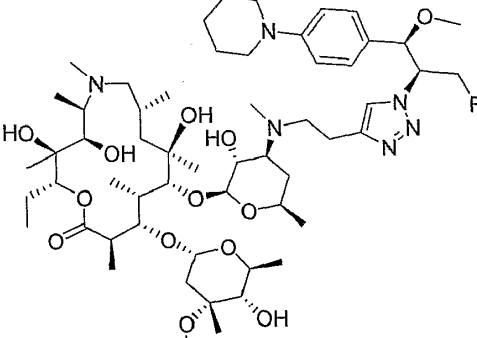
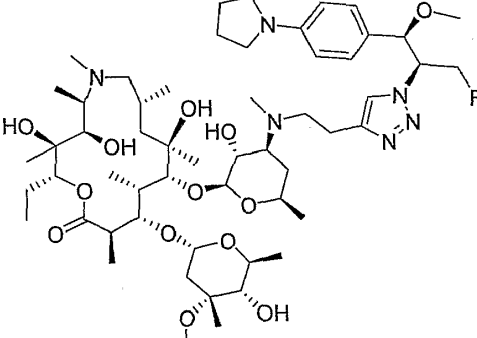
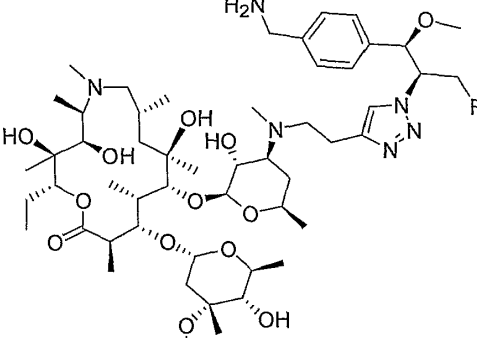
Compuesto n.º	Estructura
229	 <p>Chemical structure of compound 229, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a carbonyl group. It is substituted with a piperazine ring, a pyridine ring, a sulfonamide group, a benzene ring, a methoxy group, a fluoromethyl group, and a 1,2,4-triazole ring.</p>
230	 <p>Chemical structure of compound 230, similar to 229, but with a piperazine ring substituted with a sulfonamide group and a benzene ring.</p>
231	 <p>Chemical structure of compound 231, similar to 229, but with a benzene ring substituted with a trifluoromethyl group and a sulfonamide group.</p>
232	 <p>Chemical structure of compound 232, similar to 231, but with a different substitution pattern on the benzene ring.</p>

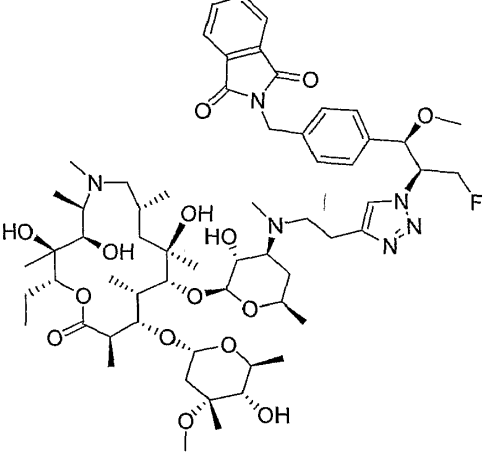
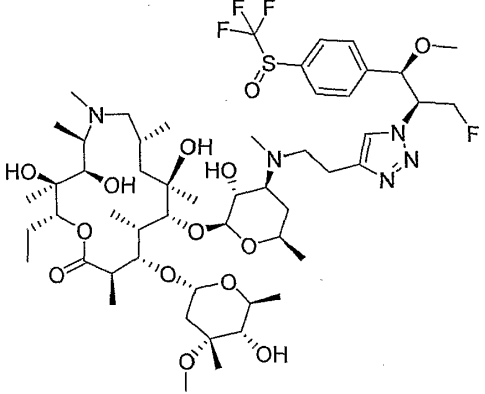
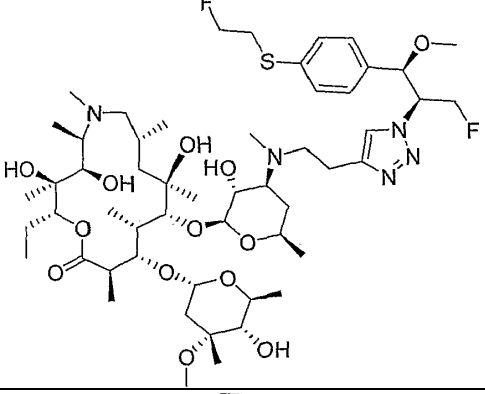
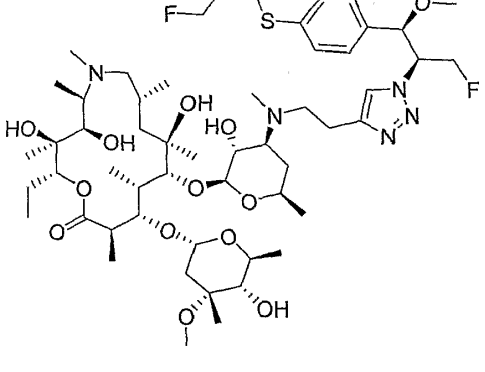
Compuesto n.º	Estructura
233	 <p>Chemical structure of compound 233, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a carbonyl group. It is substituted with a 1,2,4-triazole ring, a 4-(methylsulfonyl)phenyl group, and a 2-(2-fluoroethyl)ethoxy group.</p>
234	 <p>Chemical structure of compound 234, identical to compound 233, featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a carbonyl group. It is substituted with a 1,2,4-triazole ring, a 4-(methylsulfonyl)phenyl group, and a 2-(2-fluoroethyl)ethoxy group.</p>
235	 <p>Chemical structure of compound 235, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a carbonyl group. It is substituted with a 1,2,4-triazole ring, a 4-(aminophenyl)phenyl group, and a 2-(2-fluoroethyl)ethoxy group.</p>
236	 <p>Chemical structure of compound 236, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a carbonyl group. It is substituted with a 1,2,4-triazole ring, a 4-(2-furanyl)phenyl group, and a 2-(2-fluoroethyl)ethoxy group.</p>

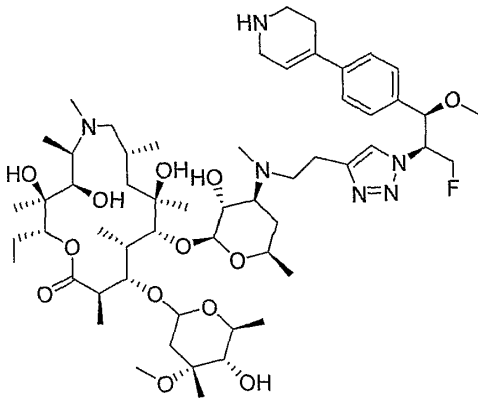
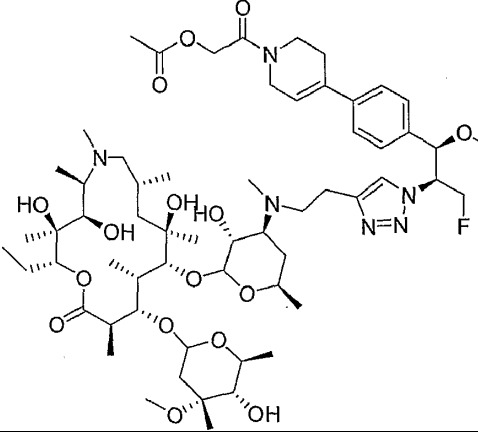
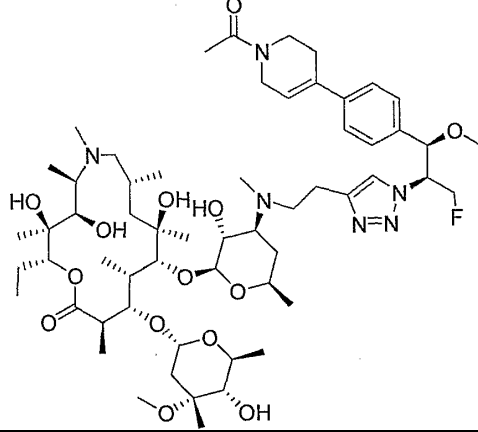
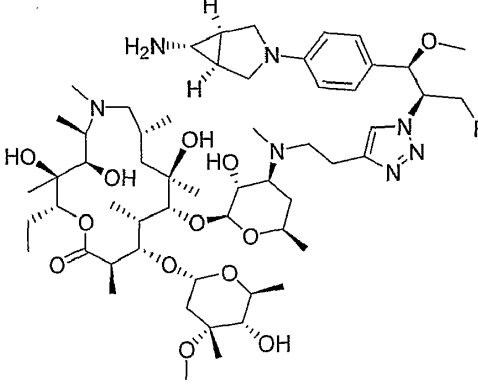
Compuesto n.º	Estructura
237	 <p>Chemical structure of compound 237, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a carbonyl group. It is substituted with a morpholine ring, a piperidine ring, and a 1,2,4-triazole ring. A side chain includes a methoxy group, a fluorine atom, and a cyclopropylmethyl sulfonamide group.</p>
238	 <p>Chemical structure of compound 238, similar to 237, but with a morpholine ring substituted with a piperidine ring instead of a cyclopropylmethyl sulfonamide group.</p>
239	 <p>Chemical structure of compound 239, similar to 237, but with a morpholine ring substituted with a 4-methylphenyl group instead of a cyclopropylmethyl sulfonamide group.</p>
240	 <p>Chemical structure of compound 240, similar to 239, but with a morpholine ring substituted with a 4-methylphenyl sulfonamide group instead of a 4-methylphenyl group.</p>

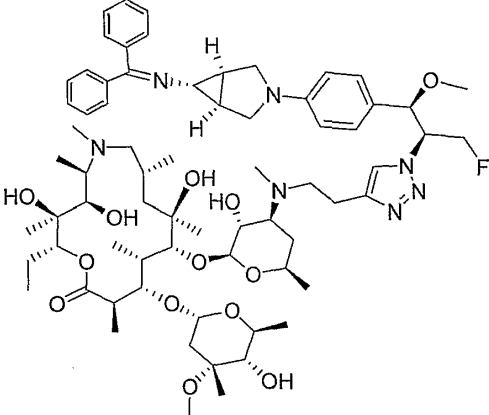
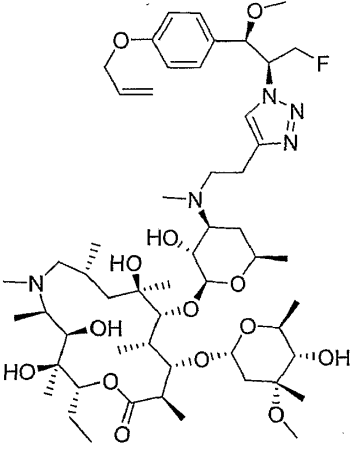
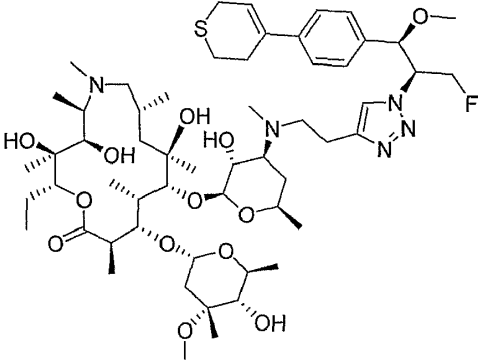
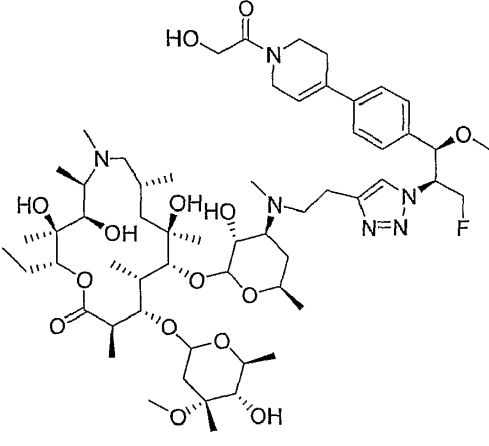
Compuesto n.º	Estructura
241	
242	
243	
244	

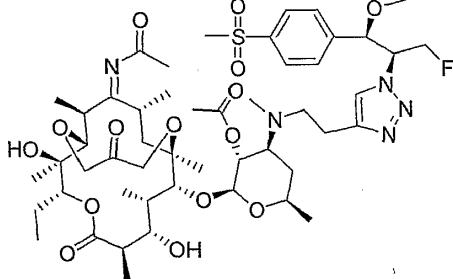
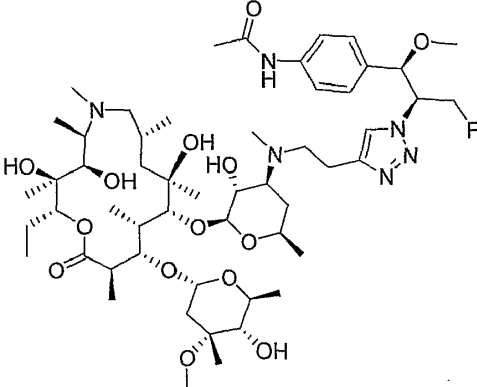
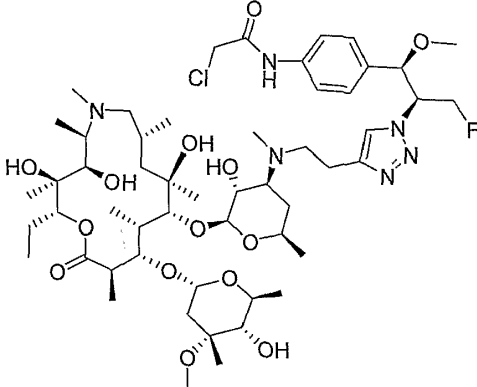
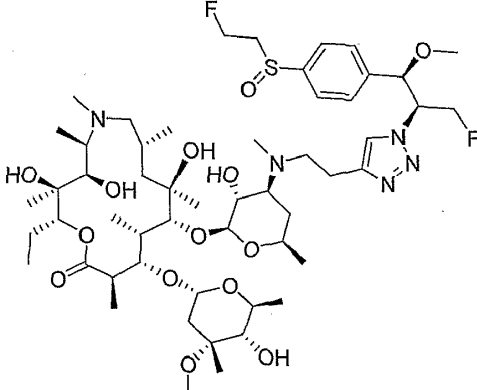
Compuesto n.º	Estructura
245	 <p>Chemical structure of compound 245, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a piperazine ring. The structure is substituted with a 4-(2-(2-fluoroethyl)-1-methoxyphenyl)piperazine group and a 1,2,4-triazole ring.</p>
246	 <p>Chemical structure of compound 246, similar to 245, but with a hydroxymethyl group (-CH₂OH) attached to the piperazine ring.</p>
247	 <p>Chemical structure of compound 247, similar to 245, but with a sulfonamide group (-SO₂-NH₂) attached to the phenyl ring.</p>
248	 <p>Chemical structure of compound 248, similar to 245, but with a diazole ring system attached to the phenyl ring.</p>

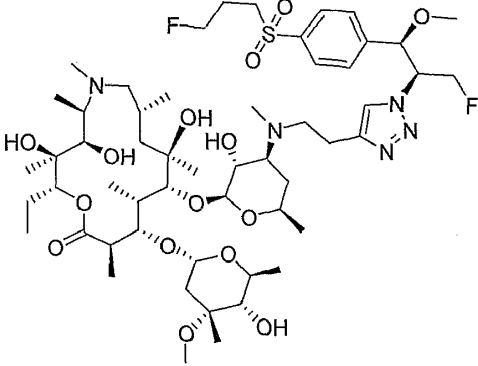
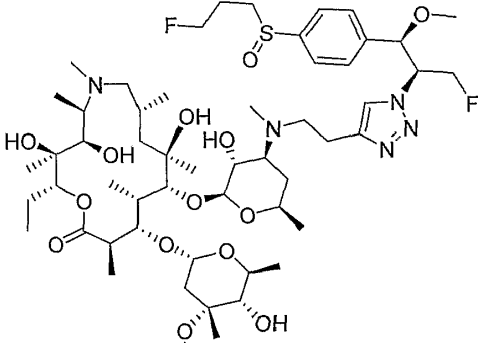
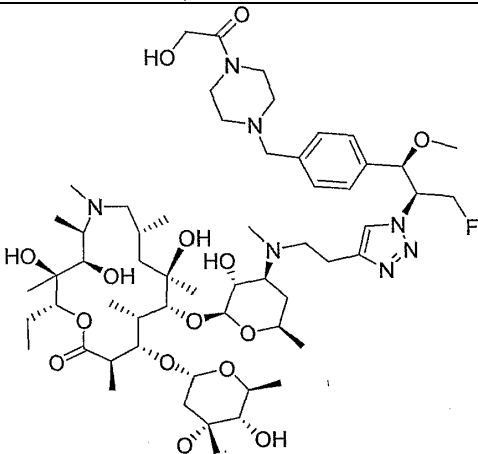
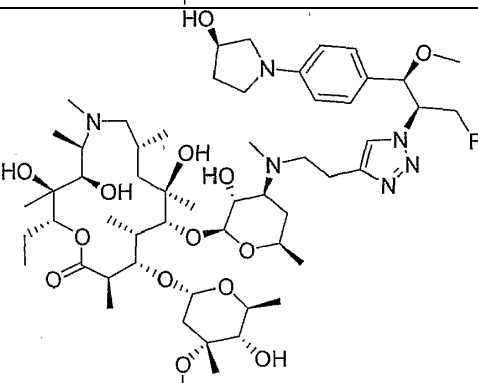
Compuesto n.º	Estructura
249	
250	
251	
252	

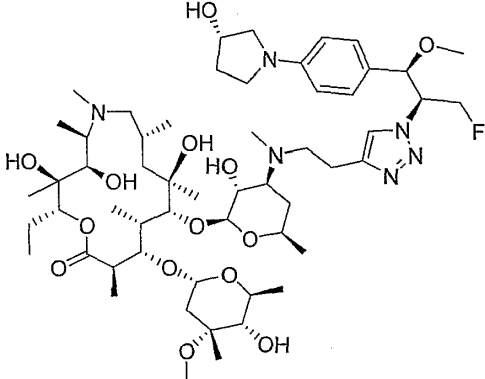
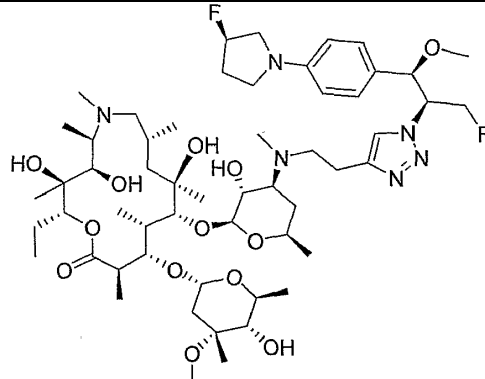
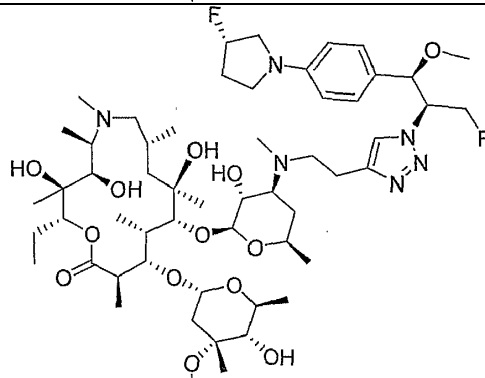
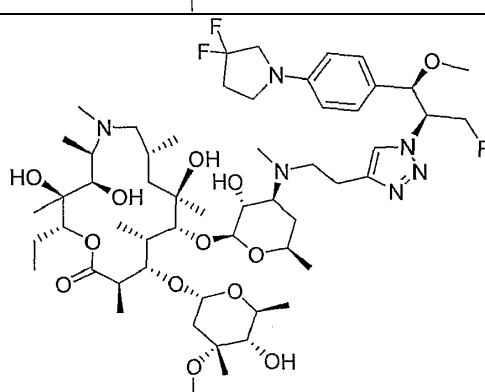
Compuesto n.º	Estructura
253	 <p>Chemical structure of compound 253, featuring a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups and a side chain containing a benzimidazole ring system and a fluoromethyl group.</p>
254	 <p>Chemical structure of compound 254, similar to 253 but with a trifluoromethyl sulfonamide group attached to the side chain.</p>
255	 <p>Chemical structure of compound 255, similar to 253 but with a fluoromethyl sulfonamide group attached to the side chain.</p>
256	 <p>Chemical structure of compound 256, similar to 253 but with a fluoromethyl sulfonamide group attached to the side chain.</p>

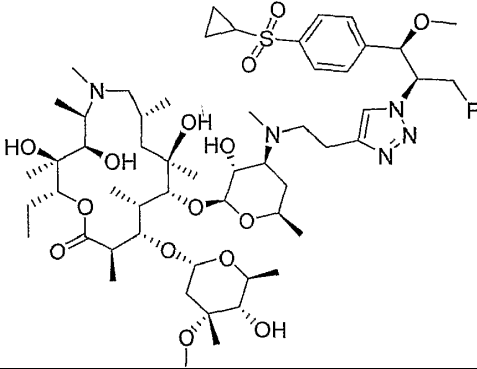
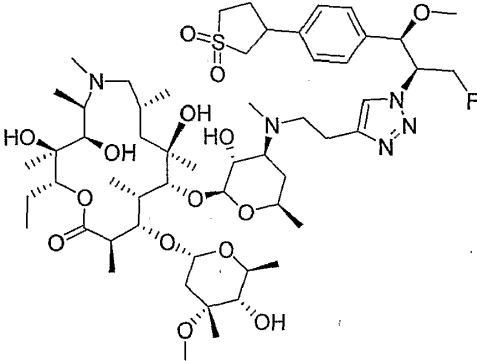
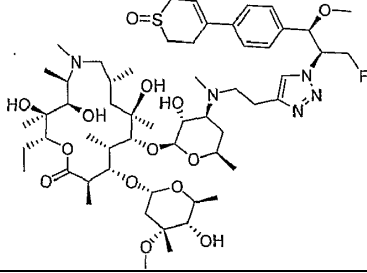
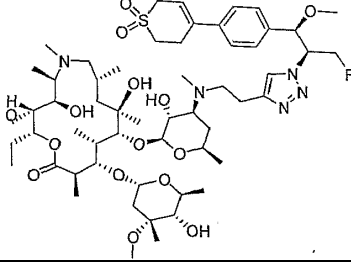
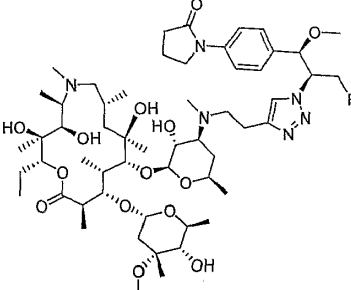
Compuesto n.º	Estructura
257	 <p>Chemical structure of compound 257, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluorine atom. It is substituted with a piperidine ring connected to a benzene ring, and a pyrazole ring connected to a fluorine atom.</p>
258	 <p>Chemical structure of compound 258, similar to 257, but with an additional acetyl group attached to the piperidine ring.</p>
259	 <p>Chemical structure of compound 259, similar to 258, but with a different substitution pattern on the piperidine ring.</p>
260	 <p>Chemical structure of compound 260, similar to 258, but with a different substitution pattern on the piperidine ring, including a hydrogen atom explicitly shown.</p>

Compuesto n.º	Estructura
261	
262	
263	
264	

Compuesto n.º	Estructura
265	
266	
267	
268	

Compuesto n.º	Estructura
269	
270	
271	
272	

Compuesto n.º	Estructura
273	 <p>Chemical structure of compound 273, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a carbonyl group. It is substituted with a 1-methylpiperazine ring, a 4-(2-(2-fluoroethyl)-1-methoxyphenyl)piperazine ring, and a 1,2,4-triazole ring.</p>
274	 <p>Chemical structure of compound 274, similar to 273, but with a fluorine atom on the piperazine ring.</p>
275	 <p>Chemical structure of compound 275, similar to 274, but with a fluorine atom on the piperazine ring.</p>
276	 <p>Chemical structure of compound 276, similar to 274, but with a fluorine atom on the piperazine ring.</p>

Compuesto n.º	Estructura
277	
278	
279	
280	
281	

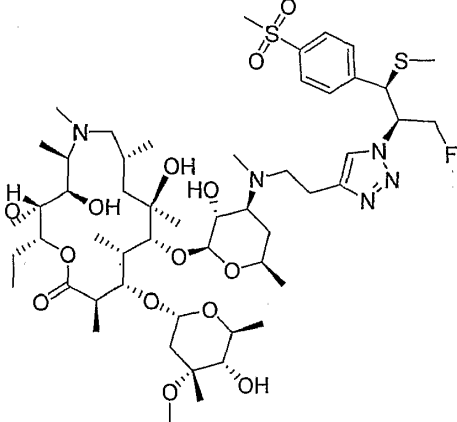
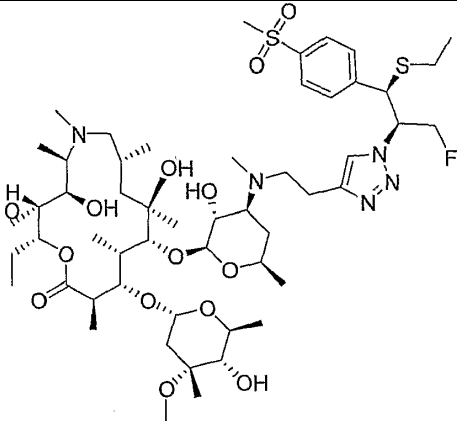
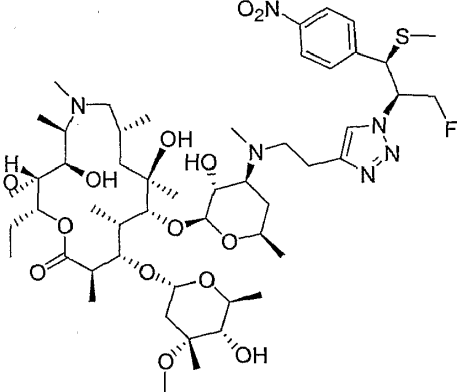
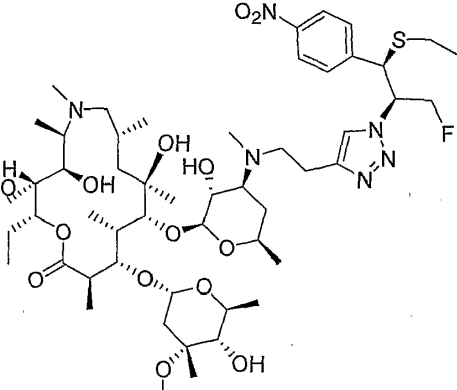
Compuesto n.º	Estructura
282	
283	
284	
285	

Tabla 1A proporciona otros ejemplos de compuestos, compuestos de 1000a-h a 1051a-h de la presente invención. Estos compuestos corresponden a la siguiente estructura, en la que "T", "A" y R¹¹ son como se definen a continuación y en la Tabla 1B. Los compuestos en los que, por ejemplo, el sustituyente -OCH₃ se reemplaza por -OCH₂F o -SCH₃ también se pueden preparar y se contemplan dentro del alcance de la presente invención.

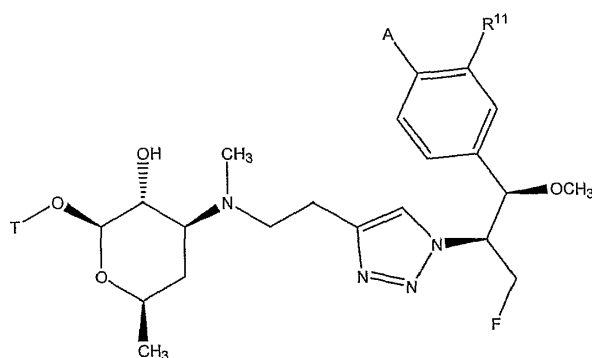


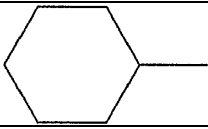
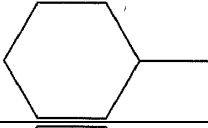
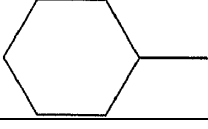
Tabla 1A			
Compuesto	T	A	R ¹¹
1000a	T1	H	H
1000b	T1	H	F
1000c	T2	H	H
1000d	T2	H	F
1000e	T3	H	H
1000f	T3	H	F
1000g	T4	H	H
1000h	T4	H	F
1001a	T1	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	H
1001b	T1	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	F
1001c	T2	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	H
1001d	T2	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	F
1001e	T3	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	H
1001f	T3	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	F
1001g	T4	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	H
1001h	T4	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	F
1002a	T1	CH ₂ =CHCH ₂ -	H
1002b	T1	CH ₂ =CHCH ₂ -	F
1002c	T2	CH ₂ =CHCH ₂ -	H
1002d	T2	CH ₂ =CHCH ₂ -	F
1002e	T3	CH ₂ =CHCH ₂ -	H
1002f	T3	CH ₂ =CHCH ₂ -	F
1002g	T4	CH ₂ =CHCH ₂ -	H
1002h	T4	CH ₂ =CHCH ₂ -	F
1003a	T1	HC≡CCH ₂ -	H
1003b	T1	HC≡CCH ₂ -	F
1003c	T2	HC≡CCH ₂ -	H
1003d	T2	HC≡CCH ₂ -	F
1003e	T3	HC≡CCH ₂ -	H
1003f	T3	HC≡CCH ₂ -	F
1003g	T4	HC≡CCH ₂ -	H
1003h	T4	HC≡CCH ₂ -	F
1004a	T1		H
1004b	T1		F
1004c	T2		H

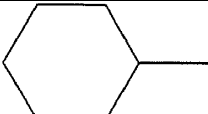
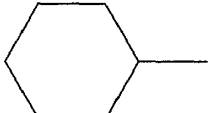
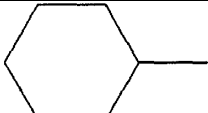

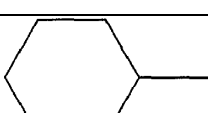
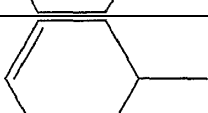
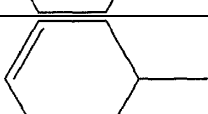
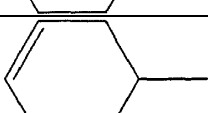
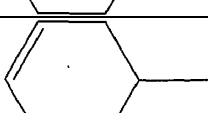
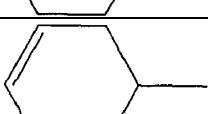
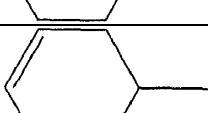
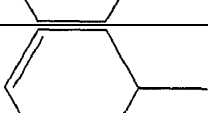
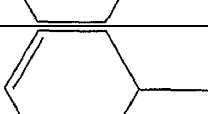
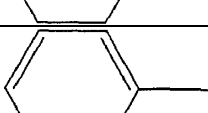
Tabla 1A			
Compuesto	T	A	R ^{II}
1004d	T2		F
1004e	T3		H
1004f	T3		F
1004g	T4		H
1004h	T4		F
1005a	T1		H
1005b	T1		F
1005c	T2		H
1005d	T2		F
1005e	T3		H
1005f	T3		F
1005g	T4		H
1005h	T4		F
1006a	T1		H

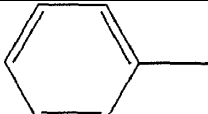
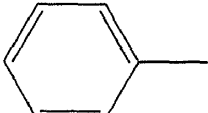
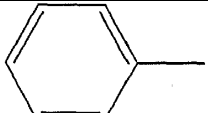
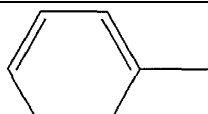
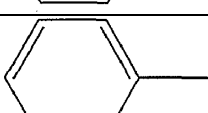
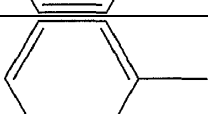
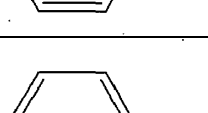
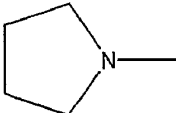
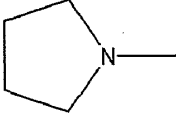
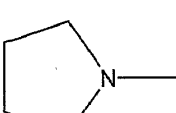
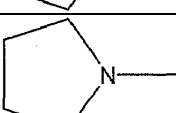
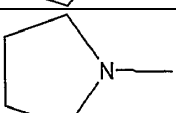
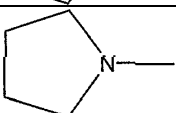
Tabla 1A			
Compuesto	T	A	R ^{II}
1006b	T1		F
1006c	T2		H
1006d	T2		F
1006e	T3		H
1006f	T3		F
1006g	T4		H
1006h	T4		F
1007a	T1		H
1007b	T1		F
1007c	T2		H
1007d	T2		F
1007e	T3		H
1007f	T3		F

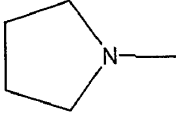
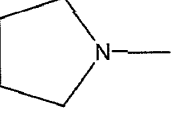
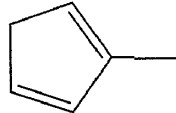
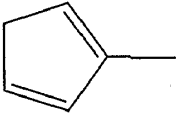
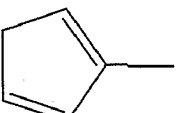
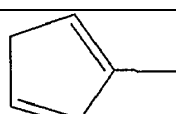
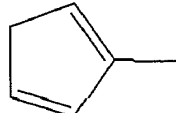
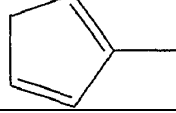
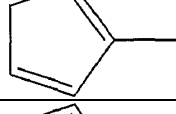
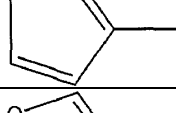
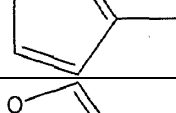
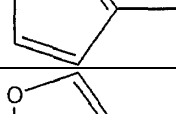

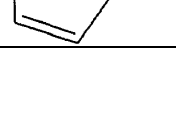
Tabla 1A			
Compuesto	T	A	R ^{II}
1007g	T4		H
1007h	T4		F
1008a	T1		H
1008b	T1		F
1008c	T2		H
1008d	T2		F
1008e	T3		H
1008f	T3		H
1008g	T4		H
1008h	T4		F
1009a	T1		H
1009b	T1		F
1009c	T2		H
1009d	T2		F

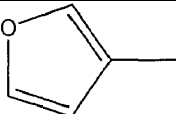
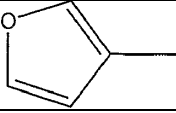
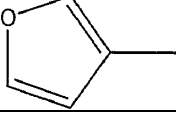
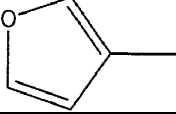
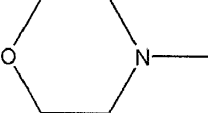
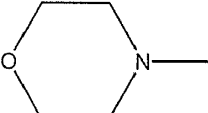
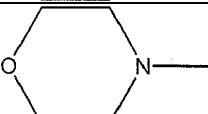
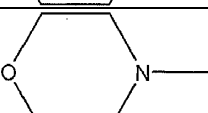
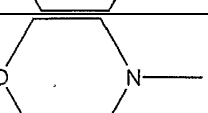
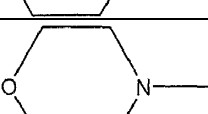
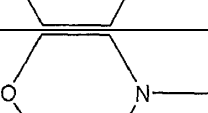
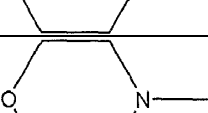
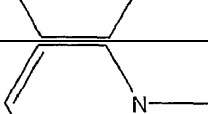
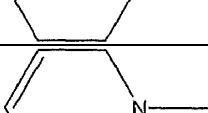
Tabla 1A			
Compuesto	T	A	R ¹¹
1009e	T3		H
1009f	T3		F
1009g	T4		H
1009h	T4		F
1010a	T1		H
1010b	T1		F
1010c	T2		H
1010d	T2		F
1010e	T3		H
1010f	T3		F
1010g	T4		H
1010h	T4		F
1011a	T1		H
1011b	T1		F

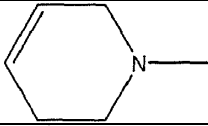
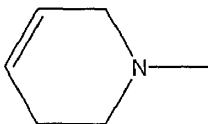
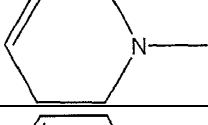
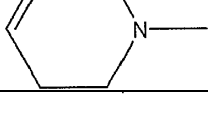
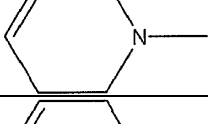
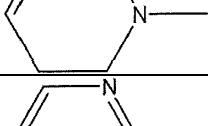
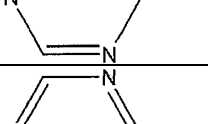
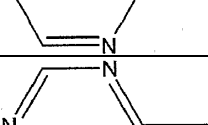
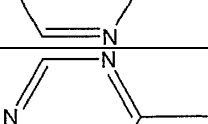
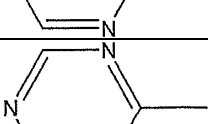
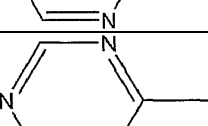
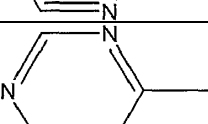
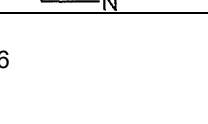
Tabla 1A			
Compuesto	T	A	R ¹¹
1011c	T2		H
1011d	T2		F
1011e	T3		H
1011f	T3		F
1011g	T4		H
1011h	T4		F
1012a	T1		H
1012b	T1		F
1012c	T2		H
1012d	T2		F
1012e	T3		H
1012f	T3		F
1012g	T4		H

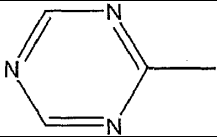
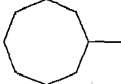
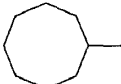
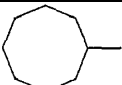
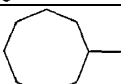
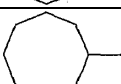
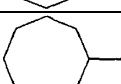
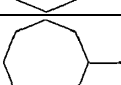
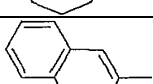


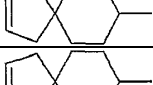




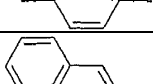
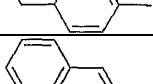
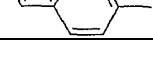

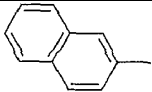
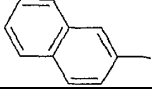
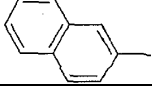
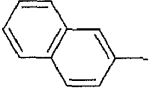
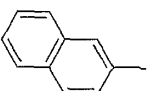
Tabla 1A			
Compuesto	T	A	R ^{II}
1012h	T4		F
1013a	T1		H
1013b	T1		F
1013c	T2		H
1013d	T2		F
1013e	T3		H
1013f	T3		F
1013g	T4		H
1013h	T4		F
10140a	T1		H
1014b	T1		F
1014c	T2		H
1014d	T2		F
1014e	T3		H
1014f	T3		F
1014g	T4		H
1014h	T4		F
1015a	T1		H
1015b	T1		F
1015c	T2		H

Tabla 1A			
Compuesto	T	A	R ^{II}
1015d	T2		F
1015e	T3		H
1015f	T3		F
1015g	T4		H
1015h	T4		F
1016a	T1	HO-	H
1016b	T1	HO-	F
1016c	T2	HO-	H
1016d	T2	HO-	F
1016e	T3	HO-	H
1016f	T3	HO-	F
1016g	T4	HO-	H
1016h	T4	HO-	F
1017a	T1	HS-	H
1017b	T1	HS-	F
1017c	T2	HS-	H
1017d	T2	HS-	F
1017e	T3	HS-	H
1017f	T3	HS-	F
1017g	T4	HS-	H
1017h	T4	HS-	F
1018a	T1	F	H
1018b	T1	F	F
1018c	T2	F	H
1018d	T2	F	F
1018e	T3	F	H
1018f	T3	F	F
1018g	T4	F	H
1018h	T4	F	F
1019a	T1	Cl	H
1019b	T1	Cl	F
1019c	T2	Cl	H
1019d	T2	Cl	F
1019e	T3	Cl	H
1019f	T3	Cl	F
1019g	T4	Cl	H
1019h	T4	Cl	F
1020a	T1	Br	H
1020b	T1	Br	F
1020c	T2	Br	H
1020d	T2	Br	F
1020e	T3	Br	H
1020f	T3	Br	F
1020g	T4	Br	H
1020h	T4	Br	F
1021a	T1	I	H
1021b	T1	I	F
1021c	T2	I	H
1021d	T2	I	F

ES 2 638 427 T3

Tabla 1A			
Compuesto	T	A	R ^{II}
1021e	T3	I	H
1021f	T3	I	F
1021g	T4	I	H
1021h	T4	I	F
1022a	T1	F ₃ C-	H
1022b	T1	F ₃ C-	F
1022c	T2	F ₃ C-	H
1022d	T2	F ₃ C-	F
1022e	T3	F ₃ C-	H
1022f	T3	F ₃ C-	F
1022g	T4	F ₃ C-	H
1022h	T4	F ₃ C-	F
1023a	T1	NC-	H
1023b	T1	NC-	F
1023c	T2	NC-	H
1023d	T2	NC-	F
1023e	T3	NC-	H
1023f	T3	NC-	F
1023g	T4	NC-	H
1023h	T4	NC-	F
1024a	T1	N ₃ -	H
1024b	T1	N ₃ -	F
1024c	T2	N ₃ -	H
1024d	T2	N ₃ -	F
1024e	T3	N ₃ -	H
1024f	T3	N ₃ -	F
1024g	T4	N ₃ -	H
1024h	T4	N ₃ -	F
1025a	T1	NO ₂ -	H
1025b	T1	NO ₂ -	F
1025c	T2	NO ₂ -	H
1025d	T2	NO ₂ -	F
1025e	T3	NO ₂ -	H
1025f	T3	NO ₂ -	F
1025g	T4	NO ₂ -	H
1025h	T4	NO ₂ -	F
1026a	T1	(CH ₃) ₂ N-	H
1026b	T1	(CH ₃) ₂ N-	F
1026c	T2	(CH ₃) ₂ N-	H
1026d	T2	(CH ₃) ₂ N-	F
1026e	T3	(CH ₃) ₂ N-	H
1026f	T3	(CH ₃) ₂ N-	F
1026g	T4	(CH ₃) ₂ N-	H
1026h	T4	(CH ₃) ₂ N-	F
1027a	T1	CH ₃ O-	H
1027b	T1	CH ₃ O-	F
1027c	T2	CH ₃ O-	H
1027d	T2	CH ₃ O-	F
1027e	T3	CH ₃ O-	H
1027f	T3	CH ₃ O-	F
1027g	T4	CH ₃ O-	H
1027h	T4	CH ₃ O-	F
1028a	T1	CH ₃ S-	H
1028b	T1	CH ₃ S-	F
1028c	T2	CH ₃ S-	H
1028d	T2	CH ₃ S-	F
1028e	T3	CH ₃ S-	H
1028f	T3	CH ₃ S-	F
1028g	T4	CH ₃ S-	H
1028h	T4	CH ₃ S-	F
1029a	T1	CH ₃ S(=O)-	H

ES 2 638 427 T3

Tabla 1A			
Compuesto	T	A	R ^{II}
1029b	T1	CH ₃ S(=O)-	F
1029c	T2	CH ₃ S(=O)-	H
1029d	T2	CH ₃ S(=O)-	F
1029e	T3	CH ₃ S(=O)-	H
1029f	T3	CH ₃ S(=O)-	F
1029g	T4	CH ₃ S(=O)-	H
1029h	T4	CH ₃ S(=O)-	F
1030a	T1	CH ₃ S(=O) ₂ -	H
1030b	T1	CH ₃ S(=O) ₂ -	F
1030c	T2	CH ₃ S(=O) ₂ -	H
1030d	T2	CH ₃ S(=O) ₂ -	F
1030e	T3	CH ₃ S(=O) ₂ -	H
1030f	T3	CH ₃ S(=O) ₂ -	F
1030g	T4	CH ₃ S(=O) ₂ -	H
1030h	T4	CH ₃ S(=O) ₂ -	F
1031a	T1	HC(=O)-	H
1031b	T1	HC(=O)-	F
1031c	T2	HC(=O)-	H
1031d	T2	HC(=O)-	F
1031e	T3	HC(=O)-	H
1031f	T3	HC(=O)-	F
1031g	T4	HC(=O)-	H
1031h	T4	HC(=O)-	F
1032a	T1	CH ₃ C(=O)-	H
1032b	T1	CH ₃ C(=O)-	F
1032c	T2	CH ₃ C(=O)-	H
1032d	T2	CH ₃ C(=O)-	F
1032e	T3	CH ₃ C(=O)-	H
1032f	T3	CH ₃ C(=O)-	F
1032g	T4	CH ₃ C(=O)-	H
1032h	T4	CH ₃ C(=O)-	F
1033a	T1	CH ₃ OC(=O)-	H
1033b	T1	CH ₃ OC(=O)-	F
1033c	T2	CH ₃ OC(=O)-	H
1033d	T2	CH ₃ OC(=O)-	F
1033e	T3	CH ₃ OC(=O)-	H
1033f	T3	CH ₃ OC(=O)-	F
1033g	T4	CH ₃ OC(=O)-	H
1033h	T4	CH ₃ OC(=O)-	F
1034a	T1	CH ₃ COO-	H
1034b	T1	CH ₃ COO-	F
1034c	T2	CH ₃ COO-	H
1034d	T2	CH ₃ COO-	F
1034e	T3	CH ₃ COO-	H
1034f	T3	CH ₃ COO-	F
1034g	T4	CH ₃ COO-	H
1034h	T4	CH ₃ COO-	F
1035a	T1	CH ₃ OCOO-	H
1035b	T1	CH ₃ OCOO-	F
1035c	T2	CH ₃ OCOO-	H
1035d	T2	CH ₃ OCOO-	F
1035e	T3	CH ₃ OCOO-	H
1035f	T3	CH ₃ OCOO-	F
1035g	T4	CH ₃ OCOO-	H
1035h	T4	CH ₃ OCOO-	F
1036a	T1	CH ₃ C(=O)S-	H
1036b	T1	CH ₃ C(=O)S-	F
1036c	T2	CH ₃ C(=O)S-	H
1036d	T2	CH ₃ C(=O)S-	F
1036e	T3	CH ₃ C(=O)S-	H
1036f	T3	CH ₃ C(=O)S-	F

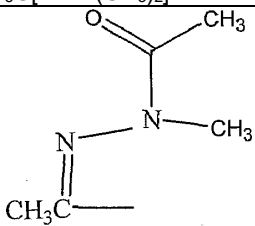
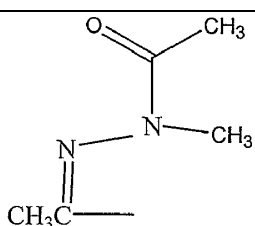
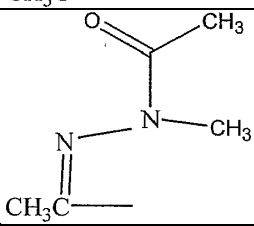
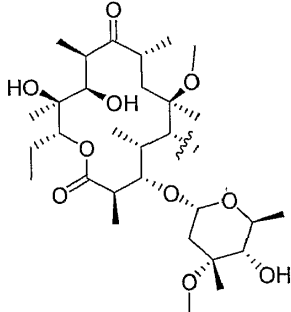
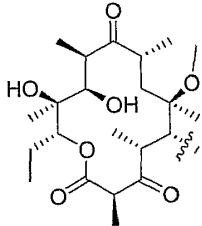
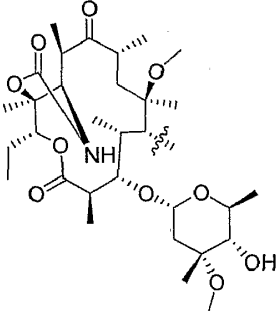
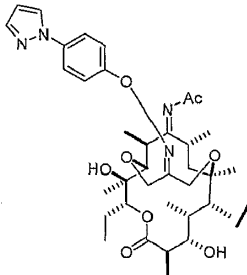
Tabla 1A			
Compuesto	T	A	R ^{II}
1036g	T4	CH ₃ C(=O)S-	H
1036h	T4	CH ₃ C(=O)S-	F
1037a	T1	CH ₃ C(=O)NH-	H
1037b	T1	CH ₃ C(=O)NH-	F
1037c	T2	CH ₃ C(=O)NH-	H
1037d	T2	CH ₃ C(=O)NH-	F
1037e	T3	CH ₃ C(=O)NH-	H
1037f	T3	CH ₃ C(=O)NH-	F
1037g	T4	CH ₃ C(=O)NH-	H
1037h	T4	CH ₃ C(=O)NH-	F
1038a	T1	CH ₃ NHC(=O)-	H
1038b	T1	CH ₃ NHC(=O)-	F
1038c	T2	CH ₃ NHC(=O)-	H
1038d	T2	CH ₃ NHC(=O)-	F
1038e	T3	CH ₃ NHC(=O)-	H
1038f	T3	CH ₃ NHC(=O)-	F
1038g	T4	CH ₃ NHC(=O)-	H
1038h	T4	CH ₃ NHC(=O)-	F
1039a	T1	CH ₃ C(=NOH)-	H
1039b	T1	CH ₃ C(=NOH)-	F
1039c	T2	CH ₃ C(=NOH)-	H
1039d	T2	CH ₃ C(=NOH)-	F
1039e	T3	CH ₃ C(=NOH)-	H
1039f	T3	CH ₃ C(=NOH)-	F
1039g	T4	CH ₃ C(=NOH)-	H
1039h	T4	CH ₃ C(=NOH)-	F
1040a	T1	CH ₃ C[=N-N(CH ₃) ₂]-	H
1040b	T1	CH ₃ C[=N-N(CH ₃) ₂]-	F
1040c	T2	CH ₃ C[=N-N(CH ₃) ₂]-	H
1040d	T2	CH ₃ C[=N-N(CH ₃) ₂]-	F
1040e	T3	CH ₃ C[=N-N(CH ₃) ₂]-	H
1040f	T3	CH ₃ C[=N-N(CH ₃) ₂]-	F
1040g	T4	CH ₃ C[=N-N(CH ₃) ₂]-	H
1040h	T4	CH ₃ C[=N-N(CH ₃) ₂]-	F
1041a	T1		H
1041b	T1		F
1041c	T2		H

Tabla 1A			
Compuesto	T	A	R ^{II}
1041d	T2		F
1041e	T3		H
1041f	T3		F
10410g	T4		H
1041h	T4		F
1042a	T1	CH ₃ C[=N-OCH ₃]-	H
1042b	T1	CH ₃ C[=N-OCH ₃]-	F
1042c	T2	CH ₃ C[=N-OCH ₃]-	H
1042d	T2	CH ₃ C[=N-OCH ₃]-	F
1042e	T3	CH ₃ C[=N-OCH ₃]-	H
1042f	T3	CH ₃ C[=N-OCH ₃]-	F
1042g	T4	CH ₃ C[=N-OCH ₃]-	H
1042h	T4	CH ₃ C[=N-OCH ₃]-	F
1043a	T1	CH ₃ OC(=O)NH-	H
1043b	T1	CH ₃ OC(=O)NH-	F
1043c	T2	CH ₃ OC(=O)NH-	H
1043d	T2	CH ₃ OC(=O)NH-	F
1043e	T3	CH ₃ OC(=O)NH-	H
1043f	T3	CH ₃ OC(=O)NH-	F
1043g	T4	CH ₃ OC(=O)NH-	H
1043h	T4	CH ₃ OC(=O)NH-	F
1044a	T1	CH ₃ NHC(=O)O-	H
1044b	T1	CH ₃ NHC(=O)O-	F
1044c	T2	CH ₃ NHC(=O)O-	H
1044d	T2	CH ₃ NHC(=O)O-	F
1044e	T3	CH ₃ NHC(=O)O-	H

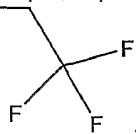
ES 2 638 427 T3

Tabla 1A			
Compuesto	T	A	R ^{II}
1044f	T3	CH ₃ NHC(=O)O-	F
1044g	T4	CH ₃ NHC(=O)O-	H
1044h	T4	CH ₃ NHC(=O)O-	F
1045a	T1	CH ₃ NHC(=O)NH-	H
1045b	T1	CH ₃ NHC(=O)NH-	F
1045c	T2	CH ₃ NHC(=O)NH-	H
1045d	T2	CH ₃ NHC(=O)NH-	F
1045e	T3	CH ₃ NHC(=O)NH-	H
1045f	T3	CH ₃ NHC(=O)NH-	F
1045g	T4	CH ₃ NHC(=O)NH-	H
1045h	T4	CH ₃ NHC(=O)NH-	F
1046a	T1	CH ₃ S(=O) ₂ NH-	H
1046b	T1	CH ₃ S(=O) ₂ NH-	F
1046c	T2	CH ₃ S(=O) ₂ NH-	H
1046d	T2	CH ₃ S(=O) ₂ NH-	F
1046e	T3	CH ₃ S(=O) ₂ NH-	H
1046f	T3	CH ₃ S(=O) ₂ NH-	F
1046g	T4	CH ₃ S(=O) ₂ NH-	H
1046h	T4	CH ₃ S(=O) ₂ NH-	F
1047a	T1	CH ₃ NHS(=O) ₂ -	H
1047b	T1	CH ₃ NHS(=O) ₂ -	F
1047c	T2	CH ₃ NHS(=O) ₂ -	H
1047d	T2	CH ₃ NHS(=O) ₂ -	F
1047e	T3	CH ₃ NHS(=O) ₂ -	H
1047f	T3	CH ₃ NHS(=O) ₂ -	F
1047g	T4	CH ₃ NHS(=O) ₂ -	H
1047h	T4	CH ₃ NHS(=O) ₂ -	F
1048a	T1	NH ₂ -	H
1048b	T1	NH ₂ -	F
1048c	T2	NH ₂ -	H
1048d	T2	NH ₂ -	F
1048e	T3	NH ₂ -	H
1048f	T3	NH ₂ -	F
1048g	T4	NH ₂ -	H
1048h	T4	NH ₂ -	F
1049a	T1	(CH ₃) ₂ N-	H
1049b	T1	(CH ₃) ₂ N-	F
1049c	T2	(CH ₃) ₂ N-	H
1049d	T2	(CH ₃) ₂ N-	F
1049e	T3	(CH ₃) ₂ N-	H
1049f	T3	(CH ₃) ₂ N-	F
1049g	T4	(CH ₃) ₂ N-	H
1049h	T4	(CH ₃) ₂ N-	F
1050a	T1	(CH ₃) ₃ Si-	H
1050b	T1	(CH ₃) ₃ Si-	F
10450c	T2	(CH ₃) ₃ Si-	H
1050d	T2	(CH ₃) ₃ Si-	F
1050e	T3	(CH ₃) ₃ Si-	H
1050f	T3	(CH ₃) ₃ Si-	F
1050g	T4	(CH ₃) ₃ Si-	H
1050h	T4	(CH ₃) ₃ Si-	F
1051a	T1	(CH ₃ O) ₃ Si-	H
1051b	T1	(CH ₃ O) ₃ Si-	F
1051c	T2	(CH ₃ O) ₃ Si-	H
1051d	T2	(CH ₃ O) ₃ Si-	F
1051e	T3	(CH ₃ O) ₃ Si-	H
1051f	T3	(CH ₃ O) ₃ Si-	F
1051g	T4	(CH ₃ O) ₃ Si-	H
1051h	T4	(CH ₃ O) ₃ Si-	F

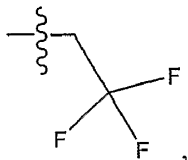
En la Tabla 1A anterior, T1, T2, T3 y T4 corresponden a las siguientes estructuras tal como se definen a continuación en la Tabla 1B:

Tabla 1B	
T	
T1	
T2	
T3	
T4	

- 5 La Tabla 1C proporciona otros ejemplos de compuestos de la presente invención. Estos compuestos corresponden a la siguiente estructura, en la que "A" es como se define en la Tabla 1C a continuación. Obsérvese que los fragmentos para "A" están dibujados de tal manera que el fragmento está unido al anillo fenilo en la estructura a continuación a través del enlace a la izquierda. Por ejemplo, el primer fragmento,



- 10 como alternativa, podría ser dibujado como



o -CH₂-CF₃.

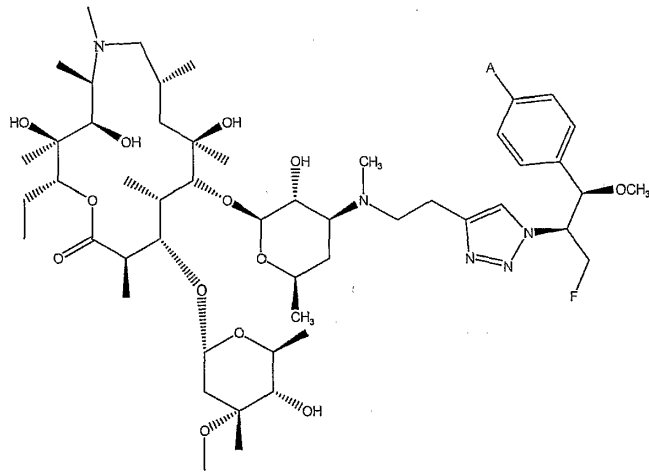

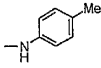

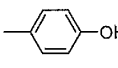

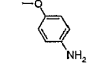

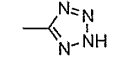

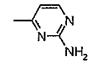

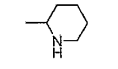

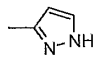
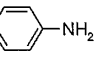
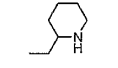

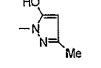

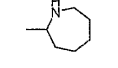

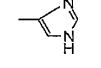

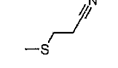

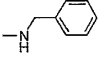

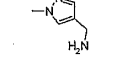

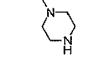

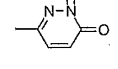

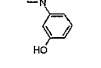

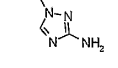

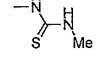

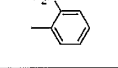

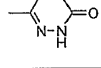

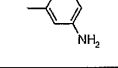

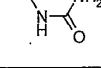

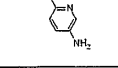

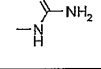

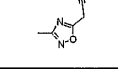

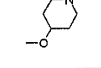

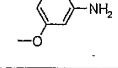

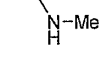

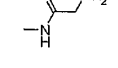

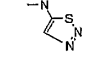

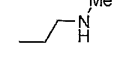
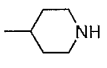



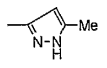



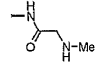



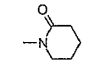



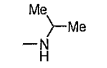
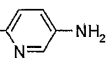


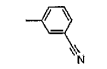



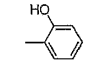



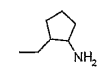



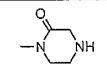



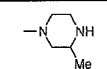



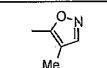



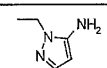



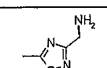



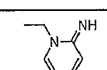



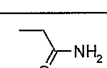



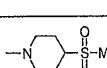



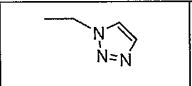
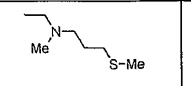
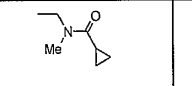
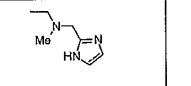
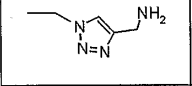
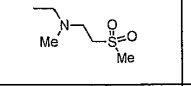
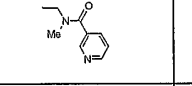
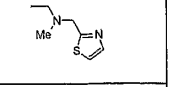
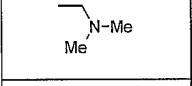
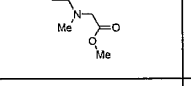
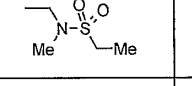
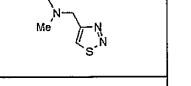
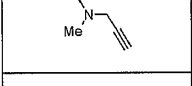
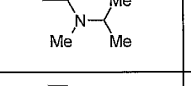
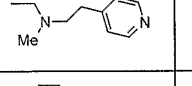
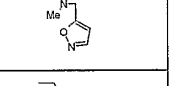
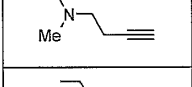
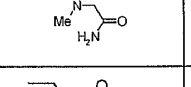
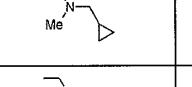
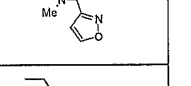
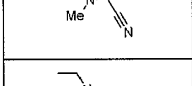
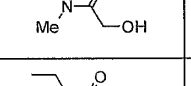
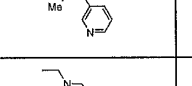
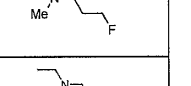
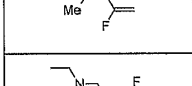
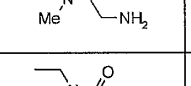
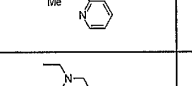
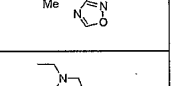
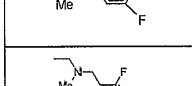
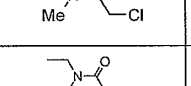
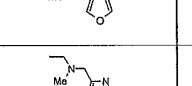
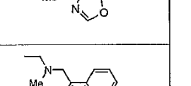
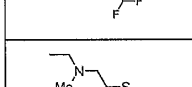
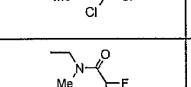
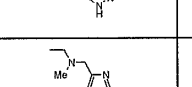
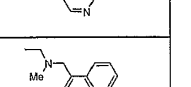
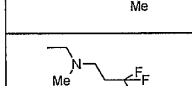
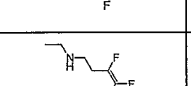
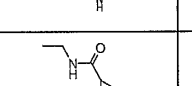
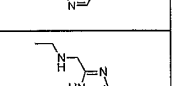
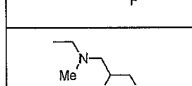
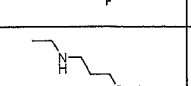
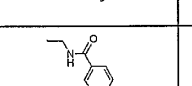
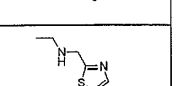
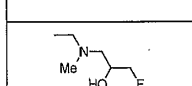
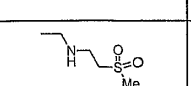
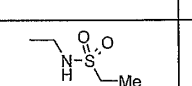
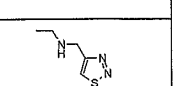
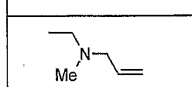
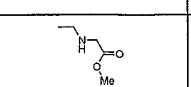
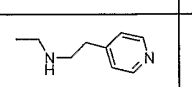
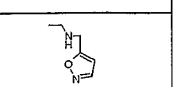
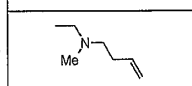
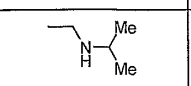
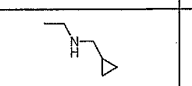
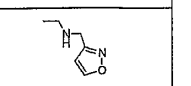
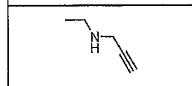
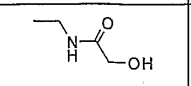
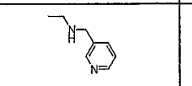
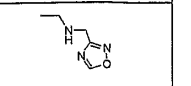
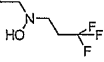
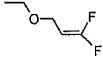


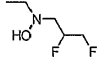
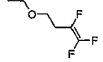


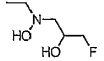
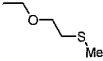


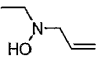
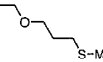


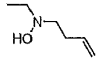
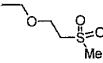


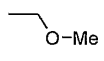
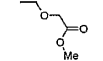


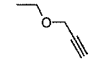
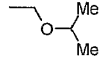


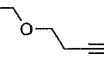
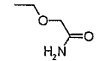


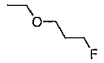
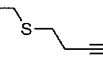


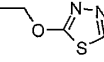
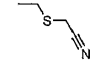
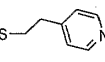

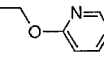
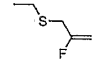
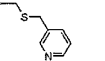

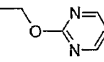
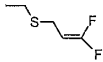


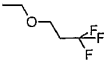
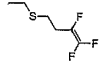


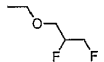
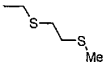


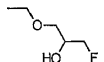
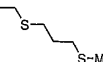


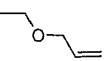
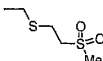




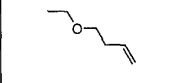
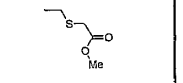
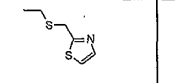
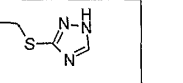
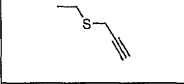
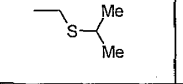
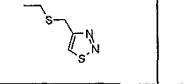
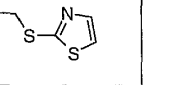
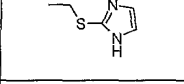
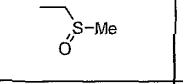
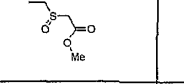
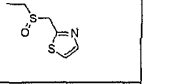
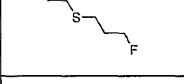
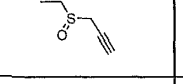
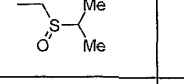
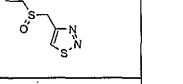
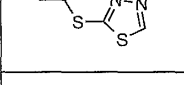
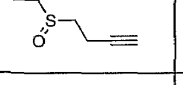
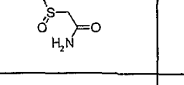

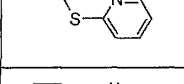
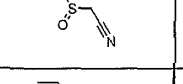
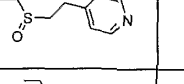
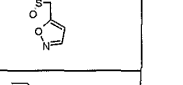
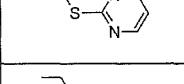
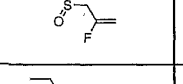
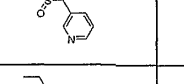
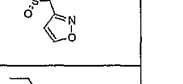
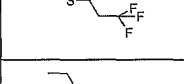
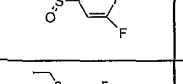
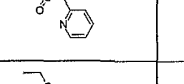
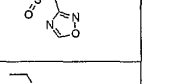
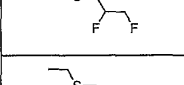
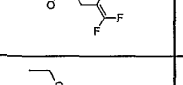
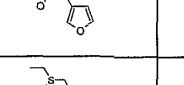
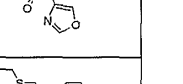
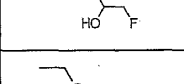
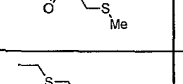
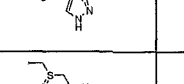
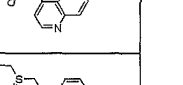
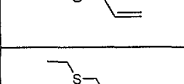
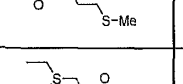
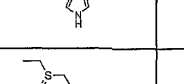
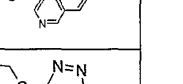
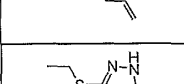
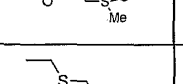
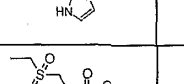
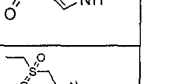
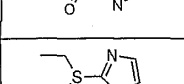
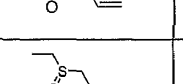
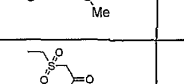
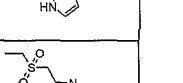
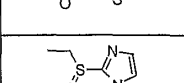
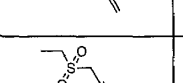
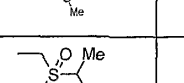
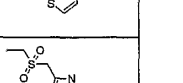
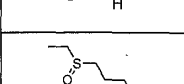
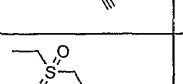
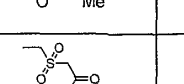
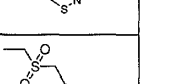
Tabla 1C
Grupos A. La conexión es al enlace de la izquierda.

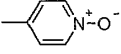


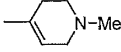

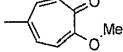

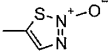



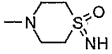


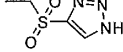


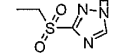








			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			

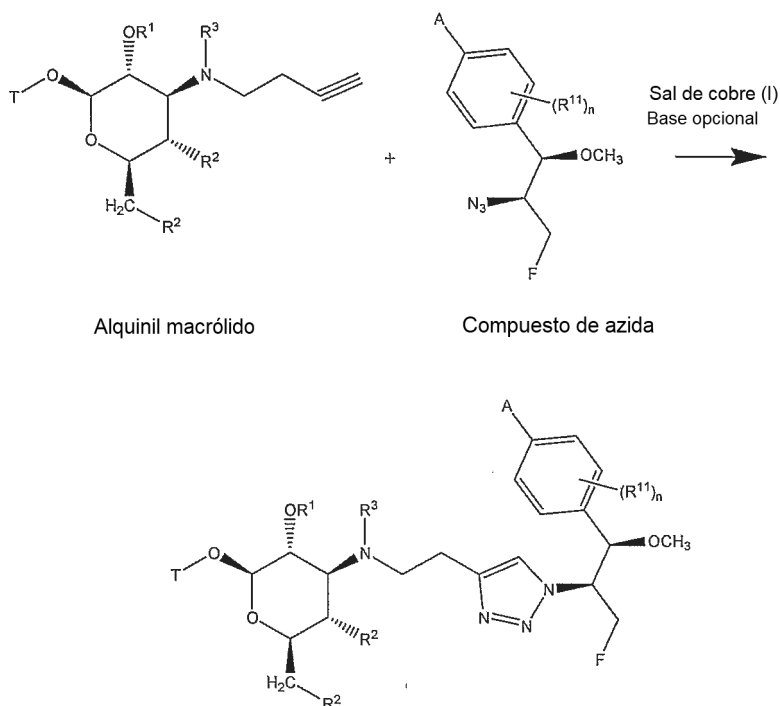
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			

Síntesis de los compuestos de la presente invención

- 5 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar, por ejemplo, mediante una reacción de cicloadición de un alquínil macrólido con un compuesto de azida. En esta reacción de cicloadición, se forma el grupo funcional triazol del compuesto resultante. Otros compuestos de la presente invención se preparan modificando químicamente aún más el compuesto resultante de la reacción de cicloadición.
- 10 La reacción de cicloadición se lleva a cabo generalmente en presencia de una sal de cobre (I) tal como yoduro de cobre (CuI). También se puede usar opcionalmente una base, tal como la base de Hunig (*N,N*-diisopropiletilamina). El siguiente esquema de reacción general esboza la reacción de cicloadición del alquínil macrólido y el compuesto de azida.



El tiempo requerido para que la reacción transcurra hasta su terminación es variable y depende de varios factores incluyendo: los compuestos de azida y los alquiniol macróridos específicos y sus concentraciones; la cantidad de sal de Cu (I) usada; y la presencia o ausencia de base, tal como la Base de Hunig (*N,N*-diisopropiletilamina). Las reacciones se controlan para la desaparición de los materiales de partida por TLC y/o LCMS y se les permite típicamente funcionar durante entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 72 horas. Las reacciones se detienen generalmente cuando el análisis demuestra que el alquiniol macrórido de partida se ha consumido sustancialmente. Los protocolos de tratamiento y purificación son estándar. Pueden usarse modificaciones a los procedimientos de tratamiento descritos. Dichas modificaciones pueden incluir el uso de diferentes soluciones de lavado acuosas, diferentes disolventes orgánicos para la extracción, el uso de otras sales anhidras para el secado de extractos orgánicos y el empleo de diferentes mezclas de disolventes para la purificación cromatográfica de los compuestos. Los procedimientos usados para el tratamiento de las mezclas de reacción, la extracción de productos, el secado de extractos orgánicos y para el aislamiento y purificación de los compuestos del título son típicos de los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica de síntesis orgánica. Los rendimientos químicos aislados de la síntesis de compuestos pueden ser variables y se indican en la Tabla 2.

La mayoría de compuestos de la presente invención se pueden preparar a partir del alquiniol macrórido y del compuesto de azida deseados en una de varias condiciones de reacción similares como se ejemplifican en las condiciones A, B, C y D a continuación. El uso de las condiciones A y C, que no incluyen la etapa de desgasificación de la mezcla de reacción, tienden a dar lugar a la formación de productos secundarios yodados además del producto deseado y, por lo tanto, producen generalmente rendimientos inferiores aislados. Además, la reducción de la cantidad de yoduro de cobre usado en la reacción a 0,5 equivalentes molares o menos como en las condiciones B y D también tiende a dar lugar a la formación reducida de subproductos yodados. Como se demuestra en la condición D, la presencia de la base de Hunig no es esencial para el éxito de la etapa de formación de triazol; Sin embargo, se considera preferente que se incluya la base ya que a menudo da como resultado una velocidad de reacción más alta y tiempos de reacción correspondientemente más cortos.

Condición A:

Se añade CuI (5 mg, 0,03 mmol) a una solución agitada del alquiniol macrórido (0,04 mmol), el compuesto de azida (0,07 mmol) y la base de Hunig (10 μ l) en 0,5 ml de tetrahidrofurano (THF) La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, después se diluye con CH_2Cl_2 (10 ml) y se lava con una mezcla 3:1 de NH_4Cl acuoso saturado y NH_4OH acuoso al 28 % (10 ml) y con salmuera (10 ml), los lavados acuosos se extraen de nuevo con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre K_2CO_3 , se filtran y se concentran para proporcionar 52 mg de producto bruto que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (elución con NH_3 2M 40:1 en MeOH y CH_2Cl_2) para dar el compuesto deseado.

Condición B:

Se desgasifica completamente una solución de compuesto alquinilo (0,10 mmol) y compuesto de azida (0,12 mmol) y la base de Hunig en 0,4 ml de THF evacuando como alternativa el vaso de reacción y purgando con argón seco. Se añade entonces CuI (2 mg, 0,01 mmol) y la mezcla se desgasifica adicionalmente. La mezcla se agita bajo argón durante 6 h, después se diluye con CH₂Cl₂ (20 ml) y se lava con una mezcla 3:1 de NH₄C acuoso saturado y NH₄OH acuoso al 28 % (10 ml) y con salmuera (10 ml), los lavados acuosos se extraen de nuevo con CH₂Cl₂ (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre K₂CO₃, se filtran y se concentran para proporcionar 115 mg de producto bruto que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluido con NH₃ 2M en MeOH (2,5 %) y CH₂Cl₂ (97,5 %)), para dar el compuesto deseado.

Condición C:

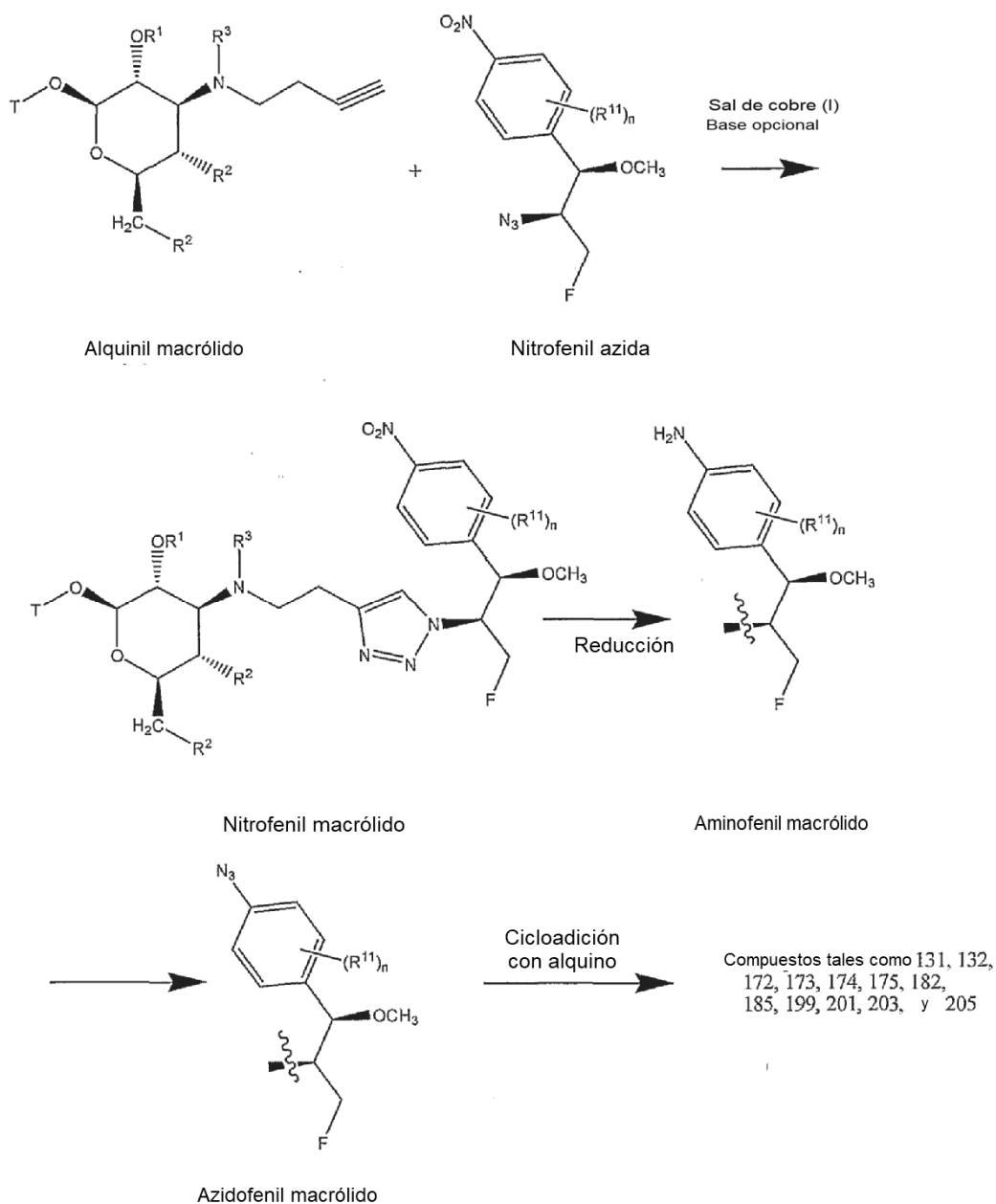
A una solución agitada de compuesto alquinilo (0,10 mmol) y base de Hunig (0,2 ml) en 3 ml de THF se añade el compuesto de azida (0,50 mmol) y CuI (20 mg, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se agita bajo argón durante 60 horas, después se vierte en NH₄Cl acuoso saturado y se extrae con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran para proporcionar un residuo bruto que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (elución con CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 25:1:0,1) y después por TLC preparativa (elución con CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 25:1:0,1) para proporcionar el compuesto deseado.

Condición D

Se desgasifican completamente una solución del compuesto alquinilo (0,15 mmol) y el compuesto de azida (0,25 mmol) en 2,7 ml de THF evacuando como alternativa el vaso de reacción y purgando con argón seco. Se añade entonces CuI (10 mg, 0,05 mmol) y la mezcla se desgasifica adicionalmente. La mezcla se agita bajo argón durante 4 h, después se concentra a vacío, se disuelve en CH₂Cl₂ (1 ml), y se coloca directamente sobre una columna de gel de sílice. La elución con NH₃ 2 molar (M) en MeOH (3 %) y CH₂Cl₂ (97%) da el compuesto deseado.

Síntesis de compuestos en los que el sustituyente "A" contiene un anillo de triazol

Los compuestos 131, 132, 172, 173, 174, 175, 182, 185, 199, 201, 203 y 205, así como otros compuestos similares, corresponden a la estructura genérica en la que el sustituyente A, tal como se define para los compuestos de la presente Invención, contiene un anillo de triazol. Para los compuestos 131, 132, 172, 173, 174, 175, 182, 185, 199, 201, 203 y 205, (R¹¹)_n es hidrógeno, es decir, el anillo fenilo está únicamente sustituido por A. Estos compuestos se preparan generalmente a partir de la reacción de cicloadición del alquinil macrólido deseado y el compuesto de nitro fenil azida para formar el compuesto nitrofenil macrólido resultante. Este compuesto nitrofenil macrólido se transforma entonces en el compuesto deseado. Para los compuestos 131, 132, 172, 173, 174, 175, 182, 185, 199, 201, 203 y 205, el grupo nitro se convierte en un grupo azida a través de una amina. El grupo azida se hace reaccionar entonces con un alquino adecuadamente funcionalizado en una segunda reacción de cicloadición para formar el compuesto deseado.

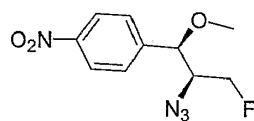


En la Tabla 2 se proporcionan otros detalles para algunos de los compuestos de la presente invención, que se organizan de la siguiente manera:

5 La primera columna (denominada "Compuesto") enumera los números de compuestos correspondientes a los de la Tabla 1 anterior.

10 La segunda columna (denominada "Alquinil macrólido") corresponde a los compuestos de alquinil macrólidos que se pueden usar en la síntesis de los compuestos de la presente invención. Ejemplos no limitativos de compuestos de alquinil macrólido, marcados M1 a M28 se muestran separadamente a continuación en la Tabla 3.

15 La tercera columna (denominada "Azida") corresponde a los compuestos de azida que se pueden usar en la síntesis de los compuestos de la presente invención. Debe señalarse que los compuestos 131, 132, 172, 173, 174, 175, 182, 185, 199, 201, 203 y 205, así como otros compuestos similares, se preparan a través de un intermedio de nitro fenil azida común. X. El grupo nitro se transforma adicionalmente después de la reacción de cicloadición para producir el producto final deseado.



X

5 La cuarta columna (denominada "Rendimiento") proporciona el rendimiento porcentual correspondiente a la reacción de cicloadición del alquinil macrólido y el compuesto de azida para el compuesto indicado. En el caso de los compuestos 131, 132, 172, 173, 174, 175, 182, 185, 199, 201, 203 y 205, el rendimiento es un promedio general para la reacción del alquinil macrólido y el nitro fenil azida X.

10 La quinta columna (denominada "LCMS") proporciona los datos espectrales de masa de cromatografía líquida, cuando están disponibles, para el compuesto.

Tabla 2			
Compuesto	Alquinil macrólido	Azida	LCMS
100	M1		538,2 (M + 2H) ²⁺
101	M1		537,7 (M + 2H) ²⁺
102	M1		552,6 (M + 2H) ²⁺
103	M1		538,2 (M + 2H) ²⁺
104	M1		544,6 (M + 2H) ²⁺
105	M1		538,2 (M + 2H) ²⁺
106	M1		545,675 (M + 2H) ²⁺
107	M1		532,6 (M + 2H) ²⁺

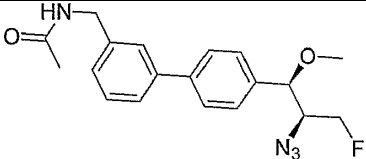
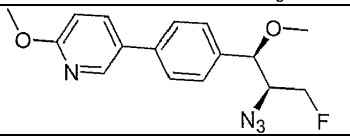
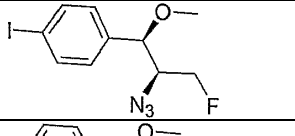
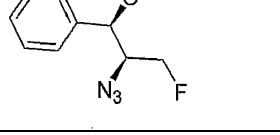
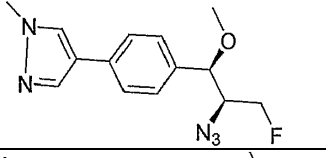
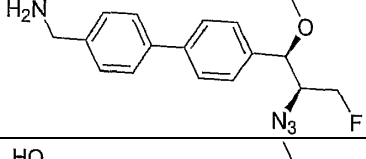
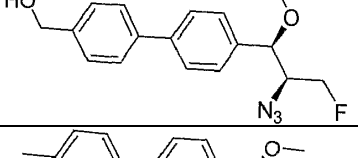
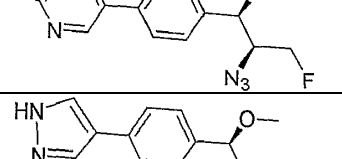
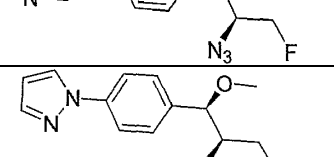
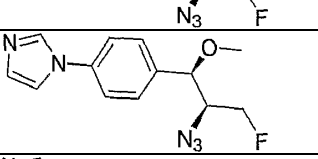
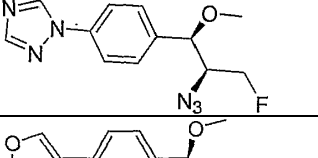
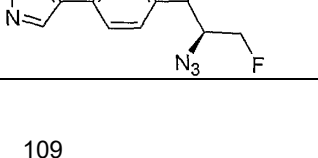
Tabla 2			
Compuesto	Alquinil macrólido	Azida	LCMS
108	M1		572,7 (M + 2H) ²⁺
109	M1		552,6 (M + 2H) ²⁺
110	M1		562,1 (M + 2H) ²⁺
111	M1		499,1 (M + 2H) ²⁺
112	M1		539,2 (M + 2H) ²⁺
113	M1		551,7 (M + 2H) ²⁺
114	M1		552,2 (M + 2H) ²⁺
115	M2		---
116	M1		532,2 (M + 2H) ²⁺
117	M1		532,2 (M + 2H) ²⁺
118	M1		532,2 (M + 2H) ²⁺
119	M1		532,1 (M + 2H) ²⁺
120	M3		1063,0 (M + H) ⁺

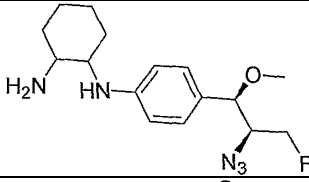
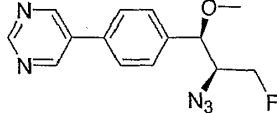
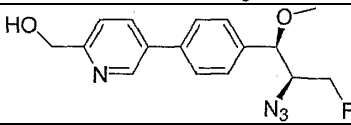
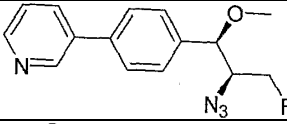
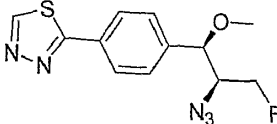
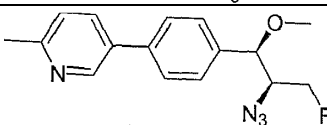
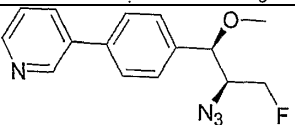
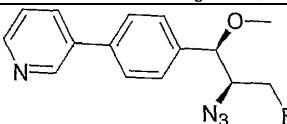
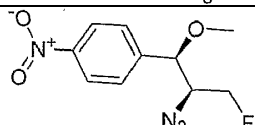
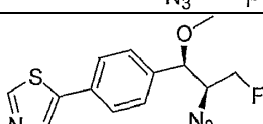
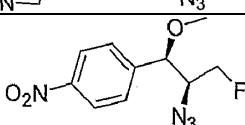
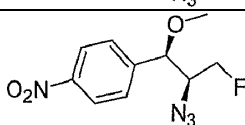
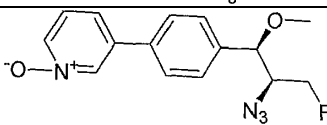
Tabla 2			
Compuesto	Alquinil macrólido	Azida	LCMS
121	M1		555,2 (M + 2H) ²⁺
122	M3		1074,1 (M + H) ⁺
123	M3		552,2 (M + 2H) ²⁺
124	M3		1073,3 (M + H) ⁺
125	M1		541,2 (M + 2H) ²⁺
126	M3		1087 (M + H) ⁺
127	M4		955 (M + 2) ⁺
128	M5		913 (M + H) ⁺
129	M1		521,6 (M + 2H) ²⁺
130	M1		540,7 (M + 2H) ²⁺
131	M1		568,7 (M + 2H) ²⁺
132	M1		532,7 (M + 2H) ²⁺
133	M3		1088,8 (M + H) ⁺

Tabla 2			
Compuesto	Alquinil macrólido	Azida	LCMS
134	M1		545,7 (M + 2H) ²⁺
135	M1		548,2 (M + 2H) ²⁺
136	M3		1093,8 (M + H) ⁺
137	M5		934 (M + H) ⁺
138	M3		914 (M + H) ⁺
139	M1		536,1 (M + 2H) ²⁺
140	M1		529,2 (M + 2H) ²⁺
141	M1		537,2 (M + 2H) ²⁺
142	M1		545,2 (M + 2H) ²⁺
143	M1		534,7 (M + 2H) ²⁺
144	M1		527,7 (M + 2H) ²⁺
145	M1		520,6 (M + 2H) ²⁺

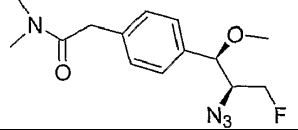
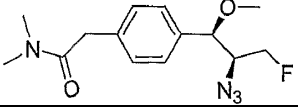
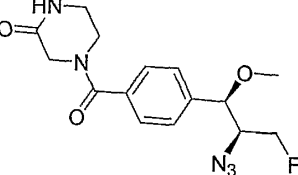
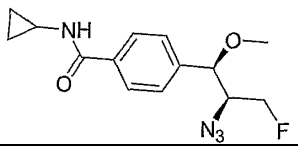
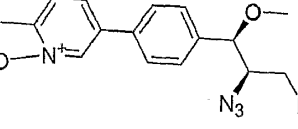
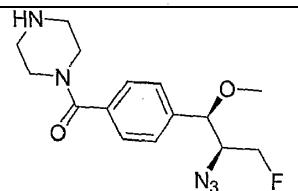
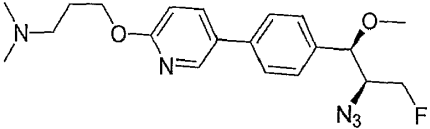
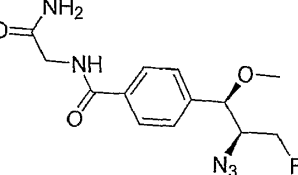
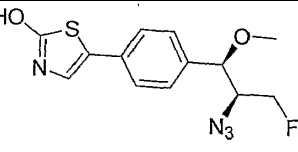
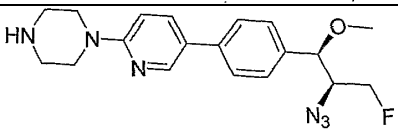
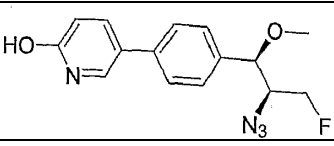
Tabla 2			
Compuesto	Alquinil macróido	Azida	LCMS
146	M1		541,6 (M + 2H) ²⁺
147	M3		541,2 (M + 2H) ²⁺
148	M1		562,2 (M + 2H) ²⁺
149	M1		540,7 (M + 2H) ²⁺
150	M1		552,7 (M + 2H) ²⁺
151	M1		555,2 (M + 2H) ²⁺
152	M1		588,2 (M + 2H) ²⁺
153	M1		549,2 (M + 2H) ²⁺
154	M1		548,7 (M + 2H) ²⁺
155	M1		579,7 (M + 2H) ²⁺
156	M1		545,7 (M + 2H) ²⁺

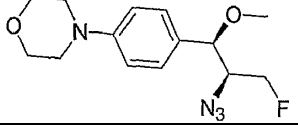
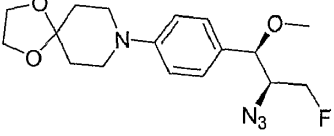
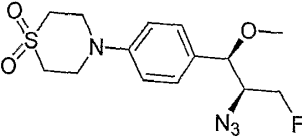
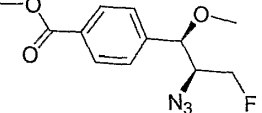
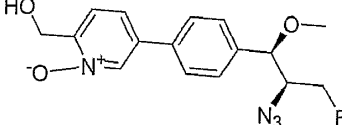
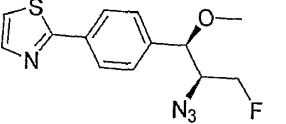
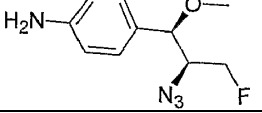
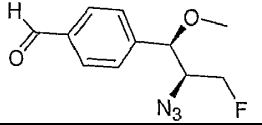
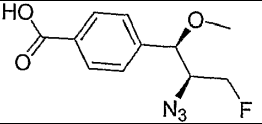
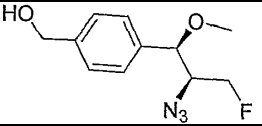
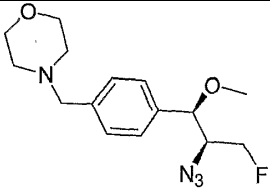
Tabla 2			
Compuesto	Alquinil macrólido	Azida	LCMS
157	M1		541,7 (M + 2H) ²⁺
158	M1		569,8 (M + 2H) ²⁺
159	M1		565,7 (M + 2H) ²⁺
160	M1		528,2 (M + 2H) ²⁺
161	M1		560,5 (M + 2H) ²⁺
162	M1		540,7 (M + 2H) ²⁺
163	M1		506,6 (M + 2H) ²⁺
164	M1		513,1 (M + 2H) ²⁺
165	M1		521,1 (M + 2H) ²⁺
166	M1		514,1 (M + 2H) ²⁺
167	M1		548,6 (M + 2H) ²⁺

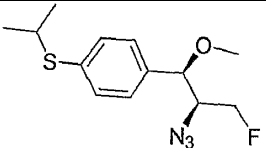
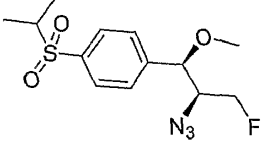
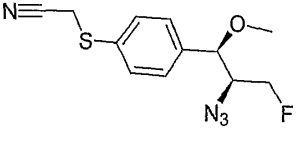
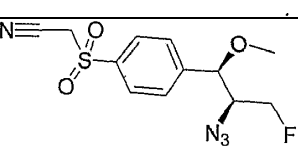
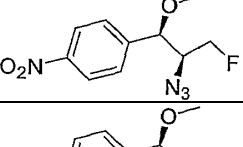
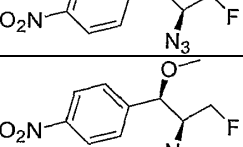
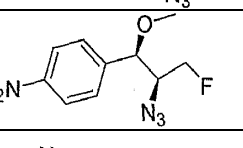
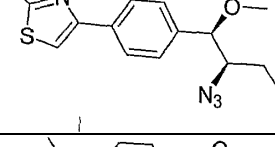
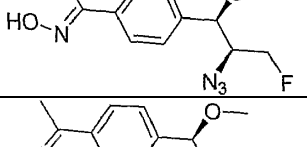
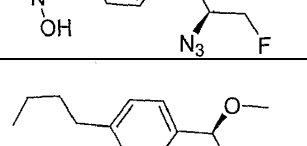
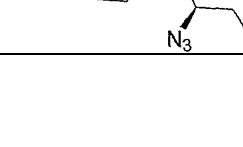

Tabla 2			
Compuesto	Alquinil macrólido	Azida	LCMS
168	M1		536 (M + 2H) ²⁺
169	M1		552 (M + 2H) ²⁺
170	M1		534,5 (M + 2H) ²⁺
171	M1		550,5 (M + 2H) ²⁺
172	M1		547,8 (M + 2H) ²⁺
173	M1		561,2 (M + 2H) ²⁺
174	M1		569,8 (M + 2H) ²⁺
175	M1		554,3 (M + 2H) ²⁺
176	M1		548,7 (M + 2H) ²⁺
177	M1		527,7 (M + 2H) ²⁺
178	M1		527,7 (M + 2H) ²⁺
179	M1		527,2 (M + 2H) ²⁺

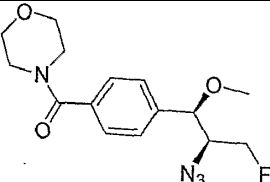
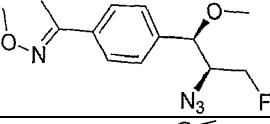
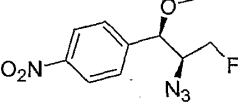
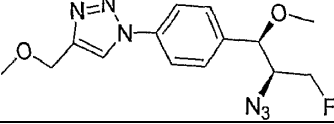
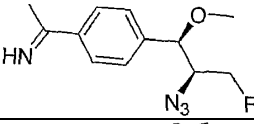
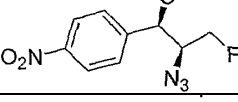
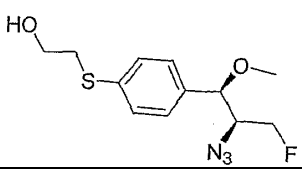
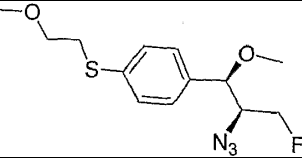
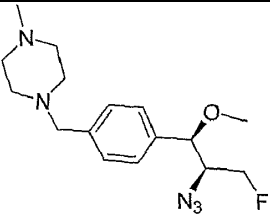
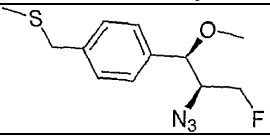
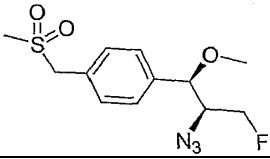
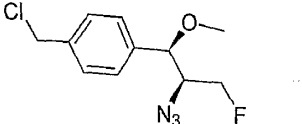
Tabla 2			
Compuesto	Alquinil macrólido	Azida	LCMS
180	M1		555,7 (M + 2H) ²⁺
181	M1		534,6(M + 2H) ²⁺
182	M1		552,8 (M + 2H) ²⁺
183	M1		554,7 (M + 2H) ²⁺
184	M1		519,7 (M + 2H) ²⁺
185	M1		606,3 (M + 2H) ²⁺
186	M1		537,1 (M + 2H) ²⁺
187	M1		544,1 (M + 2H) ²⁺
188	M1		555,1 (M + 2H) ²⁺
189	M1		529,1 (M + 2H) ²⁺
190	M1		545,1(M + 2H) ²⁺
191	M1		523,3 (M + 2H) ²⁺

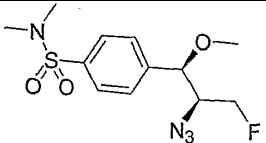
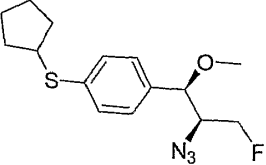
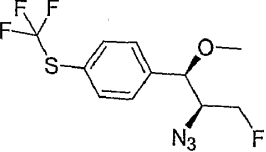
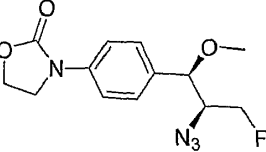
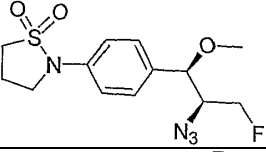
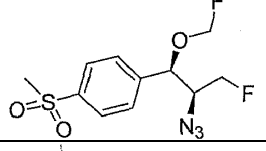
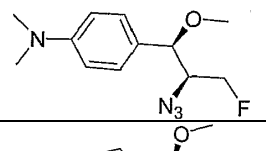
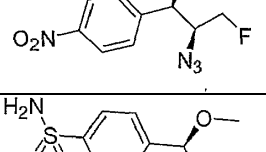
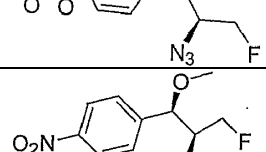
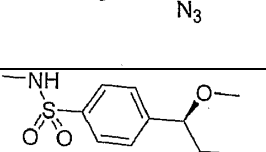
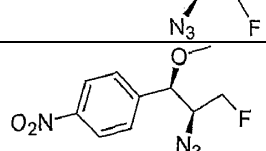
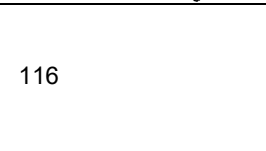
Tabla 2			
Compuesto	Alquinil macróido	Azida	LCMS
192	M1		552,7 (M + 2H) ²⁺
193	M1		549,2 (M + 2H) ²⁺
194	M1		549,1 (M + 2H) ²⁺
195	M1		541,8 (M + 2H) ²⁺
196	M1		558,5 (M + 2H) ²⁺
197	M1		547,1 (M + 2H) ²⁺
198	M1		520,6 (M + 2H) ²⁺
199	M1		560,9 (M + 2H) ²⁺
200	M1		538,5 (M + 2H) ²⁺
201	M1		561,1 (M + 2H) ²⁺
202	M1		545,7 (M + 2H) ²⁺
203	M1		554,8 (M + 2H) ²⁺

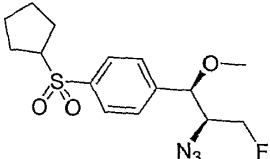
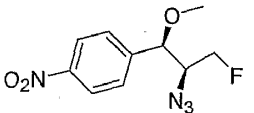
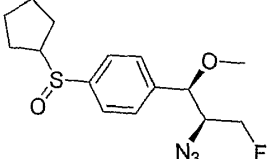
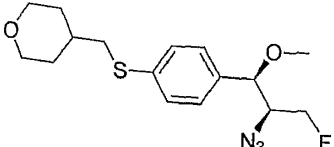
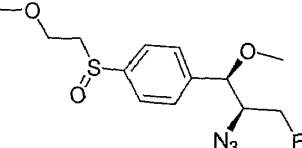
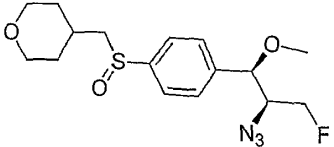
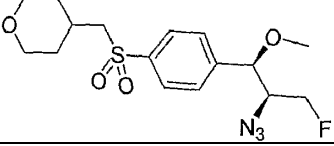
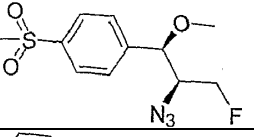
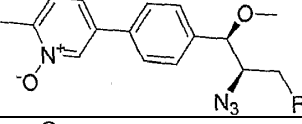
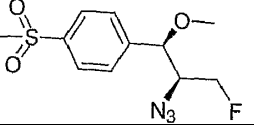
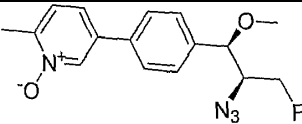
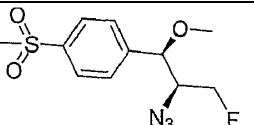
Tabla 2			
Compuesto	Alquinil macróido	Azida	LCMS
204	M1		565,2 (M + 2H) ²⁺
205	M1		567,8 (M + 2H) ²⁺
206	M1		557,2 (M + 2H) ²⁺
207	M1		564,2 (M + 2H) ²⁺
208	M1		552,1 (M + 2H) ²⁺
209	M1		572,2 (M + 2H) ²⁺
210	M1		580,2 (M + 2H) ²⁺
211	M6		1113,4 (M + H) ⁺
212	M6		1142,4 (M + H) ⁺
213	M7		1099,4 (M + H) ⁺
214	M7		1128,4 (M + H) ⁺
215	M8		1143,4 (M + H) ⁺

Tabla 2			
Compuesto	Alquinil macróido	Azida	LCMS
216	M8		1172,4 (M + H) ⁺
217	M1		543,6 (M + 2H) ²⁺
218	M1		559,8 (M + 2H) ²⁺
219	M1		547,2 (M + 2H) ²⁺
220	M1		511,0 (M + 2H) ²⁺
221	M1		550,5 (M + 2H) ²⁺
222	M1		542,1 (M + 2H) ²⁺
223	M1		552,5 (M + 2H) ²⁺
224	M1		511,6 (M + 2H) ²⁺
225	M1		558,7 (M + 2H) ²⁺
226	M1		566,6 (M + 2H) ²⁺

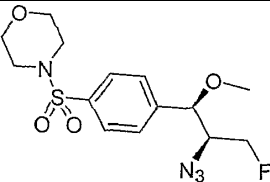
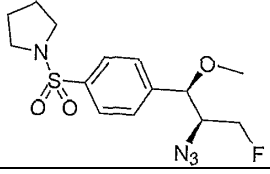
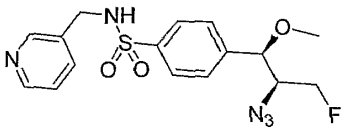
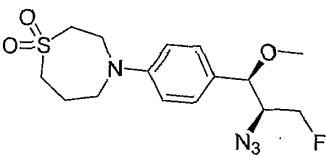
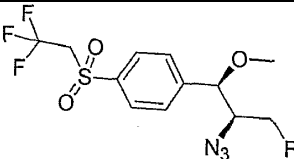
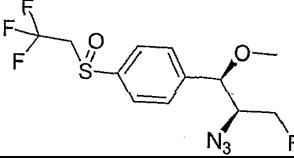
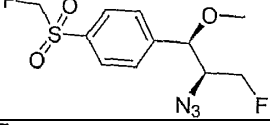
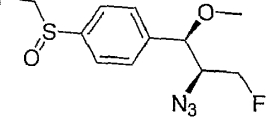
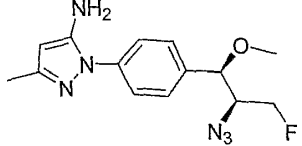
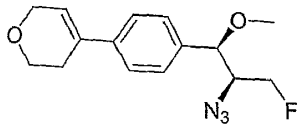
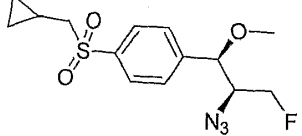
Tabla 2			
Compuesto	Alquinil macrólido	Azida	LCMS
227	M1		573,6 (M + 2H) ²⁺
228	M1		565,6 (M + 2H) ²⁺
229	M1		584,1 (M + 2H) ²⁺
230	M1		573,1 (M + 2H) ²⁺
231	M1		572,5 (M + 2H) ²⁺
232	M1		564,2 (M + 2H) ²⁺
233	M1		547,1 (M + 2H) ²⁺
234	M1		539,1 (M + 2H) ²⁺
235	M1		546,6 (M + 2H) ²⁺
236	M1		540,3 (M + 2H) ²⁺
237	M1		558,3 (M + 2H) ²⁺

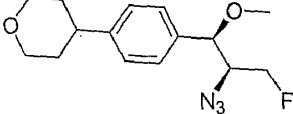
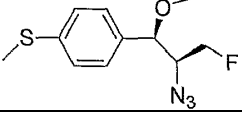
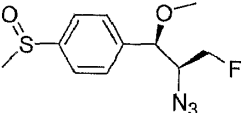
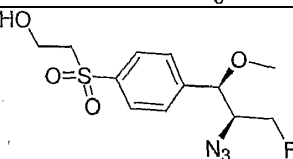
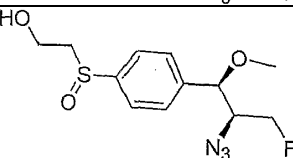
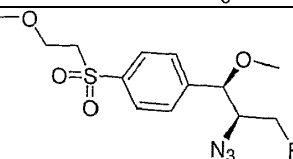
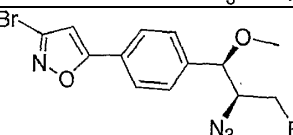
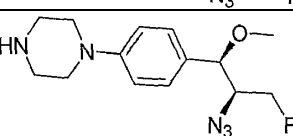
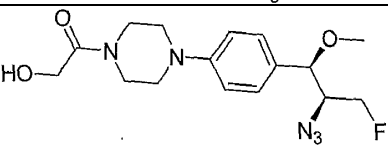
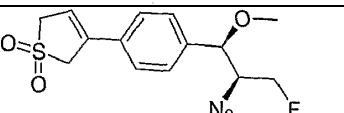
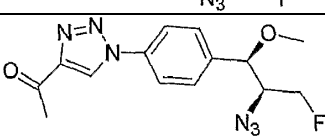
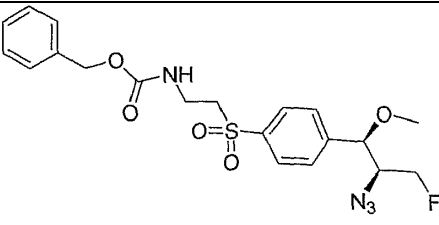
Tabla 2			
Compuesto	Alquinil macrólido	Azida	LCMS
238	M1		541,1 (M + 2H) ²⁺
239	M1		522,2 (M + 2H) ²⁺
240	M1		530,1 (M + 2H) ²⁺
241	M1		553,0 (M + 2H) ²⁺
242	M1		545,1 (M + 2H) ²⁺
243	M1		560,1 (M + 2H) ²⁺
244	M1		572,4 (M + 2H) ²⁺
245	M1		541,3 (M + 2H) ²⁺
246	M1		570,2 (M + 2H) ²⁺
247	M1		557,1 (M + 2H) ²⁺
248	M1		553,7 (M + 2H) ²⁺
249	M1		619,9 (M + 2H) ²⁺

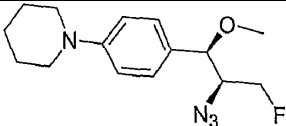
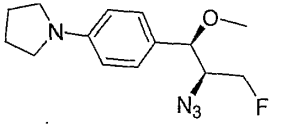
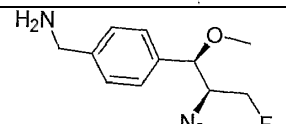
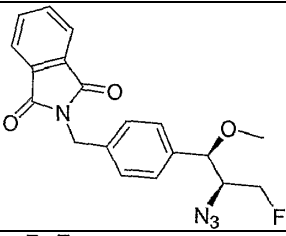
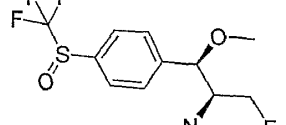
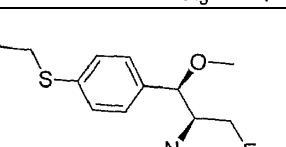
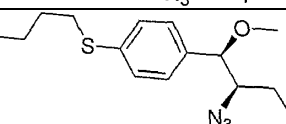
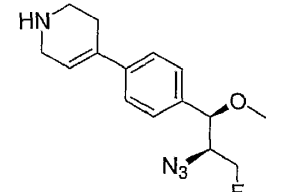
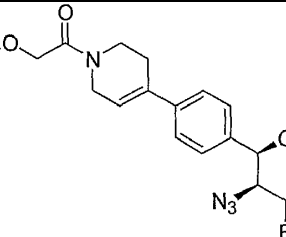
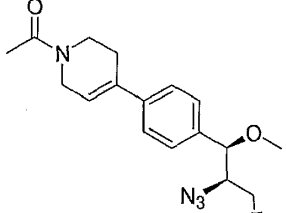
Tabla 2			
Compuesto	Alquinil macrólido	Azida	LCMS
250	M1		540,8 (M + 2H) ²⁺
251	M1		533,7 (M + 2H) ²⁺
252	M1		513,7 (M + 2H) ²⁺
253	M1		578,8 (M + 2H) ²⁺
254	M1		557,2 (M + 2H) ²⁺
255	M1		538,1 (M + 2H) ²⁺
256	M1		545,2 (M + 2H) ²⁺
257	M1		539,8 (M + 2H) ²⁺
258	M1		589,8 (M + 2H) ²⁺
259	M1		560,7 (M + 2H) ²⁺

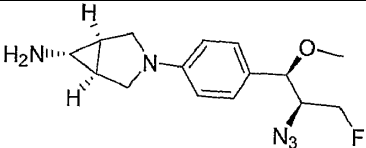
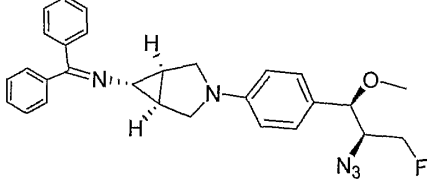
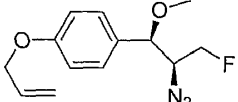
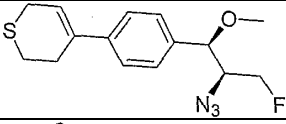
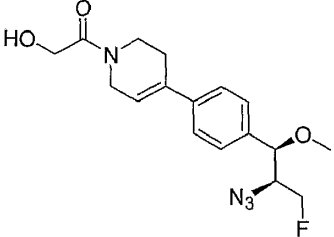
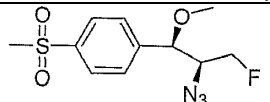
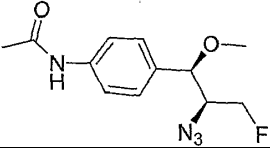
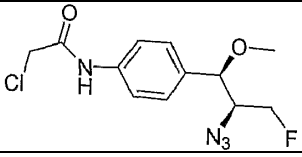
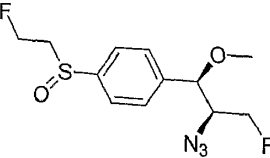
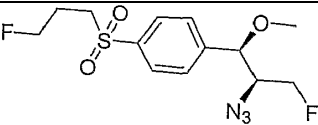
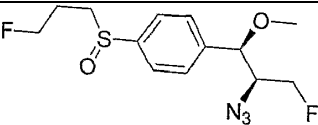
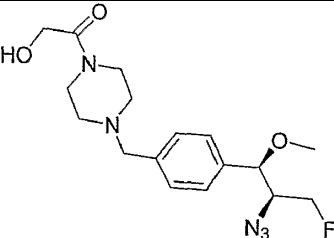
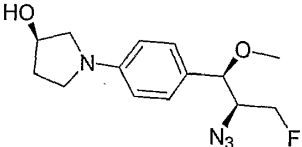
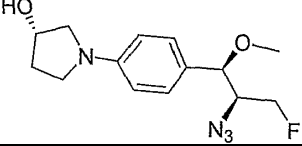
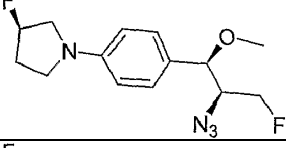
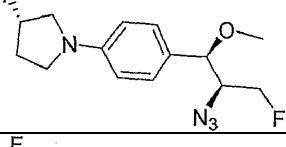
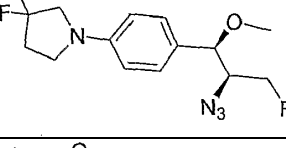
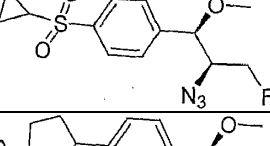
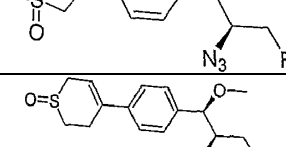
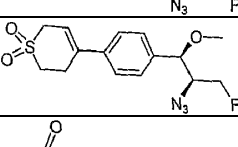
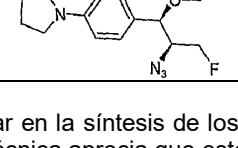
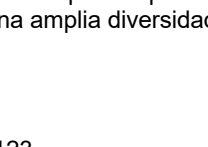
Tabla 2			
Compuesto	Alquinil macrólido	Azida	LCMS
260	M1		547,1 (M + 2H) ²⁺
261	M1		419,9 (M + 3H) ³⁺ 629,5 (M + 2H) ²⁺
262	M1		527,3 (M + 2H) ²⁺
263	M1		548,1 (M + 2H) ²⁺
264	M1		568,6 (M + 2H) ²⁺
265	M27		1039,3 (M + H) ⁺
266	M1		527,7 (M + 2H) ²⁺
267	M1		544,8 (M + 2H) ²⁺
268	M1		546,1 (M + 2H) ²⁺
269	M1		561,3 (M + 2H) ²⁺
270	M1		553,1 (M + 2H) ²⁺

Tabla 2			
Compuesto	Alquinil macrólido	Azida	LCMS
271	M1		577,3 (M + 2H) ²⁺
272	M1		541,6 (M + 2H) ²⁺
273	M1		541,8 (M + 2H) ²⁺
274	M1		542,8 (M + 2H) ²⁺
275	M1		542,8 (M + 2H) ²⁺
276	M1		551,8 (M + 2H) ²⁺
277	M1		551,1 (M + 2H) ²⁺
278	M1		558,3 (M + 2H) ²⁺
279	M1		556,2 (M + 2H) ²⁺
280	M1		564,3 (M + 2H) ²⁺
281	M1		540,6 (M + 2H) ²⁺

Los compuestos alquinil macrólidos que se pueden usar en la síntesis de los compuestos de la presente invención se muestran en la siguiente Tabla 3. Un experto en la técnica aprecia que estos compuestos alquinil macrólidos, M1 a M28, no son ejemplos limitantes y que se puede usar una amplia diversidad de alquinil macrólidos adicionales para preparar otros compuestos de la presente invención.

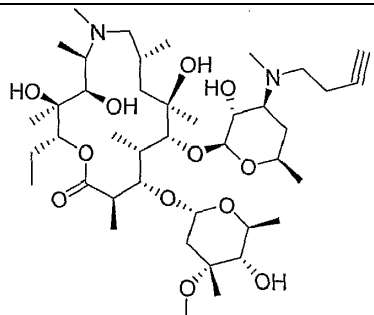
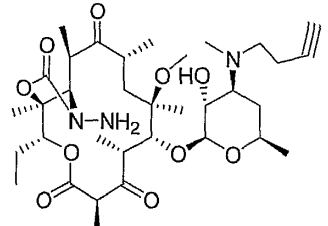
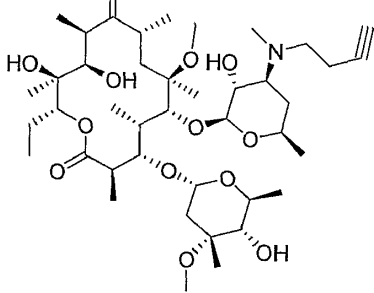
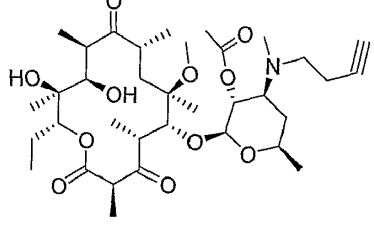
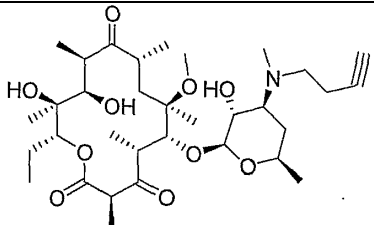
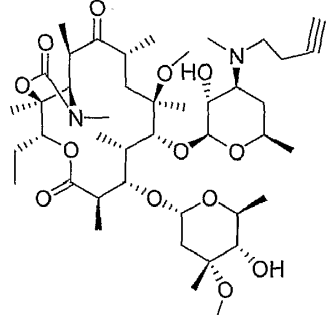
Tabla 3	
Compuestos alquinil macrólidos	Estructura
M1	
M2	
M3	
M4	
M5	
M6	

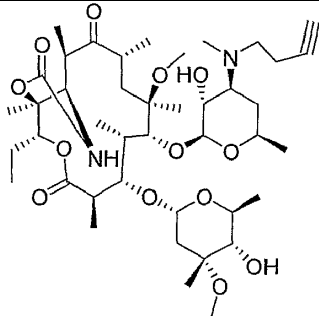
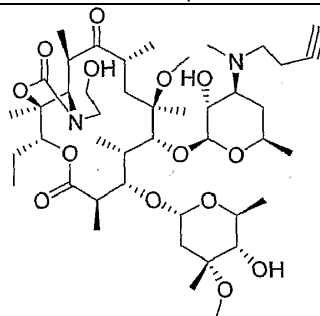
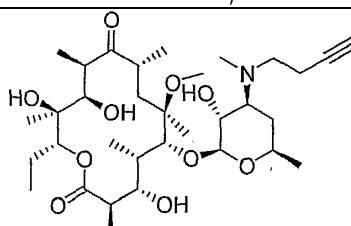
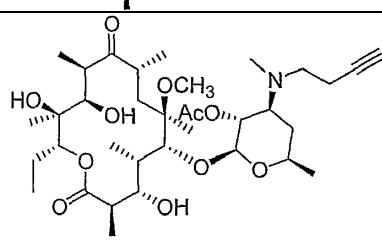
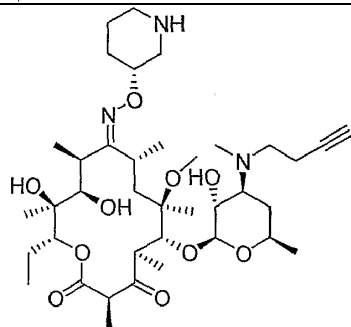
Tabla 3	
Compuestos alquinil macrólidos	Estructura
M7	
M8	
M9	
M10	
M11	

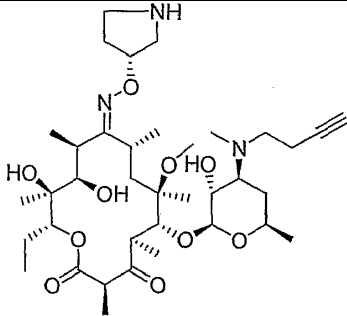
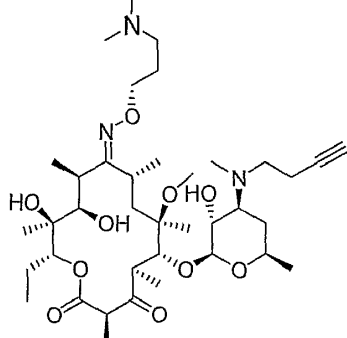
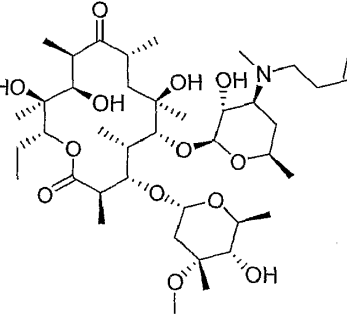
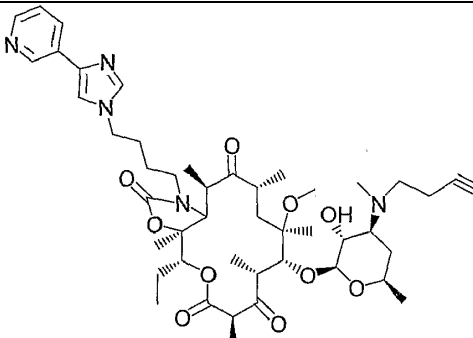
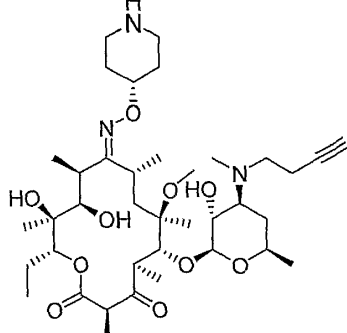
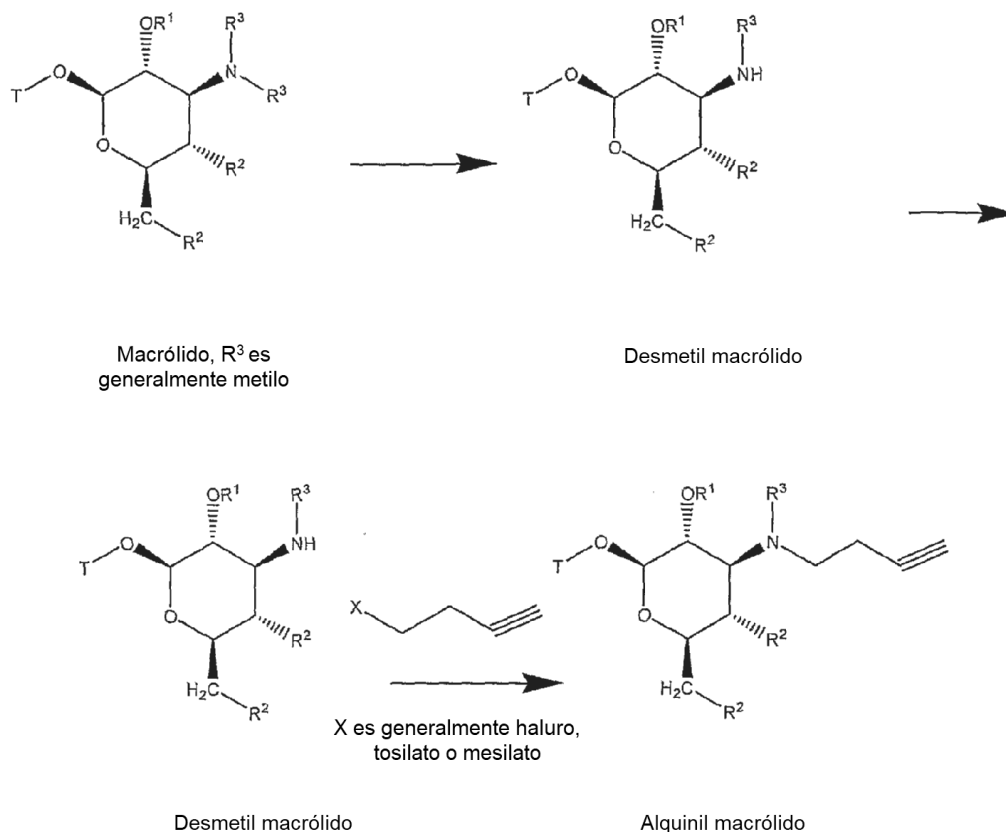
Tabla 3	
Compuestos alquinil macrólidos	Estructura
M12	
M13	
M14	
M15	
M16	

Tabla 3	
Compuestos alquinil macrólidos	Estructura
M17	
M18	
M19	
M20	
M21	

Tabla 3	
Compuestos alquini macrólidos	Estructura
M22	
M23	
M24	
M25	
M26	
M27	
M28	

Síntesis de alquinil macrólidos

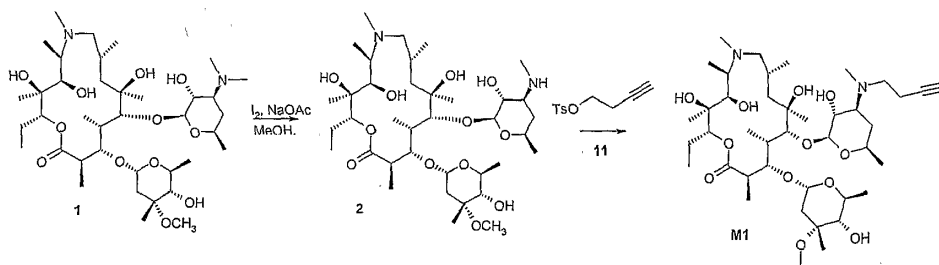
Los compuestos alquinil macrólidos, tales como los compuestos alquinil macrólidos M1 a M28, se preparan generalmente mediante la alquinilación (es decir, la adición de un grupo alquínico) a un compuesto de monometilamina macrólido. El monometilamina macrólido se prepara generalmente mediante la desmetilación del correspondiente compuesto de macrólido. Dependiendo del compuesto de macrólido y de los grupos funcionales presentes, el procedimiento de desmetilación puede implicar varias etapas, incluyendo diversas etapas de protección y desprotección. El compuesto desmetil macrólido está alquinilado con el correspondiente compuesto alquínico, que es generalmente un haluro, tosilato o mesilato de alquínico. Para los compuestos de la presente invención, se usan generalmente 4-bromo-1-butino, 4-yodo-1-butino o el tosilato o mesilato de 1-butin-4-ol. Ejemplos de procedimientos sintéticos para preparar alquinil macrólidos se encuentran en la solicitud de PCT n.º WO 2005/085266, publicada el 15 de septiembre de 2005, a Rib-X Pharmaceuticals, Inc. El siguiente esquema de reacción general esboza este procedimiento de alquinilación.



Los siguientes procedimientos esbozan la síntesis de diversos compuestos alquinil macrólidos de la presente invención.

Síntesis del alquinil macrólido M1

El alquinil macrólido M1 se prepara por desmetilación selectiva de azitromicina 1 para producir 3'-N-desmetilazitromicina 2. Este compuesto 2 se alquila selectivamente con tosilato de alquínico 11 para producir alquinil macrólido M1.



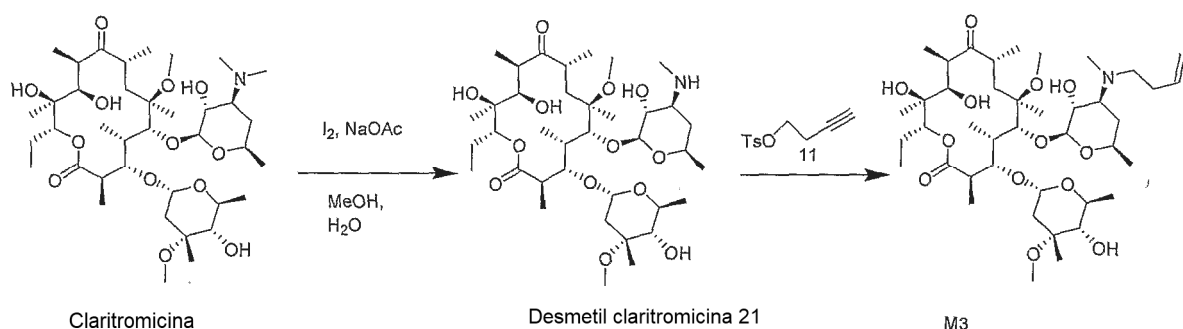
Síntesis de 3'-N-desmetilazitromicina 2

Se disolvió azitromicina 1 (0,80 g, 1,02 mmol) y acetato de sodio (NaOAc) (0,712 g, 8,06 mmol) en MeOH acuoso al 80 % (25 ml). La solución se calentó a 50 °C seguido de la adición de yodo (I₂) (0,272 g, 1,07 mmol) en tres lotes en 3 minutos. La reacción se mantuvo a un pH entre 8 y 9 añadiendo hidróxido sódico 1N (NaOH) (1 ml) a intervalos de 10 min y 45 minutos. La solución se volvió incolora en 45 minutos. La agitación se continuó durante 2 horas. Después de 2 horas TLC (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 10:1:0.05) mostró un único producto principal (R_f = 0.66). La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en H₂O (75 ml) que contenía NH₄OH (1,5 ml) y se extrajo con CHCl₃ (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (30 ml) que contenía NH₄OH (1,5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó para dar un residuo blanco. El producto bruto se purificó sobre columna de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 18:1:0.05 a 10:1:0.05 para proporcionar el compuesto 2 (0,41 g, 55 %).

Síntesis del alquinil macróido M1

Se agitó una mezcla de 3'-N-desmetilazitromicina 2 y tosilato 11 en la base de Hunig. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ (ac) y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre K₂CO₃ y el disolvente se evaporó para dar el producto. El producto bruto se purificó sobre columna de gel de sílice para dar M1 en forma de un sólido blanco.

Síntesis del alquinil macróido M3



Síntesis de 3'-N-desmetil-claritromicina 21

A una mezcla de claritromicina (1 g, 1,3 mmol) y NaOAc·3H₂O (0,885 g, 6,5 mmol) se añadió MeOH-H₂O (20 ml, 4:1) y la mezcla se calentó a 55-60 °C. Se añadió en porciones yodo (0,330 g, 1,3 mmol) y la reacción se agitó a 55-60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en 50 ml de CHCl₃ que contenía 1 ml de hidróxido de amonio. Se extrajo con CHCl₃ (4 x 50 ml), se lavó con agua (70 ml) que contenía 5 ml de hidróxido de amonio, se secó (Na₂SO₄ anhidro), se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, CHCl₃:MeOH:NH₄OH 100:10:0.1) para proporcionar 21. Rendimiento: 0,9 g (92 %).

Síntesis del alquinil macróido M3

Se agitó una mezcla de 3'-N-desmetil-claritromicina 21 y tosilato 11 en THF anhidro y base de Hunig. La reacción se vertió en CH₂Cl₂, se extrajo con NH₄OH acuoso al 2 % y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró por evaporación. El producto bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice para dar M3.

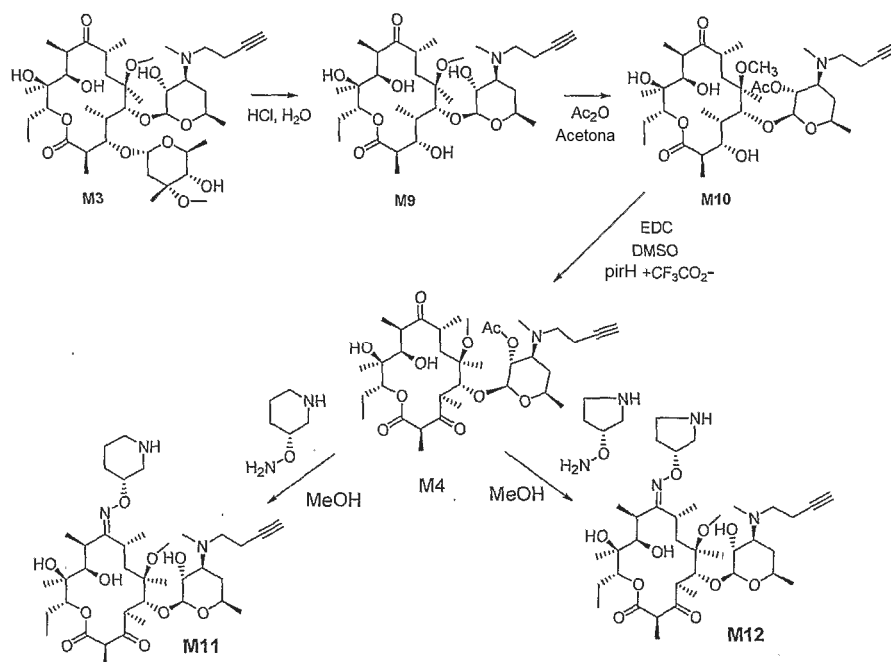
Síntesis del alquinil macróido M14

El alquinil macróido M14 se prepara usando un procedimiento análogo al de la fabricación de M3, partiendo de eritromicina A. El producto intermedio 3'-N-desmetil-eritromicina A se prepara usando un procedimiento descrito en la patente de EE.UU. n.º 3.725.385, a Freiberg, expedida el 3 de abril de 1973. El alquinil macróido M14 puede usarse adicionalmente para preparar una diversidad de macróidos análogos a los ya descritos para el núcleo de claritromicina.

Una mezcla de 3'-N-desmetil-eritromicina (1 g, 1,4 mmol) y el tosilato de 1-butin-4-ol (1,25 g, 5,6 mmol) en THF anhidro (15 ml) y la base de Hunig (2,2 ml, 11,9 mmol) se mantuvo agitando a 55 °C durante 48 horas. La reacción se vertió en CH₂Cl₂ (50 ml), se extrajo con NH₄OH acuoso al 2 % (3 x 30 ml) y salmuera saturada (1 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró por evaporación. El producto bruto se purificó sobre columna de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH 10:1 para dar alquinil macróido 14 (0,35 g, 32 %).

Síntesis de los alquinil macrólidos M4 M9, M10, M11 y M12

La síntesis de los alquinil macrólidos M4, M9, M10, M11 y M12 se representan en el esquema siguiente. El alquinil macrólido M9 se prepara a partir de la eliminación del azúcar cladinoso del alquinil macrólido M3 en condiciones ácidas. El alquinil macrólido M10 se prepara mediante la acetilación del macrólido M9. El macrólido M4 se prepara mediante la oxidación del grupo hidroxilo del macrólido M10. Los alquinil macrólidos M11 y M12 se preparan mediante la conversión de un grupo ceto del alquinil macrólido M4 en las oximas deseadas. La funcionalidad oxima se prepararon a partir del alquino M3 y como se muestra a continuación.



10

Síntesis del alquinil macrólido M9

Al alquinil macrólido M3 (0,7 g) se añadió 10 ml de HCl 0,9 N y la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se saturó con cloruro de sodio y se ajustó a pH 8 usando una solución acuosa de NH₄OH. La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml), se secó (con Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación de la mezcla bruta de reacción por cromatografía ultrarrápida (sílice de gel, 60 % de acetato de etilo en hexano) proporcionó 0,2 g (rendimiento del 35 %) del descladinoso alquinil macrólido M9. Datos para M9: ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃, parcial): δ 0,82 (t, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,25 (dd, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,70 (s, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 4,40 (d, 1H), 5,15 (dd, 1H).

20

Síntesis del alquinil macrólido M5

Una solución de alquinil macrólido M4 (1g, 1,5mmol) en MeOH (30 ml) se sometió a reflujo durante 12 h. La solución se concentró y el material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice de gel (50 % de acetato de etilo en hexano). Rendimiento: 0,5 g de M5 (53 %).

25

Síntesis del alquinil macrólido M10

A una solución de alquinil macrólido M9 (0,200 g, 0,32 mmol) en acetona (2 ml) se añadió anhídrido acético (0,050 ml 0,5 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (3 x 50 ml), se secaron (Na₂SO₄ anhidro) y se concentraron a presión reducida. La mezcla bruta de reacción se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 50 % de acetato de etilo en hexano) para producir 0,1 g (rendimiento de 50 %) de alquinil macrólido de acetato funcionalizado M10. Datos para M10: ¹HNMR(300 MHz, CDCl₃, parcial): δ 0,84 (t, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 3,00 (q, 1H), 3,25 (s, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,70 (bs, 1H), 3,82 (bs, 1H), 3,97 (s, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,77 (dd, 1H), 5,15 (dd, 1H).

35

Síntesis del alquinil macrólido M4

A una solución de alquinil macrólido M10 (0,090 g, 0,134 mmol), EDC·HCl (0,172 g, 0,90 mmol) y DMSO (0,171 ml, 2,41 mmol) en CH₂Cl₂ (1,5 ml) se añadió gota a gota una solución de trifluoroacetato de piridino (0,174 g, 0,90 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) a 15 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó

40

durante 3 h. La reacción se apagó con agua (2 ml) y se dejó en agitación durante 30 min. La mezcla se vertió entonces en CHCl_3 (50 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml), se secó (sobre Na_2SO_4 anhidro) y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 30 % de acetato de etilo en hexano) para producir 0,070g (78 %) del alquinil macrólido M4 (también denominado comúnmente un cetólido). Los datos para M4: M4 MS (ESI) m/e 668 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , parcial): δ 0,86 (t, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,95-3,10 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 1H), 3,45-3,65 (m, 1H), 3,80 (q, 1H), 3,90 (s, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,76 (dd, 1H), 5,10 (dd, 1H).

Síntesis del alquinil macrólido M11

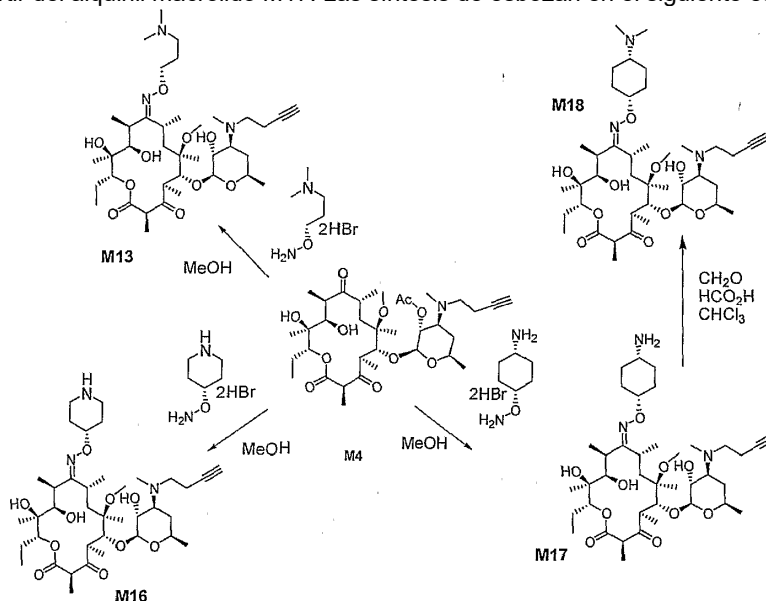
A una solución de M4 (2 g, 2,9 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió bromhidrato de (R)-N-piperidin-3-il-hidroxilamina (1,26 g, 4,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 14 h. La mezcla se vertió entonces en (50 ml) y agua (50 ml), el pH se ajustó a 11 mediante la adición de NH_4OH y la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (50 ml), se secó (sobre Na_2SO_4 anhidro) y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12:1 CH_2Cl_2 y amoníaco metanólico 2M) para producir 2g (78 %) del alquinil macrólido oxima funcionalizado M11 como una mezcla 1:1 de isómeros E/Z. Datos para M11: MS (ESI) m/e 724,7 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Síntesis del alquinil macrólido M12

El alquinil macrólido M12 se sintetizó a partir del alquinil macrólido M4 y bromhidrato de (R)-N-pirrolidin-3-il-hidroxilamina usando las condiciones descritas anteriormente para la síntesis del alquinil macrólido M11. Datos para M12: MS (ESI) m/e 710,6 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Síntesis de los alquinil macrólidos M13 M16, M17 y M18

Los alquinil macrólidos M13, M16 y M17 también se sintetizan a partir del alquinil macrólido M4. El alquinil macrólido M18 se sintetiza a partir del alquinil macrólido M17. Las síntesis de esbozan en el siguiente esquema de reacción.



Síntesis del alquinil macrólido M13

El alquinil macrólido M13 se sintetizó a partir del alquinil macrólido M4 y bromhidrato de N-[2-dimetilaminoetil]-hidroxilamina usando las condiciones descritas anteriormente para la síntesis del M11 oxima. Datos para M13: MS (ESI) m/e 726,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Síntesis del alquinil macrólido M16

El alquinil macrólido M16 se sintetizó a partir del M4 alquino y bromhidrato de N-piperidin-4-il-hidroxilamina usando las condiciones descritas anteriormente para la síntesis del M11 oxima. Datos para M16: MS (ESI) m/e 724,6 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Síntesis del alquinil macróido M17

El alquinil macróido M17 se sintetizó a partir del M4 alquino y bromhidrato de cis-4-aminociclohexil-hidroxilamina usando las condiciones descritas anteriormente para la síntesis del M11 oxima. Datos para M17: MS (ESI) m/e 738.7 (M+H)⁺.

Síntesis del alquinil macróido M18

A una solución de alquinil macróido M17 (20 mg, 0,02 mmol) en CHCl₃ (0,2 ml) se añadió formaldehído (5 mg de solución acuosa al 37 %, 0,06 mmol) y ácido fórmico (6 mg, 0,12 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C en un tubo sellado durante 12 h. La mezcla de reacción se repartió entre NaHCO₃ acuoso (10 ml) y cloroformo (10 ml), la fracción orgánica se secó sobre K₂CO₃, se filtró y se concentró para dar el alquinil macróido M18 en forma de un sólido blanco (18 mg). Datos para M18: MS (ESI) m/e 766,7 (M+H)⁺.

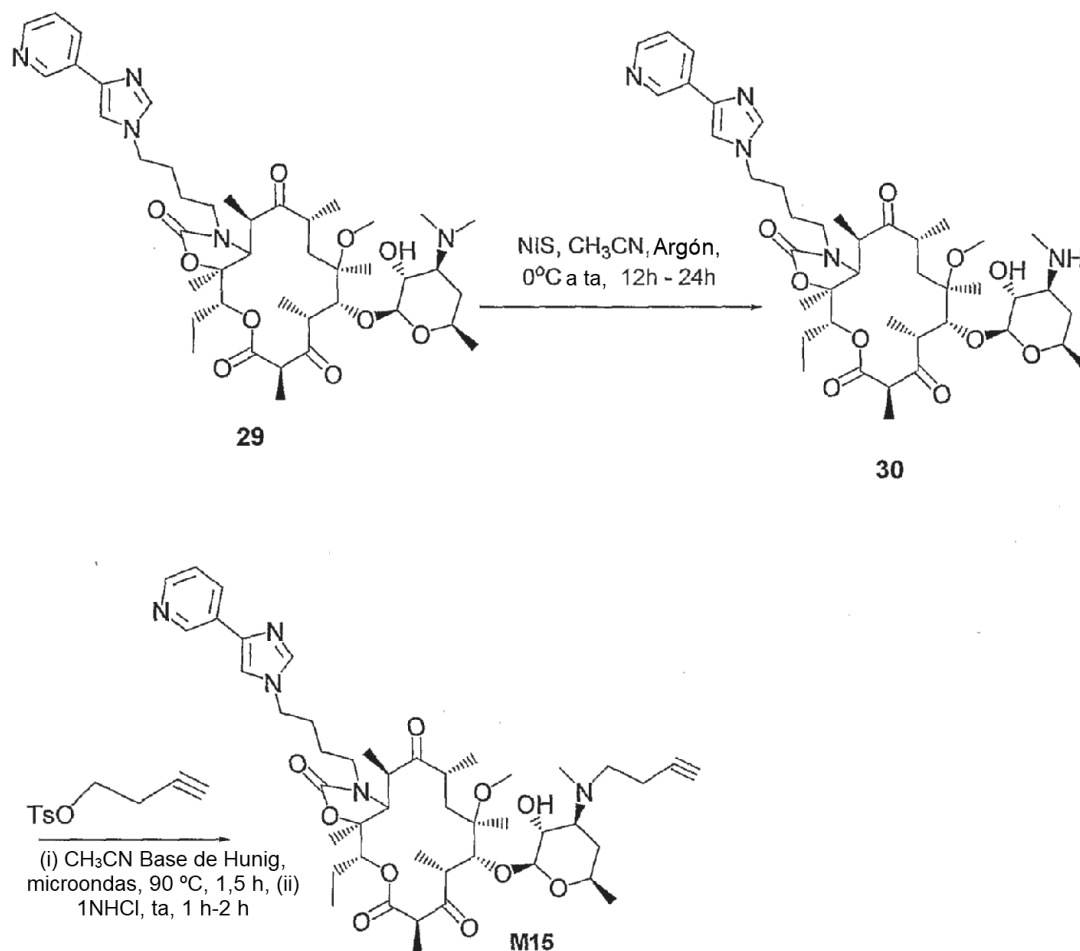
Síntesis del alquinil macróido M15

La telitromicina se N-desmetiló selectivamente y después se alquiló con tosilato de 1-butin-4-ol como se ha descrito para la azitromicina, eritromicina y claritromicina anteriormente.

Síntesis de 3'-N-desmetil telitromicina 30

A una solución de telitromicina 29 (3 g, 3,60 mmol) en acetonitrilo anhidro (70 ml) se añadió N-yodosuccinimida (NIS) (0,98 g, 4,32 mmol) en dos porciones en 30 minutos a 0 °C bajo atmósfera de argón. La mezcla se dejó calentar a ta y se agitó durante una noche. Se añadió CH₂Cl₂ (250 ml) y 5 % de Na₂S₂O₃ (80 ml) y las dos capas se separaron. La capa orgánica se extrajo con 5 % de Na₂S₂O₃ (1 x 80 ml), NH₄Cl diluido (1 x 80 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y el producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 0-8 % de amoniaco metanólico (NH₃ 2N) en CH₂Cl₂ para dar el compuesto 30 en forma de un sólido blanco (1,95 g, 68 %). MS (ESI) M/E; M+H⁺ 798.6.

Esquema 105 Síntesis del alquinil macróido M15.

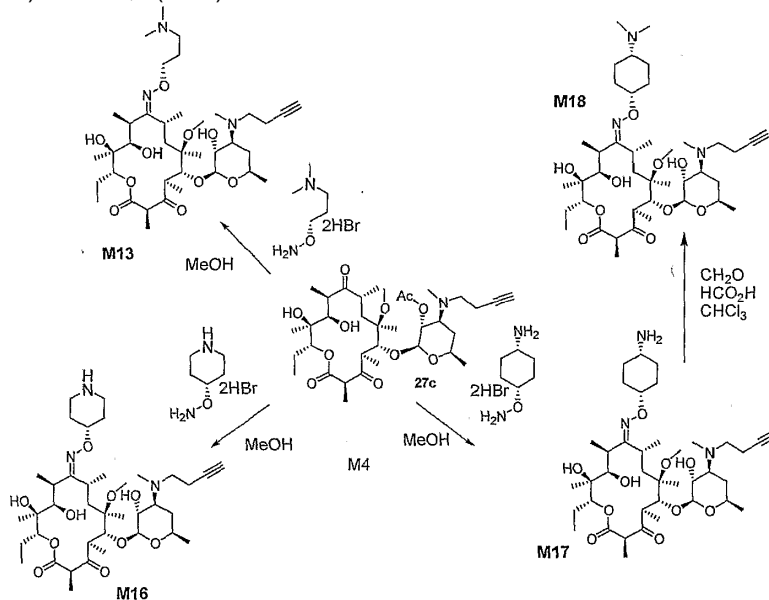


Síntesis de 3'-N-(but-3-inil) telitromicina, M15

Protocolo A: Una mezcla de amina 30 (0,66 g, 0,83 mmol) y tosilato 11 (0,33 g, 1,49 mmol) en THF (15 ml) y base de Hunig (3 ml) se calentó a 90 °C durante 5 días. El disolvente se evaporó; El residuo se disolvió en HCl 1N (50 ml) y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 h. Se añadió CH₂Cl₂ (30 ml) y las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 30 ml) y se basificó con NaOH (1N) para formar una suspensión blancuzca. La suspensión se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 30 ml) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y el producto bruto se purificó sobre gel de sílice con 0-6 % de amoníaco metanólico (NH₃ 2N) en CH₂Cl₂ para dar el compuesto M15 en forma de un sólido blanco (0,12 g, 17 %). MS (ESI) m/e 850,8 (M+H)⁺.

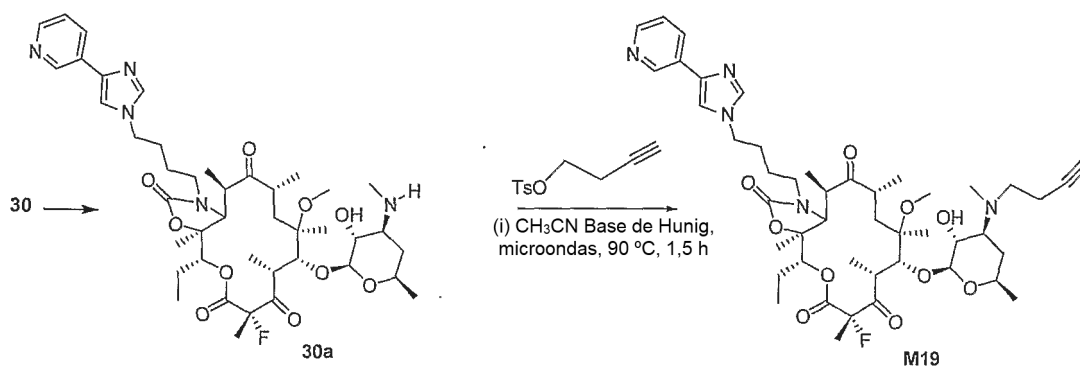
Síntesis de 3'-N-(but-3-inil) telitromicina, M15

Protocolo B: Una mezcla de amina 30 (0,66 g, 0,83 mmol) y tosilato 11 (0,40 g, 1,84 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y la base de Hunig (0,18 ml, 1 mmol) se calentó en microondas a 90 °C en 10 min y se mantuvo a 90 °C durante 1,5 h. La reacción se ventilo en 15 minutos y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en HCl 1N (60 ml) y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 h. Se añadió CH₂Cl₂ (30 ml) y las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 30 ml) y se basificó con KOH al 50 % para formar una suspensión blancuzca. La suspensión se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 30 ml) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y el producto bruto se purificó por TLC preparativa (placa de 2000 micras) eluyendo con CH₂Cl₂/amoníaco metanólico (NH₃ 2N) 12:1 para dar el compuesto M15 en forma de sólido blanco (0,19 g, 27 %). MS (ESI) m/e 850,8 (M+H)⁺.



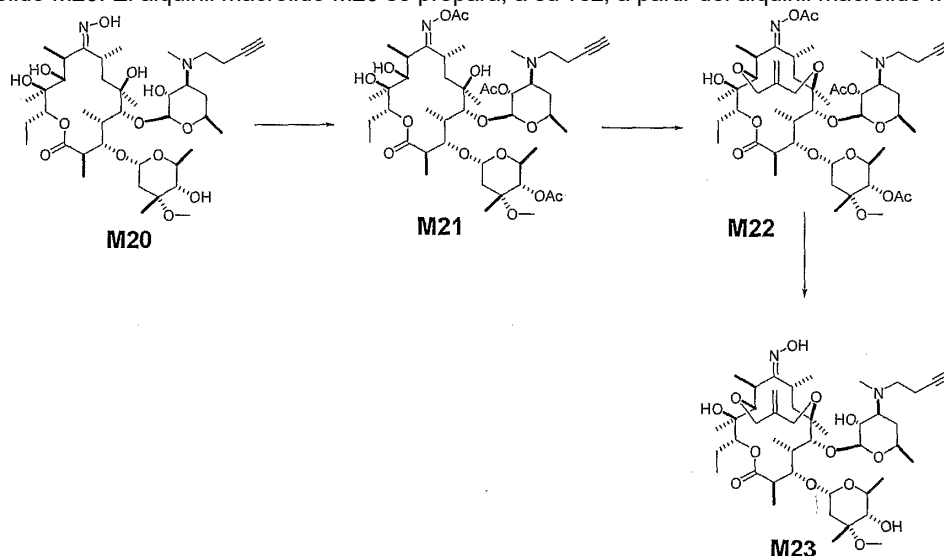
Síntesis del alquinil macrólido M19

Se trató desmetil telitromicina 30 de acuerdo con los procedimientos de la patente de EE.UU. N.º 6.124.269 para proporcionar el 2-fluoro amina 30a. Este fue entonces alquilado con el tosilato de 1-butin-4-ol en las condiciones de preparación de M15 para proporcionar el alquinil macrólido fluorado M19. Las reacciones se esbozan en el siguiente esquema.



Síntesis de los alquinil macrólidos M20, M21, M22 y M23

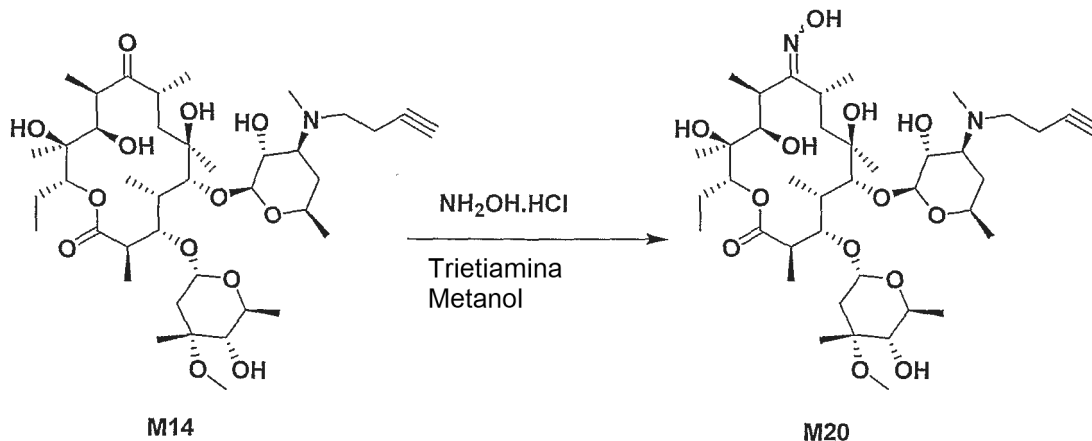
Los alquinil macrólidos M21, M22 y M23 se preparan de acuerdo con el siguiente esquema de reacción a partir del alquinil macrólido M20. El alquinil macrólido M20 se prepara, a su vez, a partir del alquinil macrólido M14.



5

Síntesis del alquinil macrólido M20

10 A una mezcla de alquinil macrólido M14 (1 g, 1,3 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,4 g, 6,4 mmol) se añadió metano (15 ml) y trietilamina (3,2 mmol). La solución se sometió a reflujo durante 72 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (50 ml) y se ajustó el pH a 11. La solución resultante se extrajo con diclorometano (4x 50 ml), se secó y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para producir M20 (C_2Cl_2 : NH_3 2 N -MeOH = 10:1). Rendimiento: 0,6g (60 %).



15

Síntesis del alquinil macrólido M21

20 A una solución de alquinil macrólido M20 (2 g, 2,54mmol) en THF (17 ml) a 0 °C se añadió Et_3N (1,50ml, 10,67mmol), seguido de la adición de anhídrido acético (946 μl , 9,91mmol), después, DMAP (34mg, 0,25mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 3h, después, se añadió Et_3N (150 μl , 1,07mmol) y anhídrido acético (95 μl , 0,99mmol). La mezcla se agitó durante 3 h. después, se añadió MeOH (2 ml). La mezcla de reacción se concentró y se añadió EtOAc (100 ml), se lavó con NaHCO_3 saturado (30 ml), después, salmuera (30 ml), se secó con Na_2SO_4 , dió 2,28 g de alquinil macrólido M21. El residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/e 913 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

25

Síntesis del alquinil macrólido M22

30 A una solución de alquinil M21 triacetato (913mg, 1 mmol, bruto), 2-metilen-1,3-propano-[bis-(terc-butil)carbonato] (865mg, 3 mmol) y 1,4-bis(difenilfosfino)-butano (dppb) (305mg, 0,70mmol) en THF (10ml, desgasificado) se añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92mg, 0,10mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 12 h, después, la mezcla de reacción se concentró y se añadió EtOAc (100ml). Se lavó con NaHCO_3 saturado (30ml), salmuera (30

ml), se secó con Na₂SO₄. El residuo se aisló por cromatografía de gel de sílice (CH₂Cl₂ a 2 % de MeOH en CH₂Cl₂ que contenía 0,2 % de NH₄OH), dió 340 mg de alquinil macróido M22 con un rendimiento del 35 % para dos etapas. MS (ESI) m/e 966 (M + H)⁺.

5 Síntesis del alquinil macróido M23

El alquinil macróido M22 (330mg, 0,34mmol) en MeOH (6ml), se sometió a reflujo durante 5 días. El residuo se aisló por CF (CH₂Cl₂ a 2 % de MeOH en CH₂Cl₂ que contenía 0,2 % de NH₄OH), dió 143 mg de alquinil macróido M23 con un rendimiento del 50 %.

10 MS (ESI) m/e 839 (M + H)⁺.

Síntesis del alquinil macróido M24

15 A una solución de alquinil macróido M4 (6,4g, 9,6 mmol) en piridina (25 ml) se añadió anhídrido metanosulfónico (4 g, 22,9 mmol) a 10 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La solución se concentró y se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y la solución de NaHCO₃ saturada (150 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 150 ml), se secó y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (50 % de acetato de etilo en hexano) para dar 5,9g de M24 (83 %).

20

Síntesis del alquinil macróido M25

25 A una solución de alquinil macróido M24 (5,9 g, 7,9 mmol) en acetona (25 ml) se añadió diazabicycloundeceno (DBU) (1,4 ml, 9,5 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 48 h, la reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con agua, se secó y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40 % de acetato de etilo en hexanos). Rendimiento de 3,6 g de M25 (70 %).

25

Síntesis del alquinil macróido M26

30 A una solución de M25 (3,3 g, 5 mmol) en cloruro de metileno (30 ml) se añadió DBU (1 ml, 6,5 mmol) a 0 °C. después se añadió carbonildiimidazol (1 g, 6,1 mmol) inmediatamente. Después de agitar durante 3 h. la reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con agua, se secó y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (70% de acetato de etilo en hexanos). Rendimiento de 3,4 g de M26 (89 %).

35

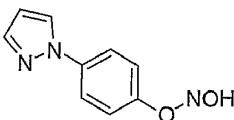
Síntesis del alquinil macróido M27

40 El alquinil macróido M27 se prepara a partir del alquinil macróido M23 por reducción de la oxima a la imina seguida de la acetilación del compuesto, que se oxida entonces para dar la cetona puente. El azúcar cladinosa se hidroliza entonces por tratamiento con ácido clorhídrico diluido.

40

Síntesis del alquinil macróido M28

45 El alquinil macróido M28 se prepara por reflujo del alquinil macróido M27 con el siguiente compuesto de hidroxilamina en metanol.



Síntesis del alquinil macróido M2

50 Una mezcla de M26 (1,48 g, 2 mmol) e hidrazina (0,65 ml, 20 mmol) en acetonitrilo (40 ml) y agua (6 ml) se calentó a 50 °C. Después de 5 h, la solución se concentró y se sometió a reflujo con MeOH (100 ml) durante 20 h. La solución se concentró y el material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice de gel (60 % de acetato de etilo en hexano). Rendimiento: 0,8 g de M2 (60 %).

50

Síntesis de los alquinil macróidos M6 M7 y M8

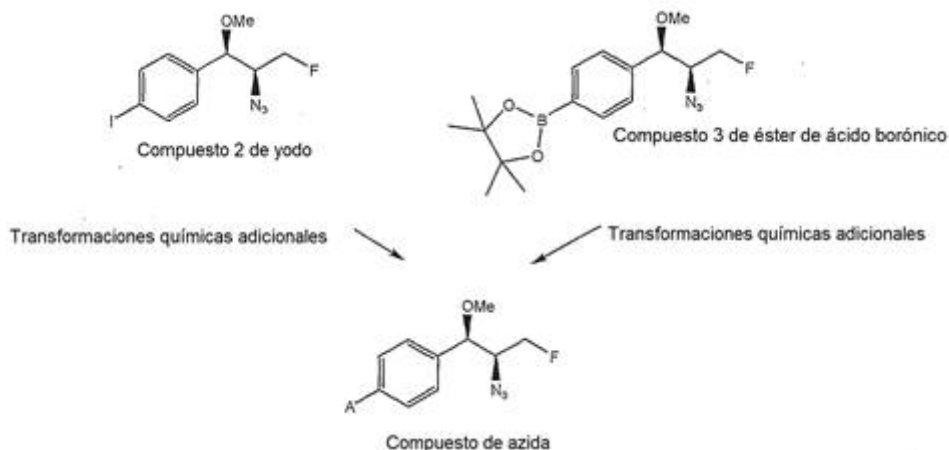
55

Los alquinil macróidos M6, M7 y M8 se preparan a partir de M26 (usando un procedimiento análogo al de la preparación de M2, en el que la hidrazina se reemplaza por metilamina, hidróxido de amonio y etanolamina respectivamente).

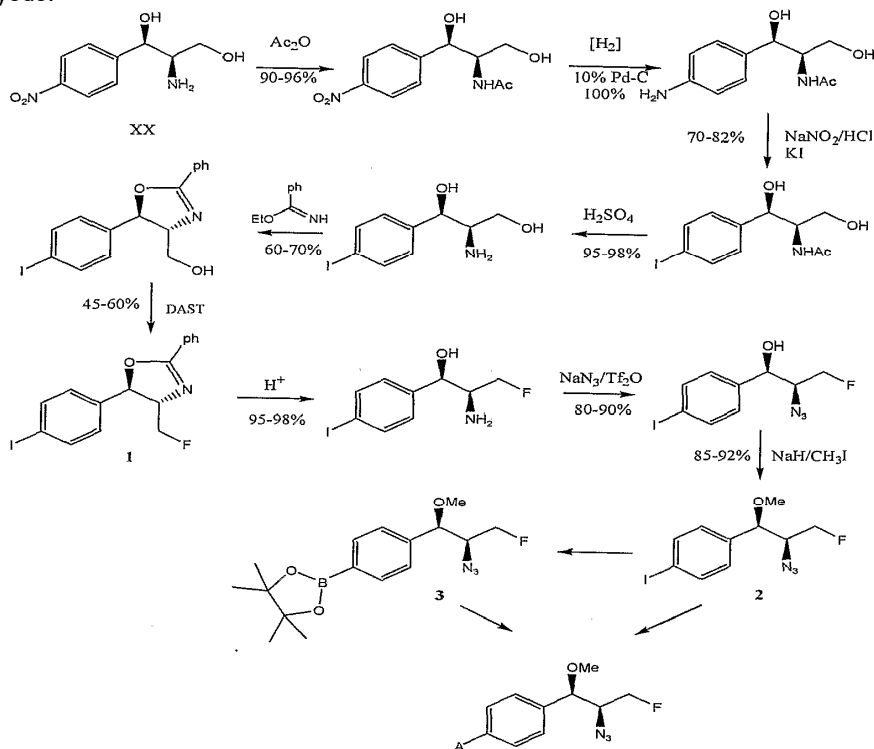
60

Síntesis de compuestos de azida

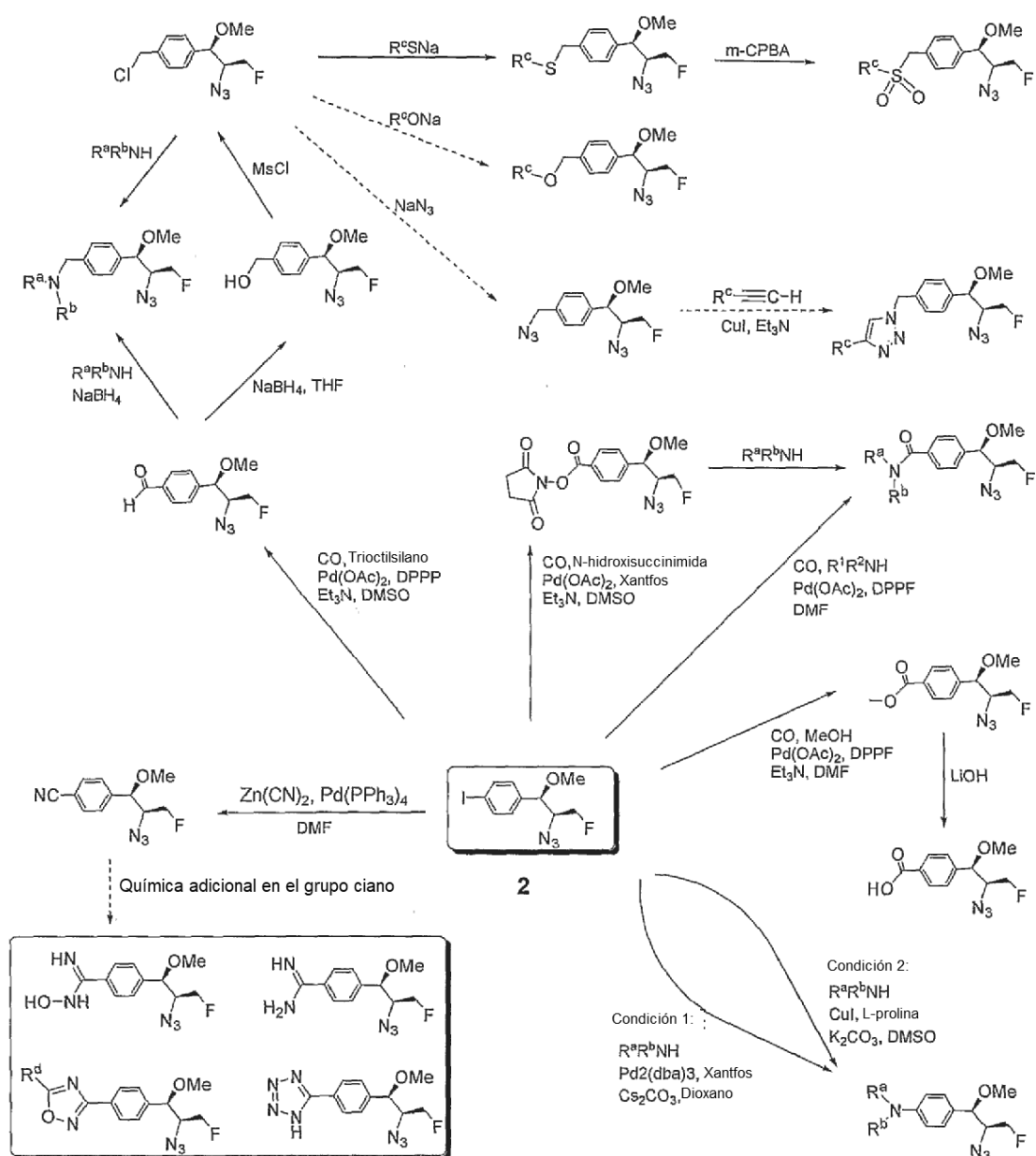
5 Los compuestos de azida orgánicos usados en la síntesis de los compuestos de la presente invención se preparan generalmente a partir del compuesto de yodo 2 o el compuesto 3 de éster de ácido borónico. Típicamente, los grupos funcionales yodo y ácido borónico proporcionan un medio para la preparación de una amplia gama de compuestos usando procedimientos disponibles para un experto en la técnica.



10 El compuesto 2 de yodo, se prepara de acuerdo con el siguiente esquema disponible en el mercado de (1R,2R)-(-)-2-amino-1-(4-nitrofenil)-1,3-propanodiol. El compuesto 3 de éster de ácido borónico se prepara a partir del compuesto 2 de yodo.



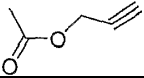
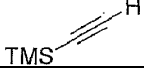
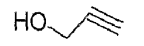
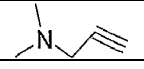
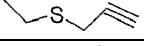
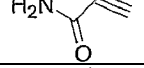
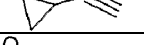
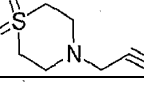
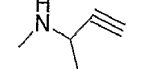
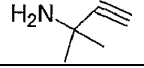
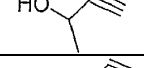

15 El siguiente esquema de reacción ilustra diversos compuestos de azida que se pueden preparar a partir del compuesto 2 de yodo. R^a, R^b, R^c y R^d representan diversos grupos alquilo, alquilo sustituidos, arilo y arilo sustituidos. Esquema general para la síntesis de diversos compuestos de azida a partir del compuesto 2 de yodo



R^a , R^b , R^c y R^d representan diversos alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido etc...

Síntesis de los compuestos 131,132, 172,173, 174, 175,182,185, 199, 201, 203 y 205

- 5 Como se ha descrito anteriormente, los compuestos 131,132,172,173,174,175,182,185,199, 201, 203 y 205, así como otros compuestos similares, se preparan a partir de la reacción de cicloadición del alquiniil macrórido deseado y nitrofenilazida para formar un compuesto nitrofenil macrórido resultante. Este nitrofenil macrórido se convierte entonces adicionalmente en un grupo azida, a través de la reducción a una amina. La azida es un intermedio común que se hace reaccionar entonces con un alquino adecuadamente funcionalizado en una segunda reacción de cicloadición para formar el compuesto deseado. La Tabla 4, a continuación muestra los correspondientes alquinos usados en la preparación de los compuestos 131, 132, 172, 173, 174, 175, 182, 185, 199, 201, 203 y 205 Debe señalarse en el caso del compuesto 132 que el TMS-acetileno se usa como el alquino y el grupo TMS se elimina entonces posteriormente en condiciones estándar.
- 10

Tabla 4	
Compuesto	Alquino
131	
132	
172	
173	
174	
175	
182	
185	
199	
201	
203	
205	

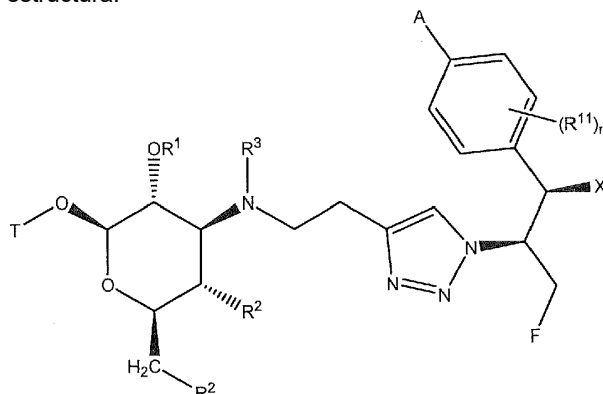
EQUIVALENTES

- 5 La invención puede incorporarse en otras formas específicas sin desviarse de las características esenciales de la misma. Por tanto, las realizaciones anteriores se deben considerar en todos los aspectos ilustrativos más que limitantes en la invención descrita en el presente documento. El alcance de la invención viene indicado por tanto por las reivindicaciones adjuntas más que por la descripción anterior y todos los cambios que entren en el significado e intervalo de equivalencia de las reivindicaciones pretenden estar abarcados en las mismas.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura:

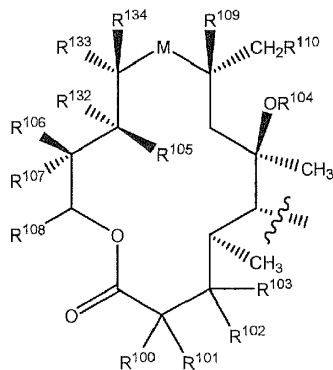


o una sal, éster o N-óxido del mismo,
5 en la que

A se selecciona de entre: (a) un grupo alquilo C₁₋₆, (b) un grupo alqueno C₂₋₆, (c) un grupo alquinilo C₂₋₆, (d) un
carbociclo saturado, insaturado o aromático C₃₋₁₂, (e) un heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-12
miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, (f) H, (g) -OH, (h) -SH, (i) F, (j) Cl, (k)
10 Br, (l) I, (m) -CF₃, (n) -CN, (o) -N₃, (p) NO₂, (q) -NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁹, (r) -OR⁹, (s) -S(CR⁶R⁶)_tR⁹, (t) -C(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹,
(u) -OC(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹, (v) -OC(O)O(CR⁶R⁶)_tR⁹, (w) -SC(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹, (x) -C(O)O(CR⁶R⁶)_tR⁹, (y) -
NR⁶C(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹, (z) -C(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁹, (aa) -C(=NR⁶)(CR⁶R⁶)_tR⁹, (bb) -C(=NNR⁶R⁶)(CR⁶R⁶)_tR⁹, (cc) -
C[=NNR⁶C(O)R⁶](CR⁶R⁶)_tR⁹, (dd) -NR⁶C(O)O(CR⁶R⁶)_tR⁹, (ee) -OC(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁹, (ff) -
15 NR⁶C(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁹, (gg) -NR⁶S(O)_p(CR⁶R⁶)_tR⁹, (hh) -S(O)_pNR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁹, (ii) -NR⁶R⁶, (jj) -SR⁶, (kk) -S(O)R⁶,
(ll) NR⁶C(O)R⁶, (mm) -Si(R¹³)₃ y (nn) -C(=O)H,

en la que (a)-(e) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R¹⁴;

T es



en la que:

M se selecciona de entre:

(a) -C(O)-, (b) -CH(-OR¹¹⁴)-, (c) -NR¹¹⁴-CH₂-, (d) -CH₂-NR¹¹⁴-, (e) -CH(NR¹¹⁴R¹¹⁴)-, (f) -C(=NNR¹¹⁴R¹¹⁴)-,
25 (g) -NR¹¹⁴-C(O)-, (h) -C(O)NR¹¹⁴-, (i) -C(=NR¹¹⁴)-, (j) -CR¹¹⁵R¹¹⁵- y (k) -C(=NOR¹²⁷)-;

R¹⁰⁰ se selecciona de entre (a) H, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) -SR¹¹⁴ y (f) alquilo C₁₋₆, en el que (f) está
opcionalmente sustituido por uno o más grupos R¹¹⁵;

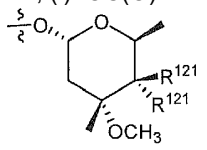
R¹⁰¹ se selecciona de entre:

(a) H, (b) Cl, (c) F, (d) Br, (e) I, (f) -NR¹¹⁴R¹¹⁴, (g) -NR¹¹⁴C(O)R¹¹⁴, (h) -OR¹¹⁴, (i) -OC(O)R¹¹⁴, (j) -
30 OC(O)OR¹¹⁴, (k) -OC(O)NR¹¹⁴R¹¹⁴, (l) -O-alquilo C₁₋₆, (m) -OC(O)-alquilo C₁₋₆, (n) -OC(O)O-alquilo C₁₋₆, (o)
-OC(O)NR¹¹⁴-alquilo C₁₋₆, (p) alquilo C₁₋₆, (q) alqueno C₁₋₆ y (r) alquinilo C₁₋₆, en el que cualquiera de (l)-
(r) está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R¹¹⁵;

R¹⁰² es (a) H, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) -SR¹¹⁴, (f) alquilo C₁₋₆, en el que (f) está opcionalmente sustituido por
uno o más grupos R¹¹⁵;

R¹⁰³ se selecciona de entre:

(a) H, (b) -OR¹¹⁴, (c) -O-alkil C₁₋₆-R¹¹⁵, (d) -OC(O)R¹¹⁴, (e) -OC(O)-alkil C₁₋₆-R¹¹⁵, (f) -OC(O)OR¹¹⁴, (g) -OC(O)O-alkil C₁₋₆-R¹¹⁵, (h) -OC(O)NR¹¹⁴R¹¹⁴, (i) -OC(O)NR¹¹⁴-alkil C₁₋₆-R¹¹⁵ y (j)



como alternativa, R¹⁰² y R¹⁰³ tomados junto con el carbono al que están unidos forman (a) un grupo carbonilo o (b) un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, insaturado o aromático de 3-7 miembros que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos R¹¹⁴;

como alternativa, R¹⁰¹ y R¹⁰³ tomados juntos son un enlace sencillo entre los respectivos carbonos a los que estos dos grupos están unidos, creando de este modo un doble enlace entre los carbonos a los que R¹⁰⁰ y R¹⁰² están unidos;

como alternativa, R¹⁰¹ y R¹⁰³ tomados junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, insaturado o aromático de 3 miembros que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos R¹¹⁴;

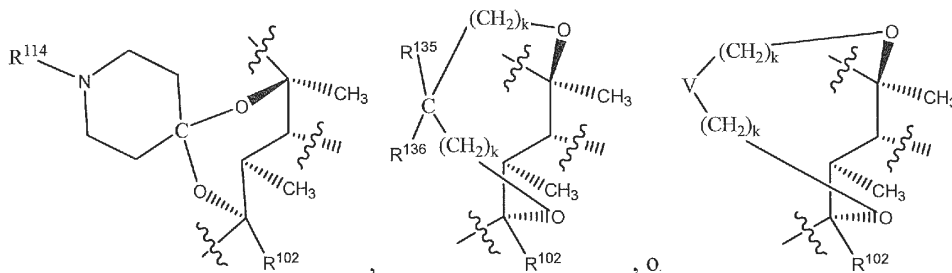
R¹⁰⁴ se selecciona de entre:

(a) H, (b) R¹¹⁴, (c) -C(O)R¹¹⁴, (d) -C(O)OR¹¹⁴, (e) -C(O)NR¹¹⁴R¹¹⁴, (f) -alkil C₁₋₆-K-R¹¹⁴, (g) -alqueniil C₂₋₆-K-R¹¹⁴ y (h) -alquiniil C₂₋₆-K-R¹¹⁴;

K se selecciona de entre:

(a) -C(O)-, (b) -C(O)O-, (c) -C(O)NR¹¹⁴-, (d) -C(=NR¹¹⁴)-, (e) -C(=NR¹¹⁴)O-, (f) -C(=NR¹¹⁴)NR¹¹⁴-, (g) -OC(O)-, (h) -OC(O)O-, (i) -OC(O)NR¹¹⁴-, (j) -NR¹¹⁴C(O)-, (k) -NR¹¹⁴C(O)O-, (l) -NR¹¹⁴C(O)NR¹¹⁴-, (m) -NR¹¹⁴C(=NR¹¹⁴)NR¹¹⁴- y (n) -S(O)_p-;

como alternativa R¹⁰³ y R¹⁰⁴, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman:



en los que R¹³⁵ y R¹³⁶ se seleccionan de entre (a) hidrógeno, (b) alquilo C₁₋₆, (c) alqueniilo C₂₋₆, (d) alquiniilo C₂₋₆, (e) carbocíclico saturado, insaturado o aromático C₃₋₁₄, (f) heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que contiene uno o más átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre, (g) F, (h) Br, (i) I, (j) OH y (k) -N₃, en los que (b) a (e) están opcionalmente sustituidos por uno o más R¹¹⁷.

o como alternativa, R¹³⁵ y R¹³⁶ se toman juntos para formar =O, =S y =NR¹¹⁴, =NOR¹¹⁴, =NR¹¹⁴ y =N-NR¹¹⁴R¹¹⁴,

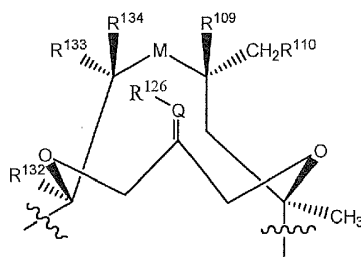
en los que V se selecciona de entre:

(a) -(alkil C₁₋₄)-, (b) -(alqueniil C₄)-, (c) O, (d) S y (e) NR¹¹⁴, en la que (a) y (b) están opcionalmente sustituidas adicionalmente por uno o más R¹¹⁷;

R¹⁰⁵ se selecciona de entre:

(a) R¹¹⁴, (b) -OR¹¹⁴, (c) -NR¹¹⁴R¹¹⁴, (d) -O-alkil C₁₋₆-R¹¹⁵, (e) -C(O)-R¹¹⁴, (f) -C(O)-alkil C₁₋₆-R¹¹⁵, (g) -OC(O)-R¹¹⁴, (h) -OC(O)-alkil C₁₋₆-R¹¹⁵, (i) -OC(O)O-R¹¹⁴, (j) -OC(O)O-alkil C₁₋₆-R¹¹⁵, (k) -OC(O)NR¹¹⁴R¹¹⁴, (l) -OC(O)NR¹¹⁴-alkil C₁₋₆-R¹¹⁵, (m) -C(O)-alqueniil C₂₋₆-R¹¹⁵ y (n) -C(O)-alquiniil C₂₋₆-R¹¹⁵;

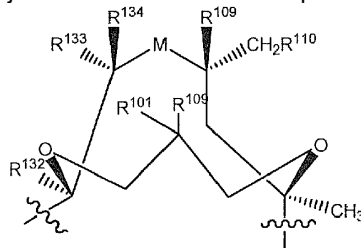
como alternativa, R¹⁰⁴ y R¹⁰⁵, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman



en la que

Q es CH o N y R¹²⁶ es -OR¹¹⁴, -NR¹¹⁴ o R¹¹⁴;

como alternativa, R¹⁰⁴ y R¹⁰⁵, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman:



5

en la que

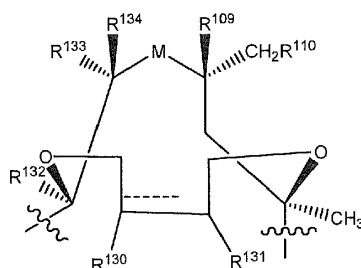
i) R¹⁰¹ es como se ha definido anteriormente;

ii) como alternativa, R¹⁰¹ y R¹⁰⁹ pueden tomarse junto con el carbono al que están unidos para formar un grupo carbonilo;

iii) como alternativa, R¹⁰¹ y R¹⁰⁹ pueden tomarse juntos para formar el grupo -O(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_uO-;

10

como alternativa, R¹⁰⁴ y R¹⁰⁵, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman:



15

en la que en la estructura anterior la línea de puntos indica un doble enlace opcional

i) R¹³⁰ es -OH o R¹¹⁴

ii) R¹³¹ es -OH o R¹¹⁴;

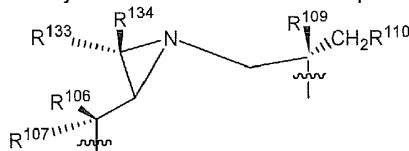
iii) como alternativa, R¹³⁰ y R¹³¹ junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, insaturado o aromático de 3-7 miembros que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos R¹¹⁴;

iv) como alternativa, R¹³⁰ y el carbono al que está unido o R¹³¹ y el carbono al que está unido son cada uno independientemente -C(=O)-,

20

25

como alternativa, R¹⁰⁵, R¹³² y M, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman:



R¹⁰⁶ se selecciona de entre:

30

(a) -OR¹¹⁴, (b) -alcoxi C₁₋₆-R¹¹⁵, (c) -C(O)R¹¹⁴, (d) -OC(O)R¹¹⁴, (e) -OC(O)OR¹¹⁴, (f) -OC(O)NR¹¹⁴R¹¹⁴ y (g) -NR¹¹⁴R¹¹⁴;

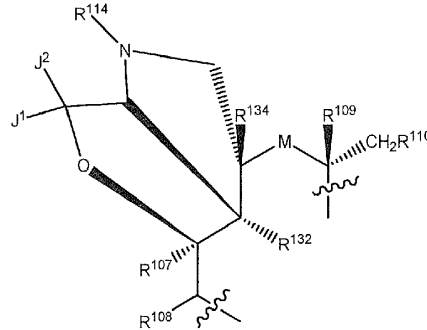
como alternativa, R¹⁰⁵ y R¹⁰⁶ tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 miembros por unión entre sí a través de un resto químico seleccionado de entre:

35

(a) -OC(R¹¹⁵)₂O-, (b) -OC(O)O-, (c) -OC(O)NR¹¹⁴-, (d) -NR¹¹⁴C(O)O-, (e) -OC(O)NOR¹¹⁴-, (f) -NOR¹¹⁴-C(O)O-, (g) -OC(O)NNR¹¹⁴R¹¹⁴-, (h) -NNR¹¹⁴R¹¹⁴-C(O)O-, (i) -OC(O)C(R¹¹⁵)₂-, (j) -C(R¹¹⁵)₂C(O)O-, (k)

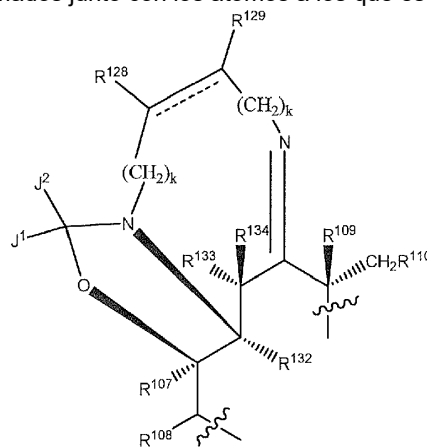
OC(S)O-, (l) -OC(S)NR¹¹⁴-, (m) -NR¹¹⁴C(S)O-, (n) -OC(S)NOR¹¹⁴-, (o) -NOR¹¹⁴-C(S)O-, (p) -OC(S)NNR¹¹⁴R¹¹⁴-, (q) -NNR¹¹⁴R¹¹⁴-C(S)O-, (r) -OC(S)C(R¹¹⁵)₂- y (s) -C(R¹¹⁵)₂C(S)O-;

como alternativa, R¹⁰⁵, R¹⁰⁶ y R¹³³ tomados junto con los átomos a los que están unidos forman:

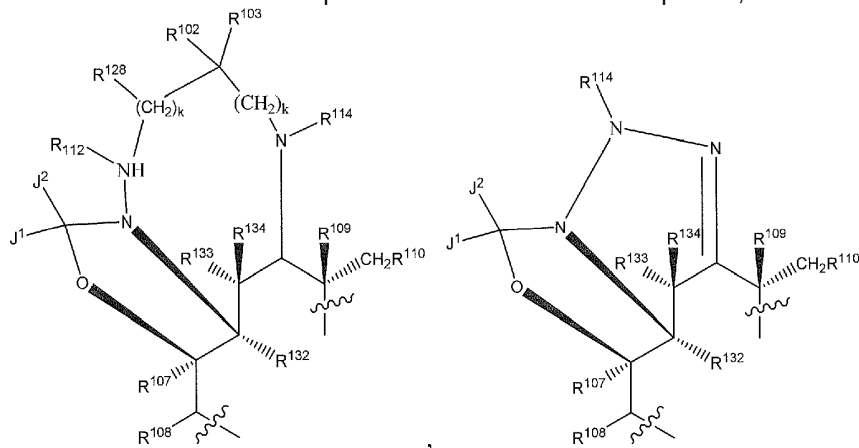


5

como alternativa, M, R¹⁰⁵ y R¹⁰⁶ tomados junto con los átomos a los que están unidos forman:

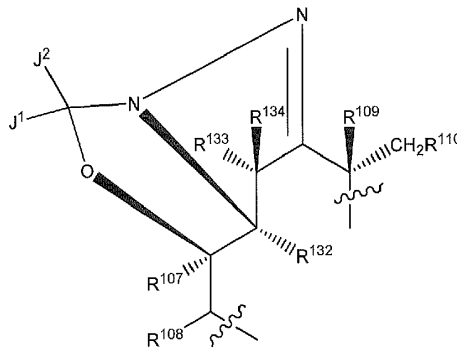


en la que en la estructura anterior la línea de puntos indica un doble enlace opcional,

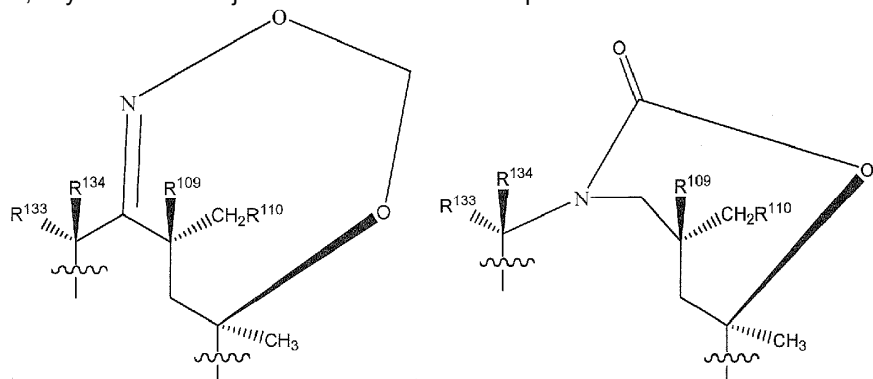


10

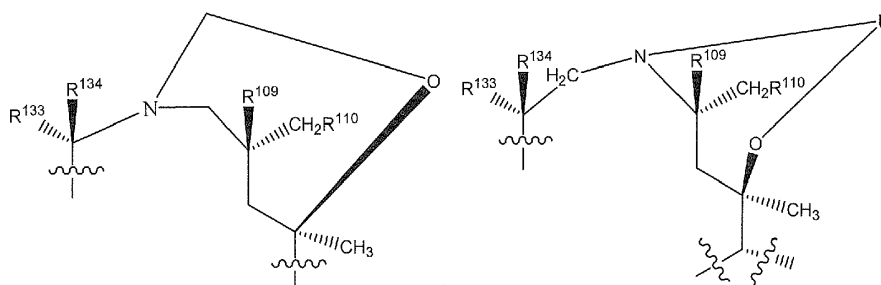
o



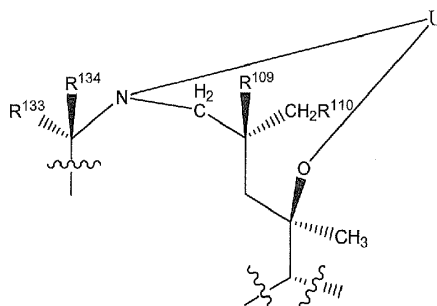
en la que J^1 y J^2 se seleccionan de entre hidrógeno, Cl, F, Br, I, OH, -alquilo C_{1-6} , y -O(alquilo C_{1-6}) o se toman juntos para formar =O, =S y =NR¹¹⁴, =NOR¹¹⁴, =NR¹¹⁴ y =N-NR¹¹⁴R¹¹⁴.
 como alternativa, M y R¹⁰⁴ tomados junto con los átomos a los que están unidos forman:



5

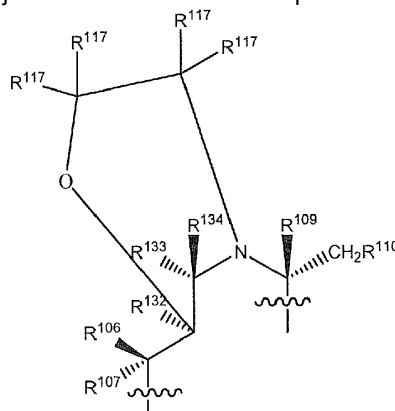


o



10

en las que U se selecciona de entre (a) -(alquil C_4)- y (b) -(alqueniil C_4)-, en la que (a) y (b) están opcionalmente sustituidas adicionalmente por uno o más R¹¹⁷;
 como alternativa, M y R¹⁰⁵ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar:



R¹⁰⁷ se selecciona de entre

15

(a) H, (b) -alquilo C_{1-4} , (c) -alqueniilo C_{2-4} , que puede estar adicionalmente sustituido por alquilo C_{1-12} o uno o más halógenos, (d) -alquiniilo C_{2-4} , que puede estar adicionalmente sustituido por alquilo C_{1-12} o uno o más halógenos, (e) arilo o heteroarilo, que puede estar adicionalmente sustituido por alquilo C_{1-12} o uno o más halógenos, (f) -C(O)H, (g) -COOH, (h) -CN, (i) -COOR¹¹⁴, (j) -C(O)NR¹¹⁴R¹¹⁴, (k) -C(O)R¹¹⁴ y (l) -C(O)SR¹¹⁴, en el que (b) está adicionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de

entre (aa) -OR¹¹⁴, (bb) halógeno, (cc) -SR¹¹⁴, (dd) alquilo C₁₋₁₂, que puede estar adicionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, o amino, (ee) -OR¹¹⁴, (ff) -SR¹¹⁴, (gg) -NR¹¹⁴R¹¹⁴, (hh) -CN, (ii) -NO₂, (jj) -NC(O)R¹¹⁴, (kk) -COOR¹¹⁴, (ll) -N₃, (mm) =N-O-R¹¹⁴, (nn) -NR¹¹⁴, (oo) -N-NR¹¹⁴R¹¹⁴, (pp) -N-NH-C(O)R¹¹⁴ y (qq) =N-NH-C(O)NR¹¹⁴R¹¹⁴;

5 como alternativa, R¹⁰⁶ y R¹⁰⁷ se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un epóxido, un carbonilo, una olefina o una olefina sustituida o un carbociclo C₃-C₇, carbonato o carbamato, en los que el nitrógeno de dicho carbamato puede estar adicionalmente sustituido por un alquilo C₁-C₆;

R¹⁰⁸ se selecciona de entre:

10 (a) alquilo C₁₋₆, (b) alqueno C₂₋₆, y (c) alquino C₂₋₆,
en el que cualquiera de (a)-(c) está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R¹¹⁴;

R¹¹² se selecciona de entre H, OH y OR¹¹⁴;

15 R¹¹⁴, cada vez que aparece, se selecciona independientemente de entre:

(a) H, (b) alquilo C₁₋₆, (c) alqueno C₂₋₆, (d) alquino C₂₋₆, (e) carbociclo saturado, insaturado o aromático C₆₋₁₀, (f) heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-12 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, (g) -C(O)-alquilo C₁₋₆, (h) -C(O)-alqueno C₂₋₆, (i) -C(O)-alquino C₂₋₆, (j) -C(O)-carbociclo saturado, insaturado o aromático C₆₋₁₀, (k) -C(O)-heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-12 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, (l) -C(O)O-alquilo C₁₋₆, (m) -C(O)O-alqueno C₂₋₆, (n) -C(O)O-alquino C₂₋₆, (o) -C(O)O-carbociclo saturado, insaturado o aromático C₆₋₁₀, (p) -C(O)O-heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-12 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, (q) -C(O)NR¹¹⁶R¹¹⁶, (r) -NR¹¹⁶CO-alquilo C₂₋₆, (s) -NR¹¹⁶CO-carbociclo saturado, insaturado o aromático C₆₋₁₀ y (t) -NR¹¹⁶C(O)-heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-12 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre

30 en el que cualquiera de (b)-(t) está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R¹¹⁵,
en el que uno o más restos de carbono no terminales de cualquiera de (b)-(d) se reemplaza opcionalmente por oxígeno, S(O)_p, o -NR¹¹⁶,

35 como alternativa, NR¹¹⁴R¹¹⁴ forma un anillo saturado, insaturado o aromático de 3-7 miembros que incluye el átomo de nitrógeno al que los grupos R¹¹⁴ están unidos y opcionalmente uno o más restos seleccionados de entre O, S(O)_p, N y NR¹¹⁸;

R¹¹⁵ se selecciona de entre:

40 (a) R¹¹⁷, (b) alquilo C₁₋₈, (c) alqueno C₂₋₈, (d) alquino C₂₋₈, (e) carbociclo saturado, insaturado o aromático C₃₋₁₂, (f) heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-12 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que cualquiera de (b)-(f) está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R¹¹⁷;

R¹¹⁶, cada vez que aparece, se selecciona independientemente de entre:

45 (a) H, (b) alquilo C₁₋₆, (c) alqueno C₂₋₆, (d) alquino C₂₋₆, (e) carbociclo saturado, insaturado o aromático C₃₋₁₀ y heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que uno o más restos de carbono no terminales de cualquiera de (b)-(d) se reemplaza opcionalmente por oxígeno, S(O)_p, o -NR¹¹⁴, en el que cualquiera de (b)-(f) está opcionalmente sustituido por uno o más restos seleccionados de entre:

55 (aa) carbonilo, (bb) formilo, (cc) F, (dd) Cl, (ee) Br, (ff) I, (gg) CN, (hh) N₃, (ii) NO₂, (jj) OR¹¹⁸, (kk) -S(O)_pR¹¹⁸, (ll) -C(O)R¹¹⁸, (mm) -C(O)OR¹¹⁸, (nn) -OC(O)R¹¹⁸, (oo) -C(O)NR¹¹⁸R¹¹⁸, (pp) -OC(O)NR¹¹⁸R¹¹⁸, (qq) -C(=NR¹¹⁸)R¹¹⁸, (rr) -C(R¹¹⁸)(R¹¹⁸)OR¹¹⁸, (ss) -C(R¹¹⁸)₂OC(O)R¹¹⁸, (tt) -C(R¹¹⁸)(OR¹¹⁸)(CH₂)_nNR¹¹⁸R¹¹⁸, (uu) -NR¹¹⁸R¹¹⁸, (vv) -NR¹¹⁸OR¹¹⁸, (ww) -NR¹¹⁸C(O)R¹¹⁸, (xx) -NR¹¹⁸C(O)OR¹¹⁸, (yy) -NR¹¹⁸C(O)NR¹¹⁸R¹¹⁸, (zz) -NR¹¹⁸S(O)R¹¹⁸, (ab) -C(OR¹¹⁸)(OR¹¹⁸)R¹¹⁸, (ac) -C(R¹¹⁸)₂NR¹¹⁸R¹¹⁸, (ad) =NR¹¹⁸, (ae) -C(S)NR¹¹⁸R¹¹⁸, (af) -NR¹¹⁸C(S)R¹¹⁸, (ag) -OC(S)NR¹¹⁸R¹¹⁸, (ah) -NR¹¹⁸C(S)OR¹¹⁸, (ai) -NR¹¹⁸C(S)NR¹¹⁸R¹¹⁸, (aj) -SC(O)R¹¹⁸, (ak) alquilo C₁₋₈, (al) alqueno C₂₋₈, (am) alquino C₂₋₈, (an) alcoxi C₁₋₈, (ao) alquiltio C₁₋₈, (ap) acilo C₁₋₈, (aq) carbociclo saturado, insaturado o aromático C₃₋₁₀ y (ar) heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre -nitrógeno, oxígeno y azufre,

60 como alternativa, NR¹¹⁶R¹¹⁶ forma un anillo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que incluye el átomo de nitrógeno al que los grupos R¹¹⁶ están unidos y opcionalmente uno o más restos seleccionados de entre O, S(O)_p, N y NR¹¹⁸.

65 como alternativa, CR¹¹⁶R¹¹⁶ forma un grupo carbonilo;

R¹¹⁷, cada vez que aparece, se selecciona de entre:

- 5 (a) H, (b) =O, (c) F, (d) Cl, (e) Br, (f) I, (g) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rCF₃, (h) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rCN, (i) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rNO₂, (j) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rNR¹¹⁶(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (k) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rOR¹¹⁹, (l) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rS(O)_p(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (m) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rC(O)(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (n) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rOC(O)(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (o) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rSC(O)(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (p) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rC(O)O(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (q) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rNR¹¹⁶C(O)(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (r) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rC(O)NR¹¹⁶(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (s) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rC(=NR¹¹⁶)(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (t) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rC(=NNR¹¹⁶)(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (u) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rC(=NNR¹¹⁶C(O)R¹¹⁶)(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (v) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rC(=NOR¹¹⁹)(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (w) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rNR¹¹⁶C(O)O(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (x) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rOC(O)NR¹¹⁶(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (y) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rNR¹¹⁶C(O)NR¹¹⁶(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (z) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rNR¹¹⁶S(O)_p(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (aa) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rS(O)_pNR¹¹⁶(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (bb) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rNR¹¹⁶S(O)_pNR¹¹⁶(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (cc) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rNR¹¹⁶R¹¹⁶, (dd) alquilo C₁₋₆, (ee) alqueno C₂₋₆, (ff) alquino C₂₋₆, (gg) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_r-carbociclo saturado, insaturado o aromático C₃₋₁₀ y (hh) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_r-heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que cualquiera de (dd)-(hh) está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R¹¹⁹;

como alternativa, dos grupos R¹¹⁷ pueden formar -O(CH₂)_uO-;

R¹¹⁸ se selecciona de entre:

- 20 (a) H, (b) alquilo C₁₋₆, (c) alqueno C₂₋₆, (d) alquino C₂₋₆, (e) carbociclo saturado, insaturado o aromático C₃₋₁₀, (f) heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre -nitrógeno, oxígeno y azufre, (g) -C(O)-alquilo C₁₋₆, (h) -C(O)-alqueno C₁₋₆, (i) -C(O)-alquino C₁₋₆, (j) -C(O)-carbociclo saturado, insaturado o aromático C₃₋₁₀ y (k) -C(O)-heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

en el que cualquiera de (b)-(k) está opcionalmente sustituido por uno o más restos seleccionados de entre: (aa) H, (bb) F, (cc) Cl, (dd) Br, (ee) I, (ff) CN, (gg) NO₂, (hh) OH, (ii) NH₂, (jj) NH(alquilo C₁₋₆(l)), (kk) N(alquilo C₁₋₆(l))₂, (ll) alcoxi C₁₋₆, (mm) arilo, (nn) arilo sustituido, (oo) heteroarilo, (pp) heteroarilo sustituido y (qq) alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por uno o más restos seleccionados de entre -arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, F, Cl, Br, I, CN, NO₂ y OH;

R¹¹⁹, cada vez que aparece, se selecciona independientemente de entre:

- 35 (a) R¹²⁰, (b) alquilo C₁₋₆, (c) alqueno C₂₋₆, (d) alquino C₂₋₆, (e) carbociclo saturado, insaturado o aromático C₃₋₁₀ y (f) heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre -nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que cualquiera de (b)-(f) está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R¹¹⁹;

R¹²⁰, cada vez que aparece, se selecciona independientemente de entre:

- 40 (a) H, (b) =O, (c) F, (d) Cl, (e) Br, (f) I, (g) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rCF₃, (h) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rCN, (i) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rNO₂, (j) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rNR¹¹⁶(CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rR¹¹⁹, (k) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rOR¹¹⁴, (l) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rS(O)_pR¹¹⁶, (m) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rC(O)R¹¹⁶, (n) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rC(O)OR¹¹⁶, (o) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rOC(O)R¹¹⁶, (p) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rNR¹¹⁶C(O)R¹¹⁶, (q) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rC(O)NR¹¹⁶R¹¹⁶, (r) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rC(=NR¹¹⁶)R¹¹⁶, (s) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rNR¹¹⁶C(O)NR¹¹⁶R¹¹⁶, (t) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rNR¹¹⁶S(O)_pR¹¹⁶, (u) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rS(O)_pNR¹¹⁶R¹¹⁶, (v) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_rNR¹¹⁶S(O)_pNR¹¹⁶R¹¹⁶, (w) alquilo C₁₋₆, (x) alqueno C₂₋₆, (y) alquino C₂₋₆, (z) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_r-carbociclo saturado, insaturado o aromático C₃₋₁₀ y (aa) (CR¹¹⁶R¹¹⁶)_r-heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre -nitrógeno, oxígeno y azufre,

en el que cualquiera de (w)-(aa) está opcionalmente sustituido por uno o más restos seleccionados de entre R¹¹⁶, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -OR¹¹⁶, NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ y acilo C₁₋₆;

R¹²¹, cada vez que aparece, se selecciona independientemente de entre:

- 55 (a) H, (b) -OR¹¹⁸, (c) -O-alquil C₁₋₆-OC(O)R¹¹⁸, (d) -O-alquil C₁₋₆-OC(O)OR¹¹⁸, (e) -O-alquil C₁₋₆-OC(O)NR¹¹⁸R¹¹⁸, (f) -O-alquil C₁₋₆-C(O)NR¹¹⁸R¹¹⁸, (g) -O-alquil C₁₋₆-NR¹¹⁸C(O)R¹¹⁸, (h) -O-alquil C₁₋₆-NR¹¹⁸C(O)OR¹¹⁸, (i) -O-alquil C₁₋₆-NR¹¹⁸C(O)NR¹¹⁸R¹¹⁸, (j) -O-alquil C₁₋₆-NR¹¹⁸C(=N(H))NR¹¹⁸R¹¹⁸, (k) -O-alquil C₁₋₆-S(O)_pR¹¹⁸, (l) -O-alqueno C₂₋₆-OC(O)R¹¹⁸, (m) -O-alqueno C₂₋₆-OC(O)OR¹¹⁸, (n) -O-alqueno C₂₋₆-OC(O)NR¹¹⁸R¹¹⁸, (o) -O-alqueno C₂₋₆-C(O)NR¹¹⁸R¹¹⁸, (p) -O-alqueno C₂₋₆-NR¹¹⁸C(O)R¹¹⁸, (q) -O-alqueno C₂₋₆-NR¹¹⁸C(O)OR¹¹⁸, (r) -O-alqueno C₂₋₆-NR¹¹⁸C(O)NR¹¹⁸R¹¹⁸, (s) -O-alqueno C₂₋₆-NR¹¹⁸C(=N(H))NR¹¹⁸R¹¹⁸, (t) -O-alqueno C₂₋₆-S(O)_pR¹¹⁸, (u) -O-alqueno C₂₋₆-OC(O)R¹¹⁸, (v) -O-alqueno C₂₋₆-OC(O)OR¹¹⁸, (w) -O-alqueno C₂₋₆-OC(O)NR¹¹⁸R¹¹⁸, (x) -O-alqueno C₂₋₆-C(O)NR¹¹⁸R¹¹⁸, (y) -O-alqueno C₂₋₆-

$\text{NR}^{118}\text{C}(\text{O})\text{R}^{118}$, (z) -O-alquilil $\text{C}_{2-6}\text{-NR}^{118}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{118}$, (aa) -O-alquilil $\text{C}_{2-6}\text{-NR}^{118}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{118}\text{R}^{118}$, (bb) -O-alquilil $\text{C}_{2-6}\text{-NR}^{118}\text{C}(\text{=N}(\text{H})\text{NR}^{118}\text{R}^{118}$, (cc)-O-alquilil $\text{C}_{2-6}\text{-S}(\text{O})_p\text{R}^{118}$, y (dd) $\text{-NR}^{118}\text{R}^{118}$;

como alternativa, dos grupos R^{121} tomados juntos forman $=\text{O}$, $=\text{NOR}^{118}$ o $=\text{NNR}^{118}\text{R}^{118}$, R^{126} , cada vez que aparece, se selecciona independientemente de entre:

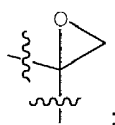
(a) un hidrógeno, (b) un grupo que retira electrones, (c) arilo, (d) arilo sustituido, (e) heteroarilo, (f) heteroarilo sustituido y (g) alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^{115} ;

R^{109} es H o F;
 R^{127} es R^{114} , un monosacárido o disacárido (incluyendo amino azúcares y halo azúcar (es); $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-(O-CH}_2\text{CH}_2\text{)}_m\text{-O(CH}_2\text{)}_p\text{CH}_3$ o $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-(O-CH}_2\text{CH}_2\text{)}_m\text{-OH}$,
 R^{128} es R^{114} ;

R^{129} es R^{114} ;

R^{110} es R^{114} ;

como alternativa, R^{109} y R^{110} tomados juntos con los carbonos a los que están unidos forman:



como alternativa, R^{128} y R^{129} junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, insaturado o aromático de 3-6 miembros que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^{114} ;

R^{132} , R^{133} y R^{134} son seleccionados cada uno independientemente de entre (a) H, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) - OR^{114} , (f) - SR^{114} , (g) - $\text{NR}^{114}\text{R}^{114}$ y (h) alquilo C_{1-6} , en los que (h) está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^{115} ;

como alternativa, R^{132} y R^{133} se toman juntos para formar un doble enlace carbono-carbono; como alternativa, R^{133} y R^{134} se toman juntos para formar $=\text{O}$, -S, $=\text{NOR}^{114}$, $=\text{NR}^{114}$ y $=\text{N-NR}^{114}\text{R}^{114}$;

como alternativa, R^{105} y R^{134} se toman junto con los carbonos a los que están unidos para formar un anillo de 3 miembros, conteniendo dicho anillo opcionalmente, un átomo de oxígeno o nitrógeno y estando dicho anillo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^{114} ;

como alternativa, cuando M es un resto de carbono, R^{134} y M se toman juntos para formar un doble enlace carbono-carbono;

X se selecciona de entre - OR^{15} y - SR^{15} ;

R^1 y R^3 se seleccionan independientemente de entre: (a) H, (b) un grupo alquilo C_{1-6} , (c) un grupo alquenoilo C_{2-6} , (d) un grupo alquilil C_{2-6} , (e) - $\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, (f) - $\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, (g) - $\text{C}(\text{O})\text{-NR}^4\text{R}^4$, (h) - $\text{C}(\text{S})\text{R}^5$, (i) - $\text{C}(\text{S})\text{OR}^5$, (j) - $\text{C}(\text{O})\text{SR}^5$ y (k) - $\text{C}(\text{S})\text{-NR}^4\text{R}^4$;

como alternativa, R^1 y R^3 se toman junto con el oxígeno al que R^1 está unido, el nitrógeno al que R^3 está unido y los dos carbonos intermedios para formar un anillo de 5 o 6 miembros, estando dicho anillo opcionalmente sustituido por uno o más R^5 ;

R^2 es hidrógeno o - OR^{12} ;

R^4 , cada vez que aparece, se selecciona independientemente de entre:

(a) H, (b) un grupo alquilo C_{1-6} , (c) un grupo alquenoilo C_{2-6} , (d) un grupo alquilil C_{2-6} , (e) un carbociclo saturado, insaturado o aromático C_{6-10} , (f) un heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-12 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, (g) - $\text{C}(\text{O})$ -alquilo C_{1-6} , (h) - $\text{C}(\text{O})$ -alquenoilo C_{2-6} , (i) - $\text{C}(\text{O})$ -alquilil C_{2-6} , (j) - $\text{C}(\text{O})$ -carbociclo saturado, insaturado o aromático C_{6-10} , (k) - $\text{C}(\text{O})$ -heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-12 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, (l) - $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-6} , (m) - $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquenoilo C_{2-6} , (n) - $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilil C_{2-6} , (o) - $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -carbociclo saturado, insaturado o aromático C_{6-10} , (p) - $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-12 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre y (q) - $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^6$, en el que cualquiera de (b)-(p) está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^5 ;

como alternativa, NR^6R^6 forma un anillo saturado, insaturado o aromático de 3-7 miembros que incluye el átomo de nitrógeno al que los grupos R^6 están unidos, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido en una posición distinta del átomo de nitrógeno al que los grupos R^6 están unidos, con uno o más sustituyentes seleccionados de entre O, $\text{S}(\text{O})_p$, N y NR^6 ;

R^5 se selecciona de entre:

(a) R^7 , (b) un grupo alquilo C_{1-8} , (c) un grupo alquenoilo C_{2-8} , (d) un grupo alquilil C_{2-8} , (e) un carbociclo saturado, insaturado o aromático C_{3-12} y (f) un heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-12 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre o

dos grupos R^5 , cuando están presentes en el mismo átomo de carbono, pueden tomarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo carbocíclico espiro de 3-6 miembros o un anillo heterocíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

5 en el que cualquiera de (b)-(f) justo encima está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^7 ;

R^6 , cada vez que aparece, se selecciona independientemente de entre:

10 (a) H, (b) un grupo alquilo C_{1-6} , (c) un grupo alqueno C_{2-6} , (d) un grupo alquino C_{2-6} , (e) un carbociclo saturado, insaturado o aromático C_{3-10} y (f) un heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que cualquiera de (b)-(f) está opcionalmente sustituido por uno o más restos seleccionados de entre:

15 (aa) un grupo carbonilo, (bb) un grupo formilo, (cc) F, (dd) Cl, (ee) Br, (ff) I, (gg) CN, (hh) NO_2 , (ii) $-OR^6$, (jj) $-S(O)_pR^6$, (kk) $-C(O)R^6$, (ll) $-C(O)OR^6$, (mm) $-OC(O)R^6$, (nn) $-C(O)NR^6R^6$, (oo) $-OC(O)NR^6R^6$, (pp) $-C(=NR^6)R^6$, (qq) $-C(R^6)(R^6)OR^6$, (rr) $-C(R^6)_2OC(O)R^6$, (ss) $-C(R^6)(OR^6)(CH_2)_rNR^6R^6$, (tt) $-NR^6R^6$, (uu) NR^6OR^6 , (vv) $-NR^6C(O)R^6$, (ww) $-NR^6C(O)OR^6$, (xx) $-NR^6C(O)NR^6R^6$, (yy) $-NR^6S(O)_rR^6$, (zz) $-C(OR^6)(OR^6)R^6$, (ab) $-C(R^6)_2NR^6R^6$, (ac) $=NR^6$, (ad) $-C(S)NR^6R^6$, (ae) $-NR^6C(S)R^6$, (af) $-OC(S)NR^6R^6$, (ag) $-NR^6C(S)OR^6$, (ah) $-NR^6C(S)NR^6R^6$, (ai) $-SC(O)R^6$, (aj) un grupo alquilo C_{1-8} , (ak) un grupo alqueno C_{2-8} , (al) un grupo alquino C_{2-8} , (am) un grupo alcoxi C_{1-8} , (an) un grupo alquilo C_{1-8} , (ao) un grupo acilo C_{1-8} , (ap) $-CF_3$, (aq) $-SCF_3$, (ar) un carbociclo saturado, insaturado o aromático C_{3-10} y (as) un heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

25 como alternativa, NR^6R^6 forma un anillo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que incluye el átomo de nitrógeno al que los grupos R^6 están unidos en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido en una posición distinta del átomo de nitrógeno al que los grupos R^6 están unidos, con uno o más restos seleccionados de entre $-O$, $S(O)_p$, N y NR^6 ;

30 como alternativa, CR^6R^6 forma un grupo carbonilo;

R^7 , cada vez que aparece, se selecciona de entre:

35 (a) H, (b) $=O$, (c) $=S$, (d) F, (e) Cl, (f) Br, (g) I, (h) $-CF_3$, (i) $-CN$, (j) $-N_3$, (k) $-NO_2$, (l) $NR^6(CR^6R^6)_tR^9$ (m) $-OR^9$, (n) $-S(O)_pC(R^6R^6)_tR^9$, (o) $-C(O)(CR^6R^6)_tR^9$, (p) $-OC(O)(CR^6R^6)_tR^9$, (q) $-SC(O)(CR^6R^6)_tR^9$, (r) $-C(O)O(CR^6R^6)_tR^9$, (s) $-NR^6C(O)(CR^6R^6)_tR^9$, (t) $-C(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^9$, (u) $-C(-NR^6)(CR^6R^6)_tR^9$, (v) $-C(=NNR^6R^6)(CR^6R^6)_tR^9$, (w) $-C(=NNR^6C(O)R^6)(CR^6R^6)_tR^9$, (x) $-C(=NOR^6)(CR^6R^6)_tR^9$, (y) $-NR^6C(O)O(CR^6R^6)_tR^9$, (z) $-OC(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^9$, (aa) $-NR^6C(O)NR^6(CR^6R^6)_tR^9$, (bb) $-NR^6S(O)_p(CR^6R^6)_tR^9$, (cc) $-S(O)_pNR^6(CR^6R^6)_tR^9$, (dd) $-NR^6S(O)_pNR^6(CR^6R^6)_tR^9$, (ee) $-NR^6R^6$, (ff) $-NR^6(CR^6R^6)$, (gg) $-OH$, (hh) $-NR^6R^6$, (ii) $-OCH_3$, (jj) $-S(O)_pR^6$, (kk) $-NC(O)R^6$, (ll) un grupo alquilo C_{1-6} , (mm) un grupo alqueno C_{2-6} , (nn) un grupo alquino C_{2-6} , (oo) $-$ carbociclo saturado, insaturado o aromático C_{3-10} y (pp) heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que cualquiera de (ll)-(pp) está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^9 ;

45 como alternativa, dos grupos R^7 tomados juntos forman $-O(CH_2)_uO-$;

R^8 se selecciona de entre:

50 (a) H, (b) un grupo alquilo C_{1-6} , (c) un grupo alqueno C_{2-6} , (d) un grupo alquino C_{2-6} , (e) un carbociclo saturado, insaturado o aromático C_{3-10} , (f) un heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, (g) $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , (h) $-C(O)$ -alqueno C_{1-6} , (i) $-C(O)$ -alquino C_{1-6} , (j) $-C(O)$ -carbociclo saturado, insaturado o aromático C_{3-10} y (k) $-C(O)$ -heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que cualquiera de (c)-(k) está opcionalmente sustituido por uno o más restos seleccionados de entre: (aa) H, (bb) F, (cc) Cl, (dd) Br, (ee) I, (ff) CN, (gg) NO_2 , (hh) OH, (ii) NH_2 , (jj) NH (alquilo C_{1-6}), (kk) N (alquilo C_{1-6}) $_2$, (ll) un grupo alcoxi C_{1-6} , (mm) un grupo arilo, (nn) un grupo arilo sustituido, (oo) un grupo heteroarilo, (pp) un grupo heteroarilo sustituido y (qq) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más restos seleccionados de entre un grupo arilo, un grupo arilo sustituido, un grupo heteroarilo, un grupo heteroarilo sustituido, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , CF_3 , SCF_3 y OH;

60 R^9 , cada vez que aparece, se selecciona independientemente de entre:

65 (a) R^{10} , (b) un grupo alquilo C_{1-6} , (c) un grupo alqueno C_{2-6} , (d) un grupo alquino C_{2-6} , (e) un carbociclo saturado, insaturado o aromático C_{3-10} y (f) un heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que cualquiera de (b)-(f) está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^{10} ;

R¹⁰, cada vez que aparece, se selecciona independientemente de entre:

- 5 (a) H, (b) =O, (c) F, (d) Cl, (e) Br, (f) I, (g) -CF₃, (h) -CN, (i) -NO₂, (j) -NR⁶R⁶, (k) -OR⁶, (l) -S(O)_pR⁶, (m) -C(O)R⁶, (n) -C(O)OR⁶, (o) -OC(O)R⁶, (p) NR⁶C(O)R⁶, (q) -C(O)NR⁶R⁶, (r) -C(=NR⁶)R⁶, (s) -NR⁶C(O)NR⁶R⁶, (t) NR⁶S(O)_pR⁶, (u) -S(O)_pNR⁶R⁶, (v) -NR⁶S(O)_pNR⁶R⁶, (w) un grupo alquilo C₁₋₆, (x) un grupo alqueno C₂₋₆, (y) un grupo alquino C₂₋₆, (z) un carbociclo saturado, insaturado o aromático C₃₋₁₀ y (aa) un heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que cualquiera de (w)-(aa) está opcionalmente sustituido por uno o más restos seleccionados de entre R⁶, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -OR⁶, NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alquiltio C₁₋₆, y un grupo acilo C₁₋₆;

R¹¹, cada vez que aparece, se selecciona independientemente de entre:

- 15 (a) H, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f) CN, (g) NO₂, (h) OR⁸, (i) -S(O)_pR⁸, (j) -C(O)R⁸, (k) -C(O)OR⁸, (l) -OC(O)R⁸, (m) -C(O)NR⁸R⁸, (n) -OC(O)NR⁸R⁸, (o) -C(=NR⁸)R⁸, (p) -C(R⁸)(R⁸)OR⁸, (q) -C(R⁸)₂OC(O)R⁸, (r) -C(R⁸)(OR⁸)(CH₂)_rNR⁸R⁸, (s) -NR⁸R⁸, (t) -NR⁸OR⁸, (u) -NR⁸C(O)R⁸, (v) -NR⁸C(O)OR⁸, (w) NR⁸C(O)NR⁸R⁸, (x) -NR⁸S(O)_pR⁸, (y) -C(OR⁸)(OR⁸)R⁸, (z) -C(R⁸)₂NR⁸R⁸, (aa) -C(S)NR⁸R⁸, (bb) -NR⁸C(S)R⁸, (cc) -OC(S)NR⁸R⁸, (dd) -NR⁸C(S)OR⁸, (ee) -NR⁸C(S)NR⁸R⁸, (ff) -SC(O)R⁸, (gg) -N₃, (hh) -Si(R¹³)₃, (ii) un grupo alquilo C₁₋₈, (jj) un grupo alqueno C₂₋₈, (kk) un grupo alquino C₂₋₈, (ll) un carbociclo saturado, insaturado o aromático C₃₋₁₀ y (mm) un heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que (ii)-(mm) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R⁵;

R¹² se selecciona de entre:

- 25 (a) H, (b) un grupo alquilo C₁₋₆, (c) un grupo alqueno C₂₋₆, (d) un grupo alquino C₂₋₆, (e) -C(O)R⁵, (f) -C(O)OR⁵, (g) -C(O)-NR⁴R⁴, (h) -C(S)R⁵, (i) -C(S)OR⁵, (j) -C(O)SR⁵, (k) -C(S)-NR⁴R⁴, (l) un carbociclo saturado, insaturado o aromático C₃₋₁₀, (m) un heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, (n) un -(alquil C₁₋₆)-carbociclo saturado, insaturado o aromático C₃₋₁₀ y (o) un -(alquil C₁₋₆)-heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que (a)-(d) y (l)-(o) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R⁵;

- 35 R¹³, cada vez que aparece, se selecciona independientemente de entre (a) -alquilo C₁₋₆ y (b) -O-(alquilo C₁₋₆);
R¹⁴, cada vez que aparece, se selecciona independientemente de entre:

- 40 (a) H, (b) F, (c) Cl, (d) Br, (e) I, (f) CN, (g) NO₂, (h) OR⁸, (i) -S(O)_pR⁸, (j) -C(O)R⁸, (k) -C(O)OR⁸, (l) -OC(O)R⁸, (m) -C(O)NR⁸R⁸, (n) -OC(O)NR⁸R⁸, (o) -C(=NR⁸)R⁸, (p) -C(R⁸)(R⁸)OR⁸, (q) -C(R⁸)₂OC(O)R⁸, (r) -C(R⁸)(OR⁸)(CH₂)_rNR⁸R⁸, (s) -NR⁸R⁸, (t) NR⁸OR⁸, (u) -NR⁸C(O)R⁸, (v) -NR⁸C(O)OR⁸, (w) -NR⁸C(O)NR⁸R⁸, (x) -NR⁸S(O)_pR⁸, (y) -C(OR⁸)(OR⁸)R⁸, (z) -C(R⁸)₂NR⁸R⁸, (aa) -C(S)NR⁸R⁸, (bb) -NR⁸C(S)R⁸, (cc) -OC(S)NR⁸R⁸, (dd) -NR⁸C(S)OR⁸, (ee) -NR⁸C(S)NR⁸R⁸, (ff) -SC(O)R⁸, (gg) -N₃, (hh) -Si(R¹³)₃, (ii) un grupo alquilo C₁₋₈, (jj) un grupo alqueno C₂₋₈, (kk) un grupo alquino C₂₋₈, (ll) un carbociclo saturado, insaturado o aromático C₃₋₁₀ y (mm) un heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que (ii)-(mm) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R⁵;

como alternativa, dos grupos R¹⁴ se toman juntos para formar (a) =O, (b) =S, (c) =NR⁸, (e) =NOR⁸;

R¹⁵ es alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por de 1 a 13 átomos de flúor;

50 k, cada vez que aparece es 0, 1 o 2;

m, cada vez que aparece es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

n cada vez que aparece es 0, 1, 2, 3 o 4;

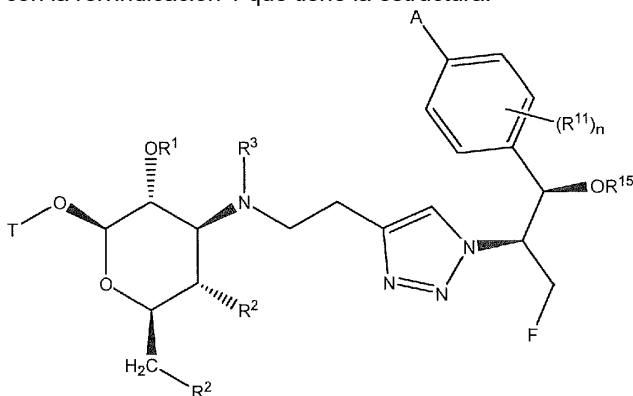
p cada vez que aparece es 0, 1 o 2;

55 r cada vez que aparece es 0, 1 o 2;

t cada vez que aparece es 0, 1 o 2;

y u cada vez que aparece es 1, 2, 3 o 4.

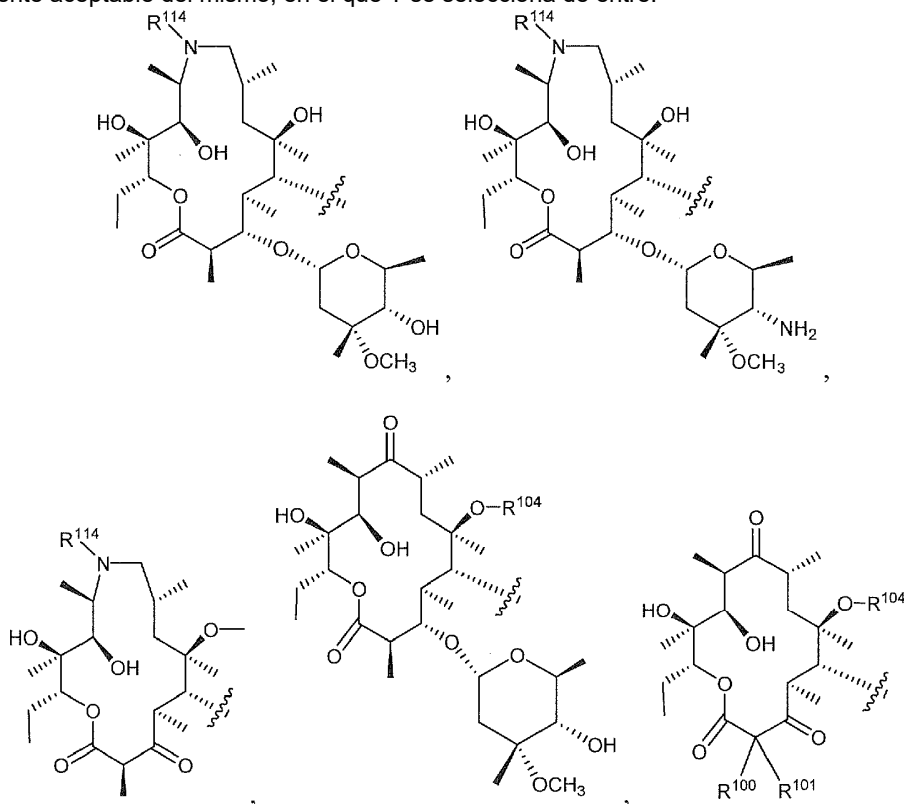
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura:



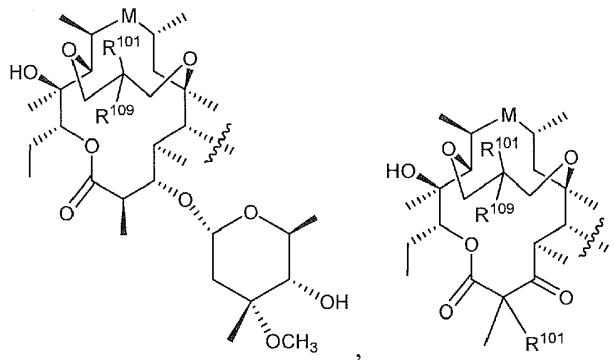
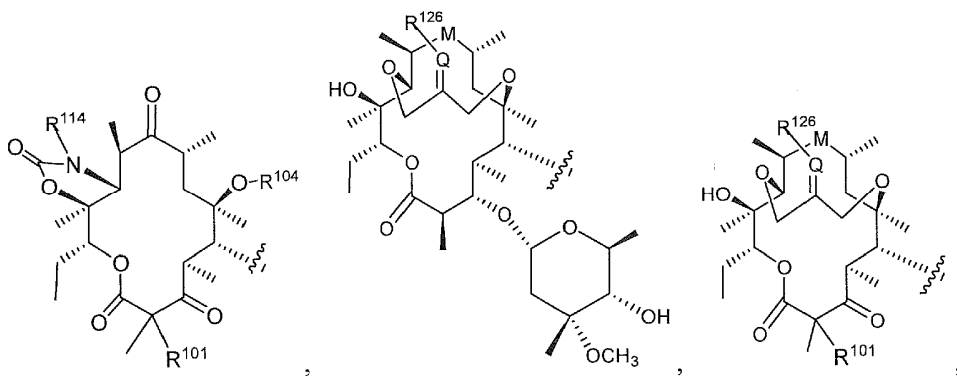
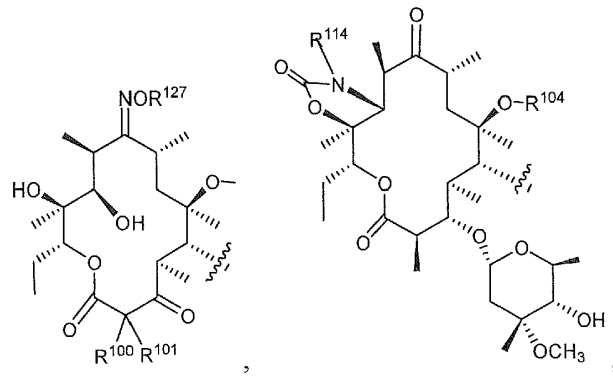
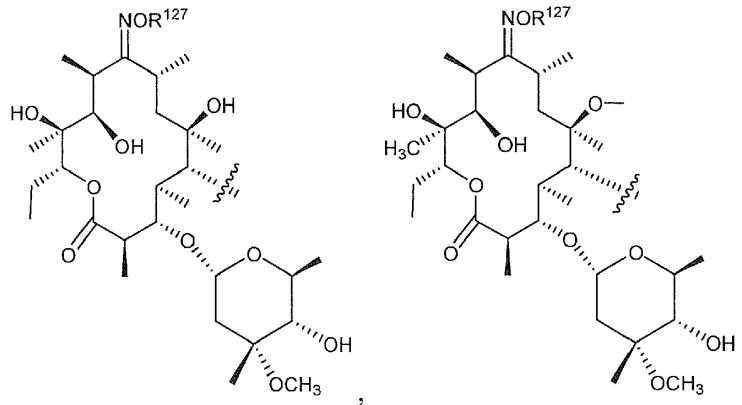
o una sal, éster o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.

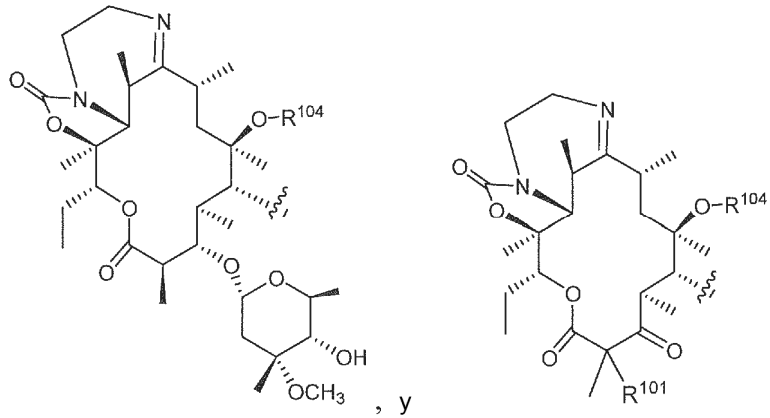
5 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o una sal, éster o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A se selecciona de entre: (a) un grupo alquilo C₁₋₆, (b) un grupo alqueno C₂₋₆, (c) un grupo alquino C₂₋₆, (d) un carbociclo saturado, insaturado o aromático C₃₋₁₂, (e) un heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-12 miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, (f) -CF₃, (g) -NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁹, (h) -OR⁹, (i) -S(CR⁶R⁶)_tR⁹, (j) -C(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹, (k) -OC(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹, (l) -OC(O)O(CR⁶R⁶)_tR⁹, (m) -SC(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹, (n) -C(O)O(CR⁶R⁶)_tR⁹, (o) -NR⁶C(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹, (p) -C(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁹, (q) -C(NR⁶)(CR⁶R⁶)_tR⁹, (r) -C(=NNR⁶R⁶)(CR⁶R⁶)_tR⁹, (s) -C[=NNR⁶C(O)R⁶](CR⁶R⁶)_tR⁹, (t) -NR⁶C(O)O(CR⁶R⁶)_tR⁹, (u) -OC(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁹, (v) -NR⁶C(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁹, (w) -NR⁶S(O)_p(CR⁶R⁶)_tR⁹, (x) -S(O)_pNR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁹, (y) -NR⁶R⁶, (z) -SR⁶, (aa) -S(O)_pR⁶ y (bb) -NR⁶C(O)R⁶, en la que (a)-(e) están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R¹⁴.

15 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o una sal, éster o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que T se selecciona de entre:



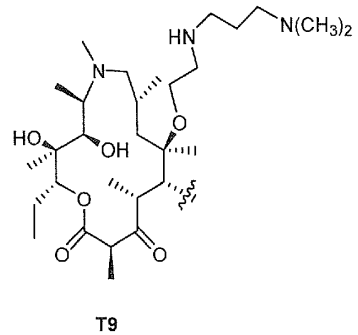
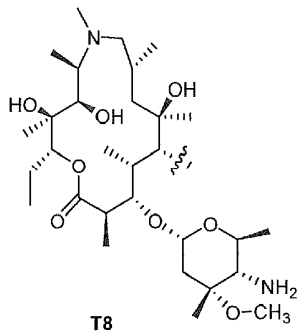
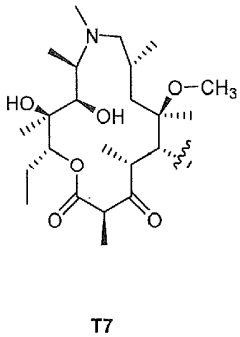
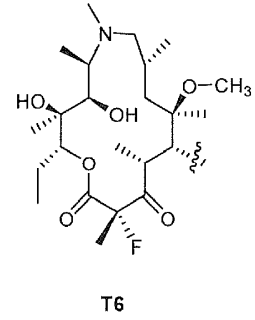
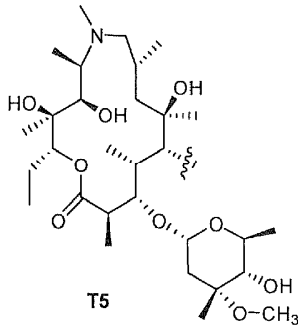
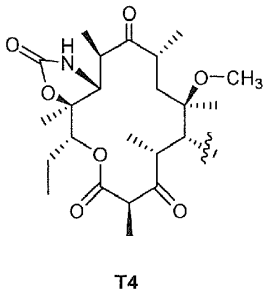
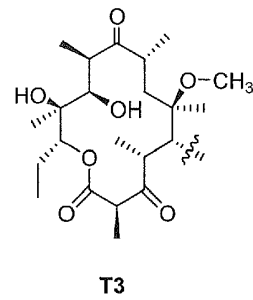
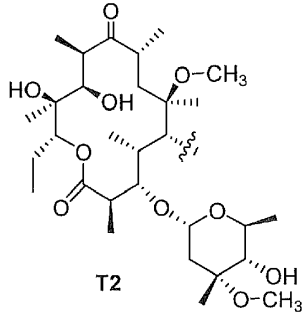
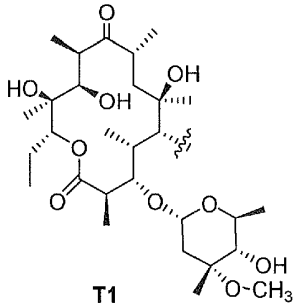
20

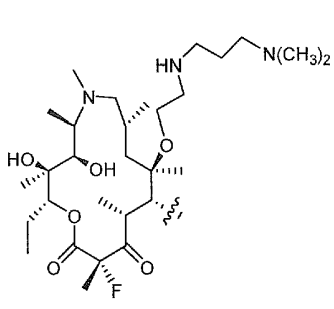




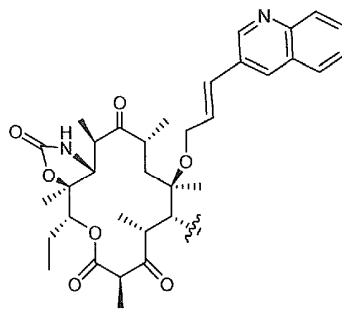
5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una sal, éster o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que T se selecciona de T1 a T33:

5

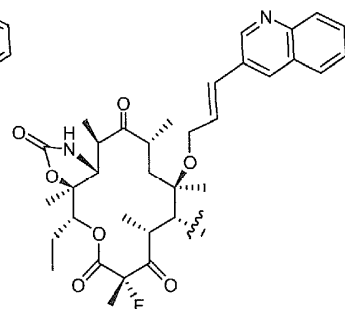




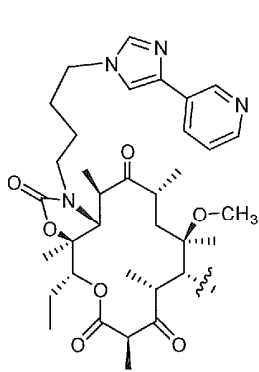
T10



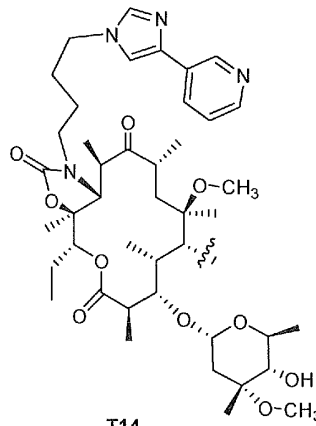
T11



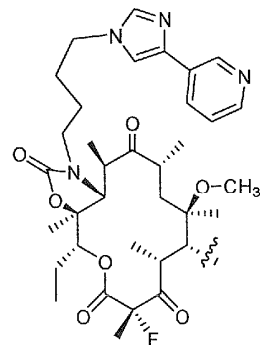
T12



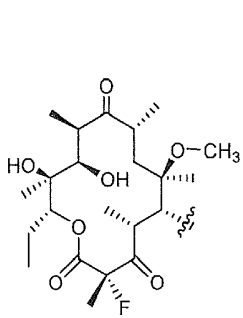
T13



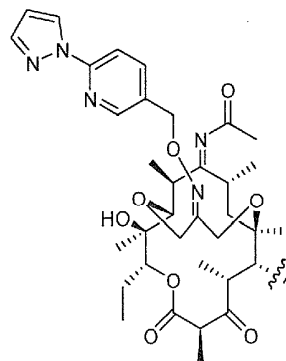
T14



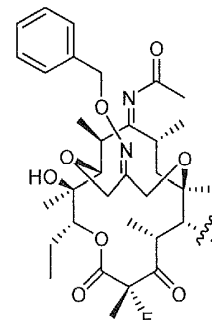
T15



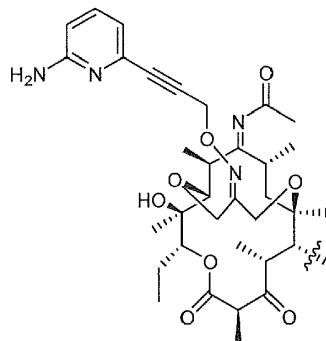
T16



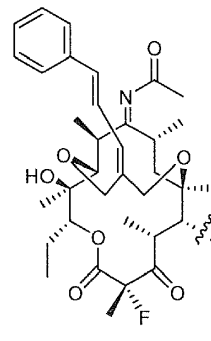
T17



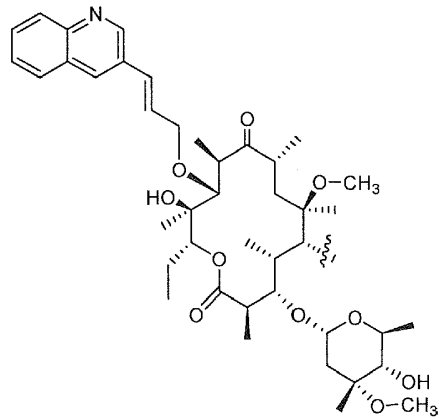
T18



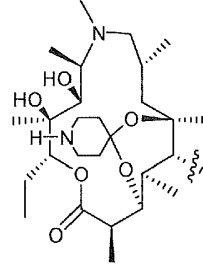
T19



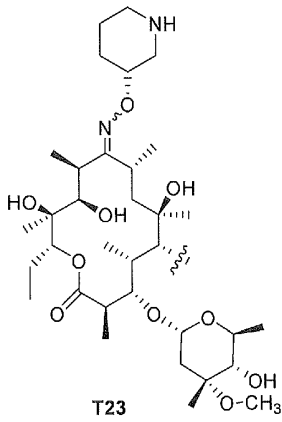
T20



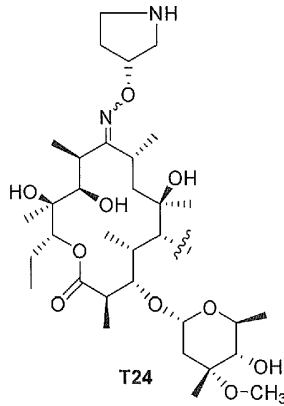
T21



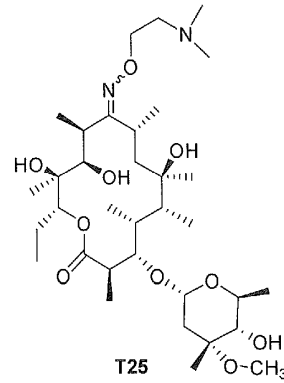
T22



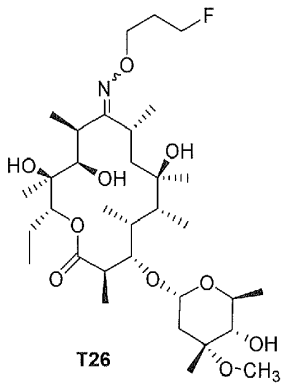
T23



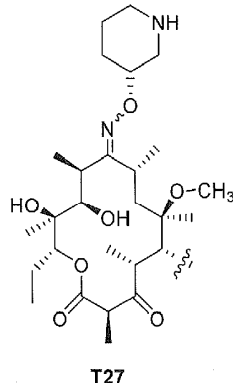
T24



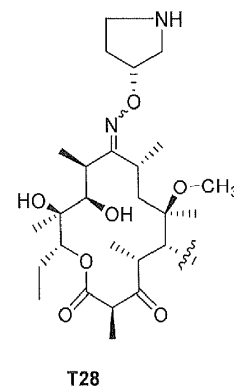
T25



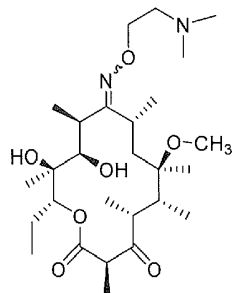
T26



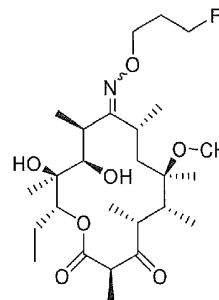
T27



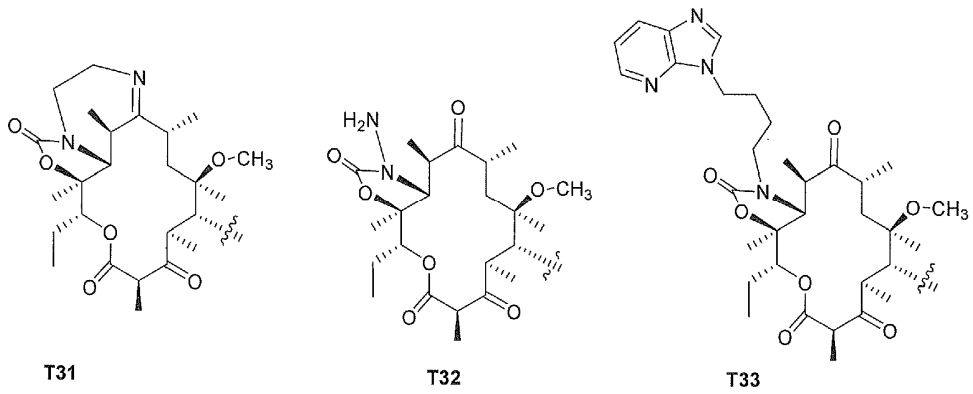
T28



T29



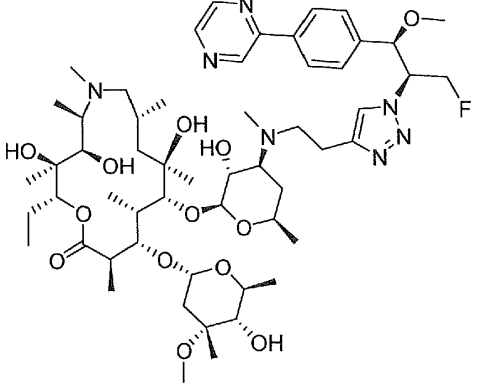
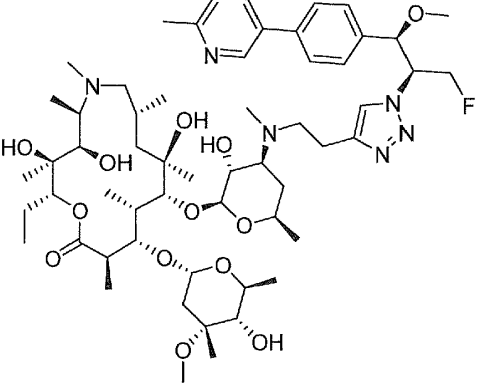
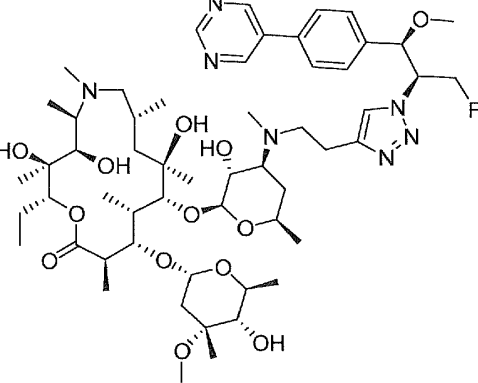
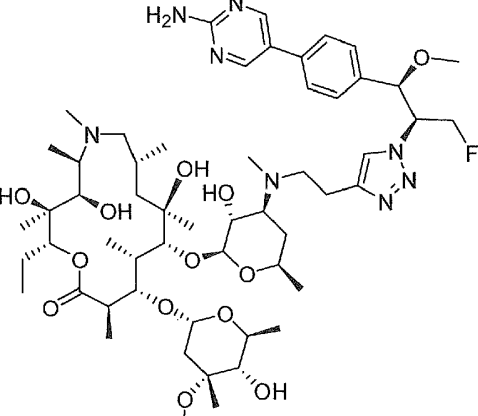
T30

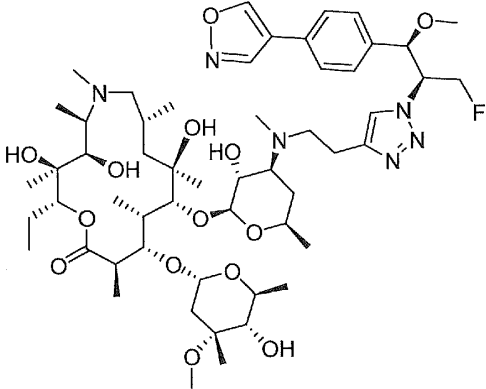
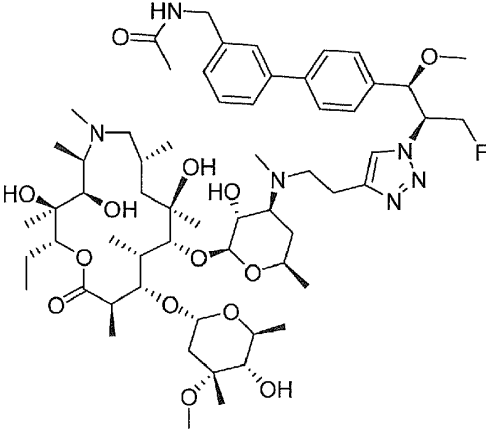
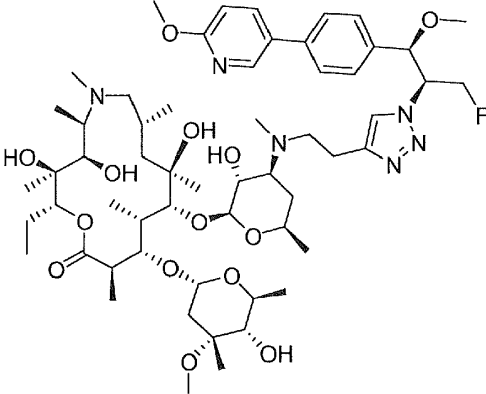
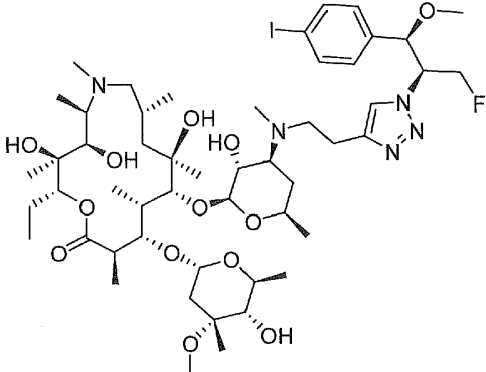


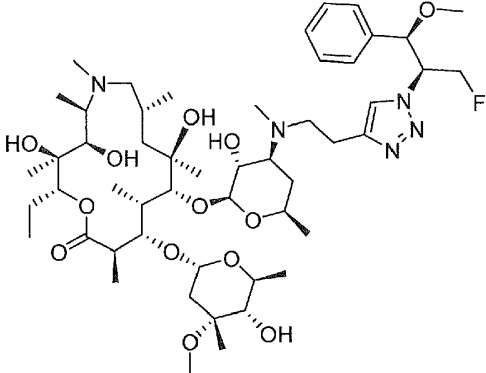
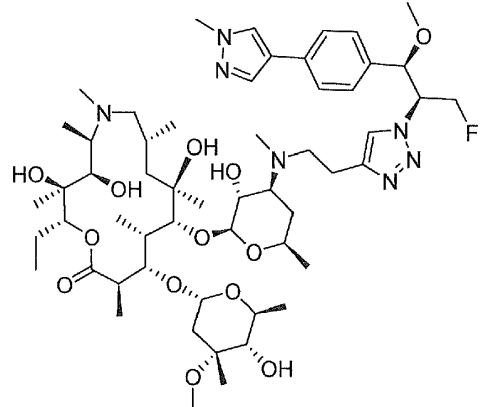
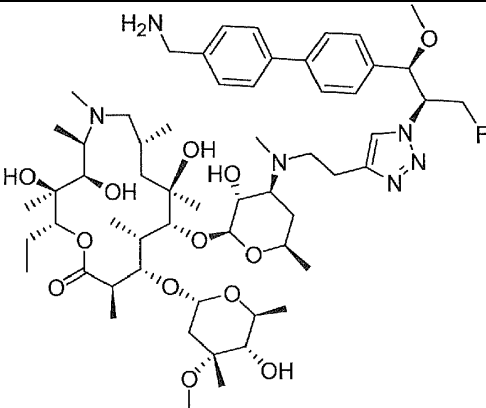
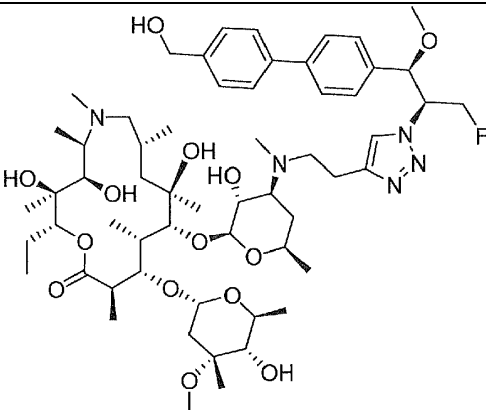
5

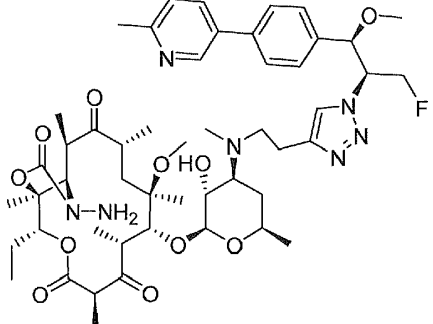
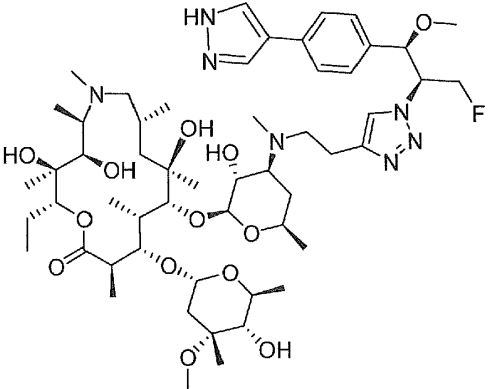
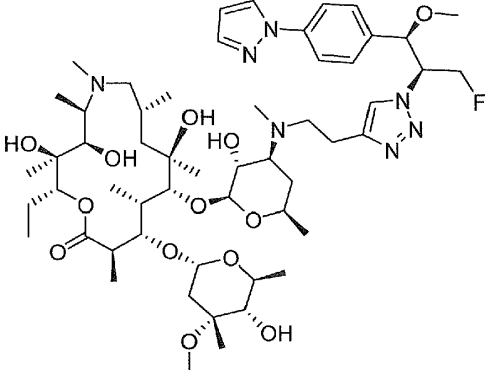
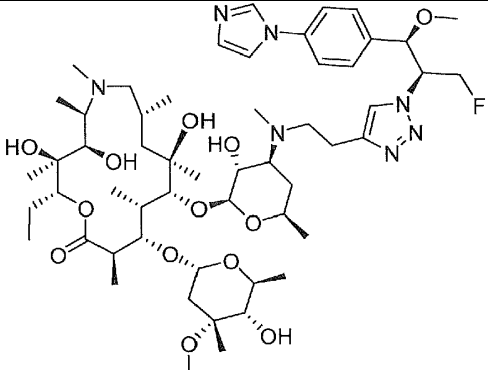
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de entre:

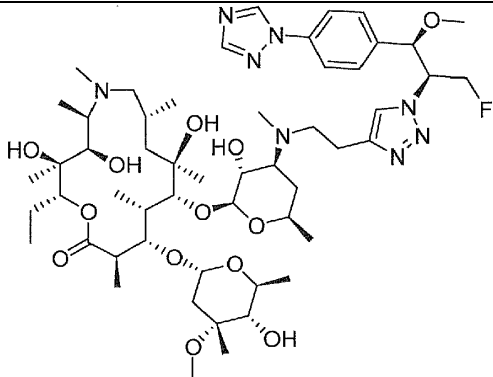
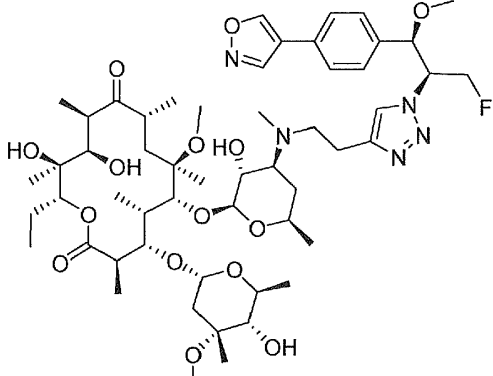
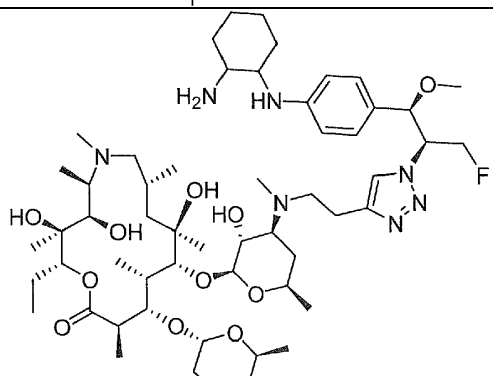
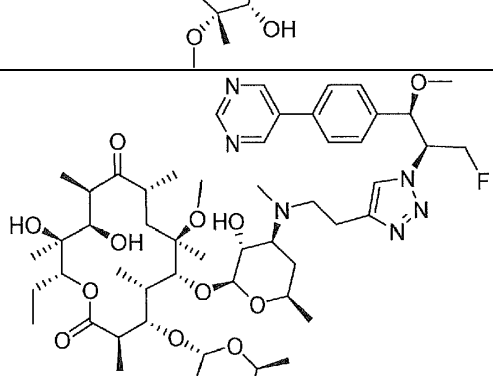
Compuesto n.º	Estructura
101	
102	

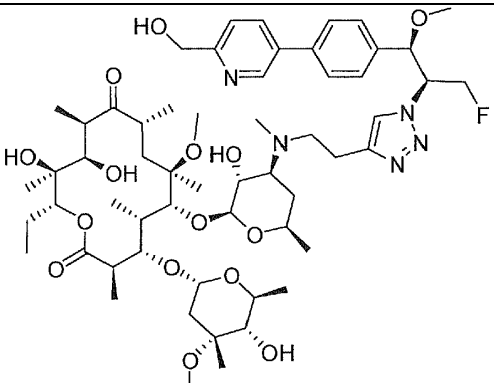
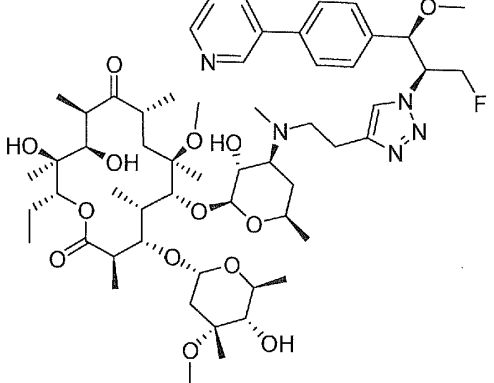
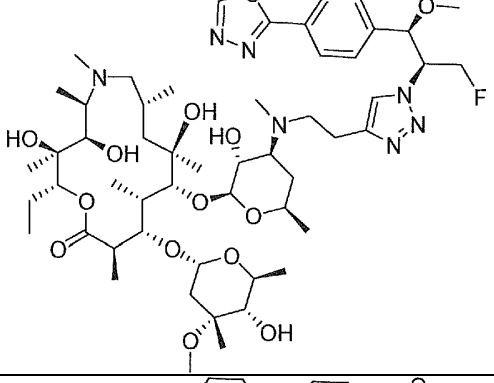
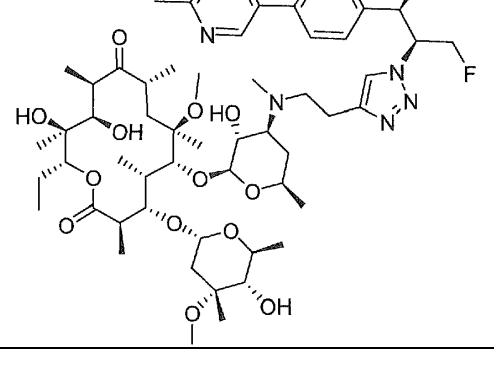
Compuesto n.º	Estructura
103	 <p>Chemical structure of compound 103, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluoromethyl group. The structure is substituted with a 4-(4-methyl-2-pyridyl)phenyl group and a 1,2,4-triazole ring system.</p>
104	 <p>Chemical structure of compound 104, identical to compound 103, showing a complex bicyclic core with various substituents including hydroxyl groups, a fluoromethyl group, and a 4-(4-methyl-2-pyridyl)phenyl group.</p>
105	 <p>Chemical structure of compound 105, identical to compound 103, showing a complex bicyclic core with various substituents including hydroxyl groups, a fluoromethyl group, and a 4-(4-methyl-2-pyridyl)phenyl group.</p>
106	 <p>Chemical structure of compound 106, identical to compound 103, showing a complex bicyclic core with various substituents including hydroxyl groups, a fluoromethyl group, and a 4-(4-methyl-2-pyridyl)phenyl group.</p>

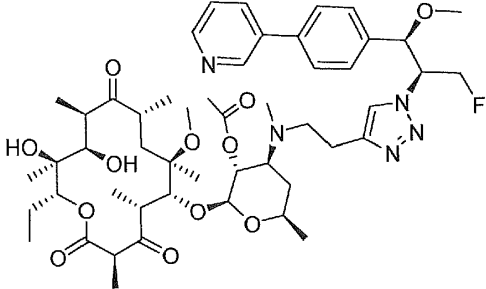
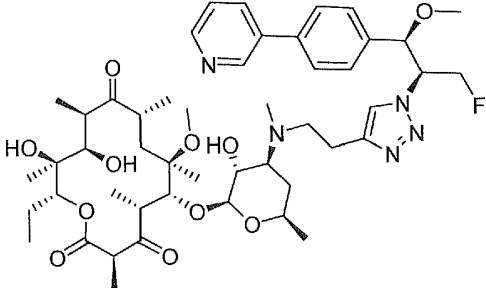
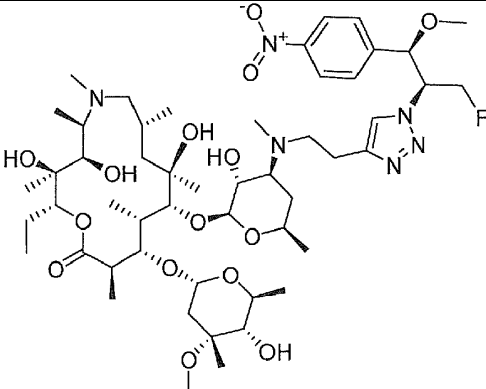
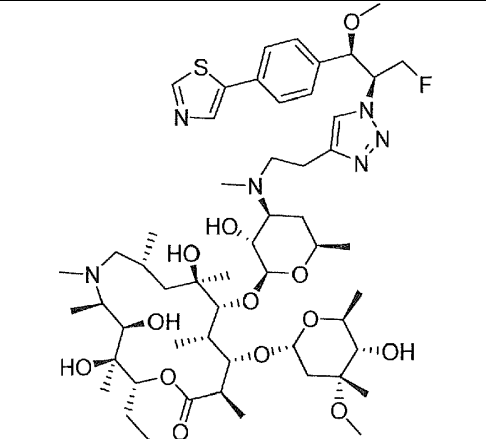
Compuesto n.º	Estructura
107	 <p>Chemical structure of compound 107, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluorinated side chain. The structure includes a piperidine ring fused to a piperazine ring, with a methyl group on the piperidine nitrogen. The piperazine ring is substituted with a methyl group and a 2-(2-fluoroethyl)-1H-tetrazol-5-ylmethyl group. The bicyclic core is further substituted with a 2-(4-(isoxazol-5-yl)phenyl)-2-methoxyethyl group.</p>
108	 <p>Chemical structure of compound 108, similar to 107 but with a different side chain. It features a piperidine ring fused to a piperazine ring, with a methyl group on the piperidine nitrogen. The piperazine ring is substituted with a methyl group and a 2-(2-fluoroethyl)-1H-tetrazol-5-ylmethyl group. The bicyclic core is further substituted with a 2-(4-(acetamido)phenyl)-2-methoxyethyl group.</p>
109	 <p>Chemical structure of compound 109, similar to 107 but with a different side chain. It features a piperidine ring fused to a piperazine ring, with a methyl group on the piperidine nitrogen. The piperazine ring is substituted with a methyl group and a 2-(2-fluoroethyl)-1H-tetrazol-5-ylmethyl group. The bicyclic core is further substituted with a 2-(4-(4-methoxyphenyl)phenyl)-2-methoxyethyl group.</p>
110	 <p>Chemical structure of compound 110, similar to 107 but with a different side chain. It features a piperidine ring fused to a piperazine ring, with a methyl group on the piperidine nitrogen. The piperazine ring is substituted with a methyl group and a 2-(2-fluoroethyl)-1H-tetrazol-5-ylmethyl group. The bicyclic core is further substituted with a 2-(4-(4-iodophenyl)phenyl)-2-methoxyethyl group.</p>

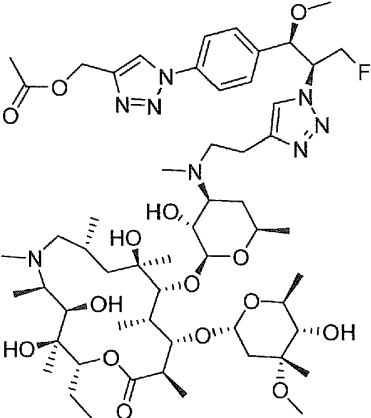
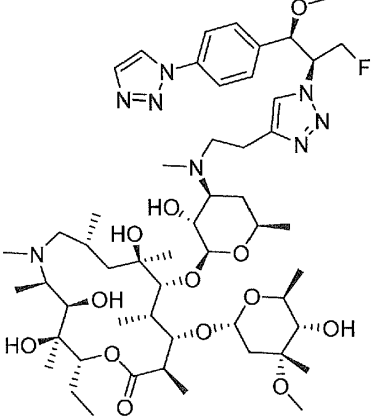
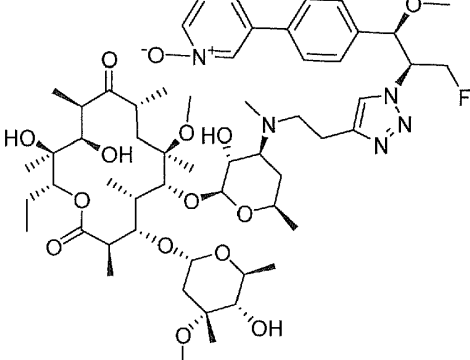
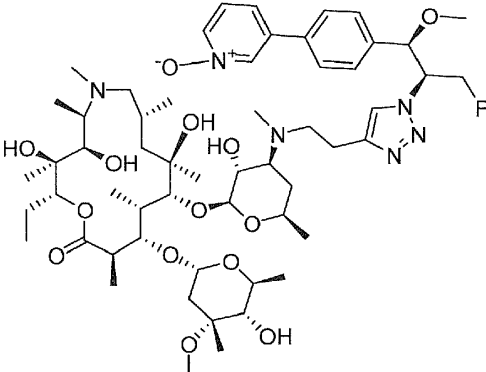
Compuesto n.º	Estructura
111	 <p>Chemical structure of compound 111, featuring a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluorinated side chain. The side chain includes a benzene ring, a methoxy group, and a fluorine atom.</p>
112	 <p>Chemical structure of compound 112, similar to 111, but with a different side chain substituent, specifically a benzimidazole ring system.</p>
113	 <p>Chemical structure of compound 113, similar to 111, but with a different side chain substituent, specifically a biphenyl ring system with an amino group.</p>
114	 <p>Chemical structure of compound 114, similar to 111, but with a different side chain substituent, specifically a biphenyl ring system with a hydroxyl group.</p>

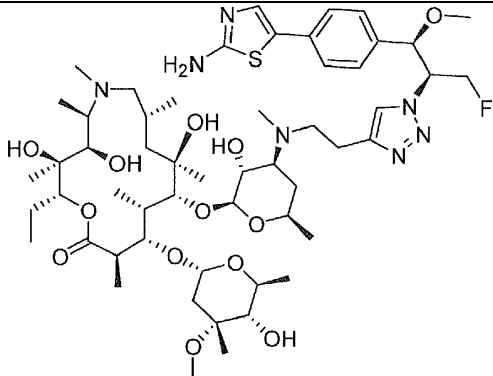
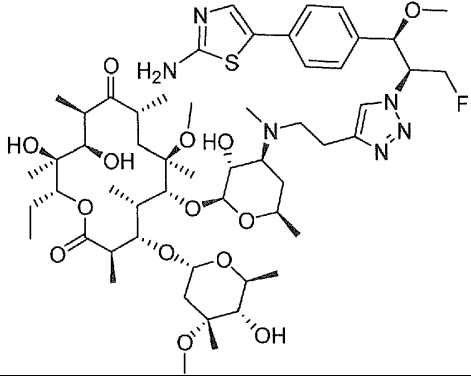
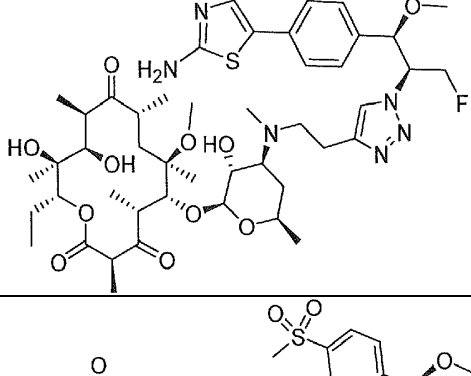
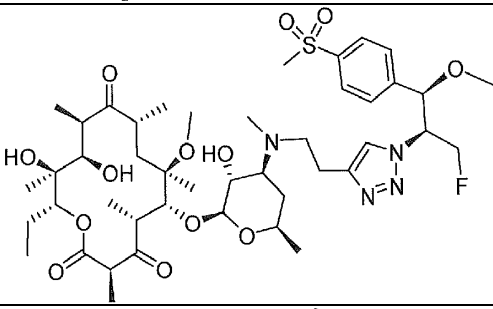
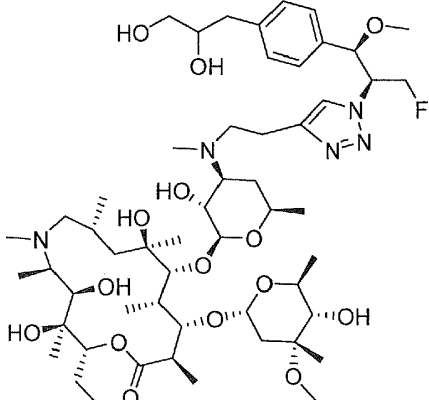
Compuesto n.º	Estructura
115	
116	
117	
118	

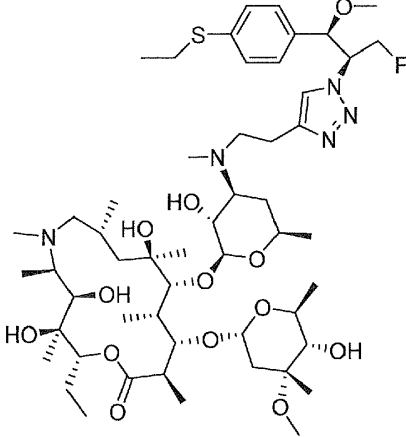
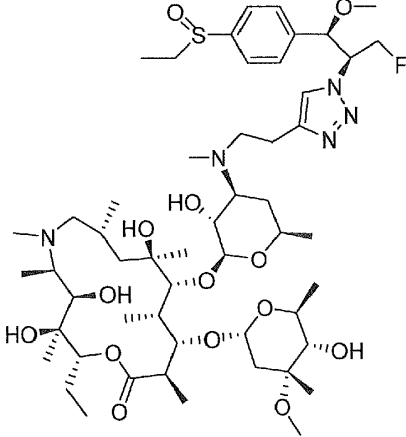
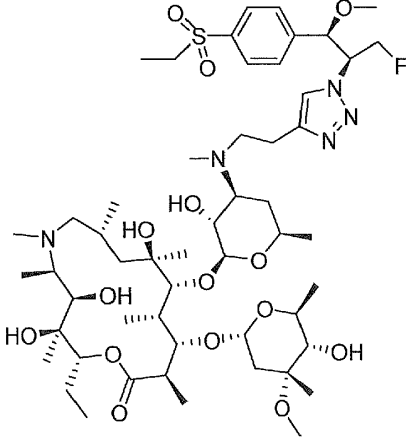
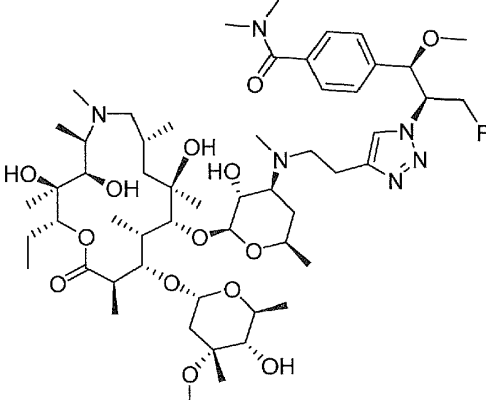
Compuesto n.º	Estructura
119	 <p>Chemical structure of compound 119, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluoromethyl group. The structure is substituted with a 1,2,4-triazole ring system and a 1,3,4-oxadiazole ring system, both connected to a benzene ring. The benzene ring also has a methoxy group and a methyl group.</p>
120	 <p>Chemical structure of compound 120, similar to 119, but with a different substitution pattern on the benzene ring, including a methoxy group and a methyl group.</p>
121	 <p>Chemical structure of compound 121, similar to 119, but with a different substitution pattern on the benzene ring, including a methoxy group and a methyl group.</p>
122	 <p>Chemical structure of compound 122, similar to 119, but with a different substitution pattern on the benzene ring, including a methoxy group and a methyl group.</p>

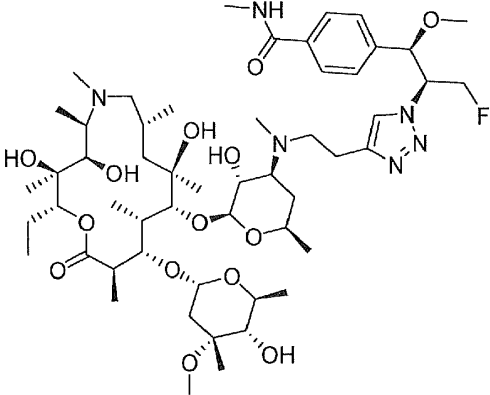
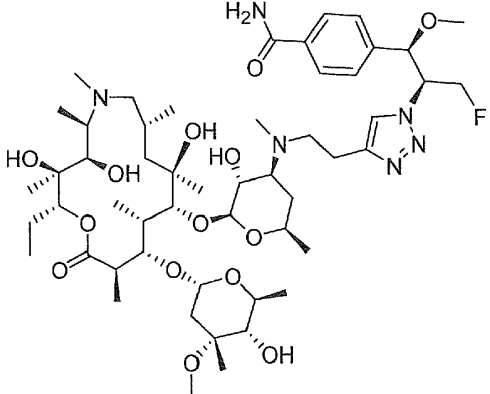
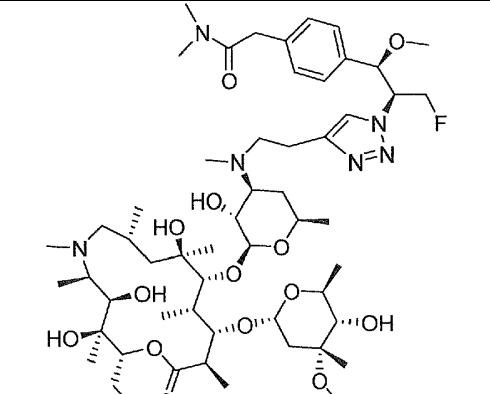
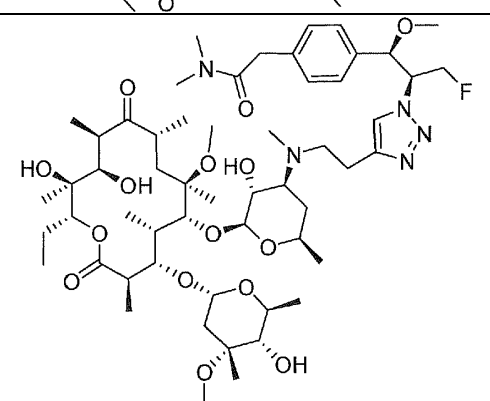
Compuesto n.º	Estructura
123	 <p>Chemical structure of compound 123, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a carbonyl group. It is substituted with a 4-(2-(4-(2-(2-(2,2,2-trifluoroethyl)oxy)ethyl)amino)ethyl)pyridin-5-yl)phenyl group and a 2-(2-(2-(2-(2,2,2-trifluoroethyl)oxy)ethyl)amino)ethyl group.</p>
124	 <p>Chemical structure of compound 124, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a carbonyl group. It is substituted with a 4-(2-(4-(2-(2-(2,2,2-trifluoroethyl)oxy)ethyl)amino)ethyl)pyridin-5-yl)phenyl group and a 2-(2-(2-(2-(2,2,2-trifluoroethyl)oxy)ethyl)amino)ethyl group.</p>
125	 <p>Chemical structure of compound 125, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a carbonyl group. It is substituted with a 4-(2-(4-(2-(2-(2,2,2-trifluoroethyl)oxy)ethyl)amino)ethyl)thiazole-5-yl)phenyl group and a 2-(2-(2-(2-(2,2,2-trifluoroethyl)oxy)ethyl)amino)ethyl group.</p>
126	 <p>Chemical structure of compound 126, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a carbonyl group. It is substituted with a 4-(2-(4-(2-(2-(2,2,2-trifluoroethyl)oxy)ethyl)amino)ethyl)pyridin-5-yl)phenyl group and a 2-(2-(2-(2-(2,2,2-trifluoroethyl)oxy)ethyl)amino)ethyl group.</p>

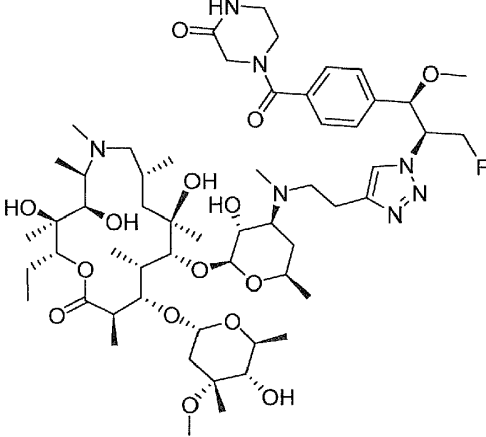
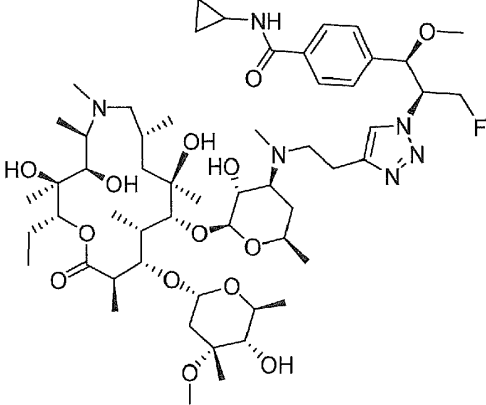
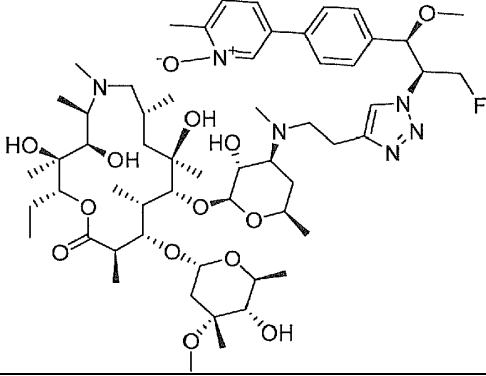
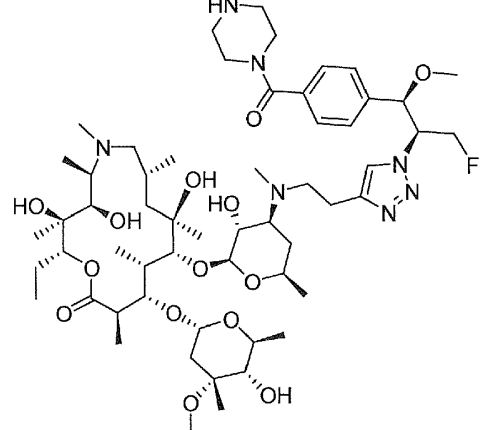
Compuesto n.º	Estructura
127	 <p>Chemical structure of compound 127, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a carbonyl group. It is substituted with a 4-(4-(2-(2-fluoroethyl)-1-methoxyphenyl)pyridin-2-yl)methylpiperazine group and a 4-(2-(2-fluoroethyl)-1-methoxyphenyl)pyridin-2-yl group.</p>
128	 <p>Chemical structure of compound 128, similar to 127, but with a different substitution pattern on the piperazine ring, specifically a 4-(2-(2-fluoroethyl)-1-methoxyphenyl)pyridin-2-yl group.</p>
129	 <p>Chemical structure of compound 129, featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a carbonyl group. It is substituted with a 4-(4-(2-(2-fluoroethyl)-1-methoxyphenyl)pyridin-2-yl)methylpiperazine group and a 4-(2-(2-fluoroethyl)-1-methoxyphenyl)pyridin-2-yl group, along with a 4-(2-(2-fluoroethyl)-1-methoxyphenyl)pyridin-2-yl group.</p>
130	 <p>Chemical structure of compound 130, featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a carbonyl group. It is substituted with a 4-(4-(2-(2-fluoroethyl)-1-methoxyphenyl)pyridin-2-yl)methylpiperazine group and a 4-(2-(2-fluoroethyl)-1-methoxyphenyl)pyridin-2-yl group, along with a 4-(2-(2-fluoroethyl)-1-methoxyphenyl)pyridin-2-yl group.</p>

Compuesto n.º	Estructura
131	 <p>Chemical structure of compound 131, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluoromethyl group. It is substituted with a 1,2,4-triazole ring and a 1,2,4-triazole ring, both connected to a benzene ring. The structure also includes a methoxy group and a carbonyl group.</p>
132	 <p>Chemical structure of compound 132, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluoromethyl group. It is substituted with a 1,2,4-triazole ring and a 1,2,4-triazole ring, both connected to a benzene ring. The structure also includes a methoxy group and a carbonyl group.</p>
133	 <p>Chemical structure of compound 133, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluoromethyl group. It is substituted with a 1,2,4-triazole ring and a 1,2,4-triazole ring, both connected to a benzene ring. The structure also includes a methoxy group and a carbonyl group.</p>
134	 <p>Chemical structure of compound 134, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluoromethyl group. It is substituted with a 1,2,4-triazole ring and a 1,2,4-triazole ring, both connected to a benzene ring. The structure also includes a methoxy group and a carbonyl group.</p>

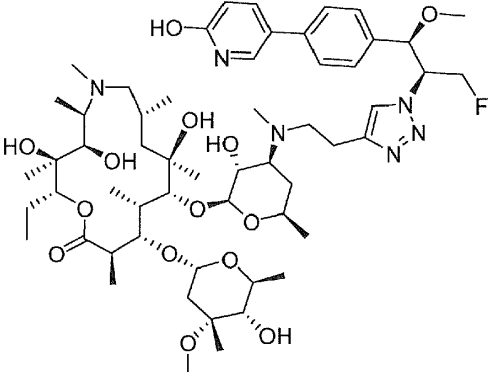
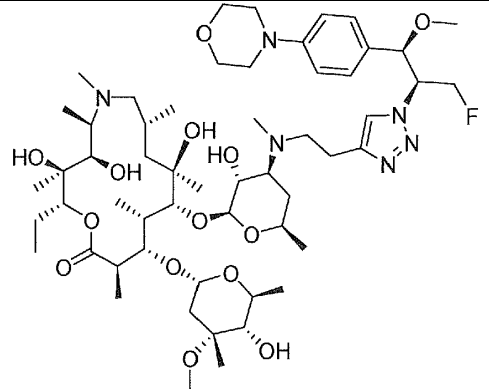
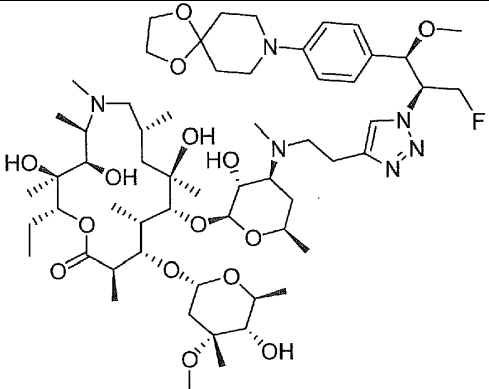
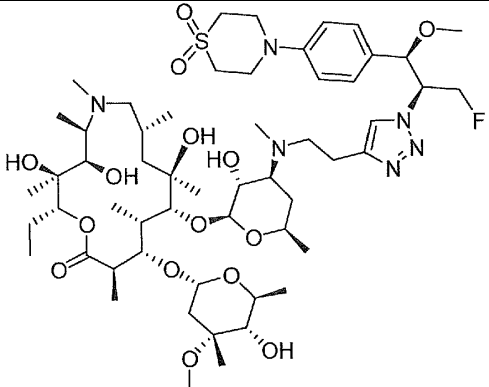
Compuesto n.º	Estructura
135	
136	
137	
138	
139	

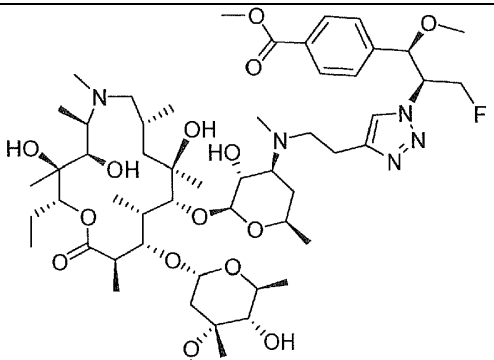
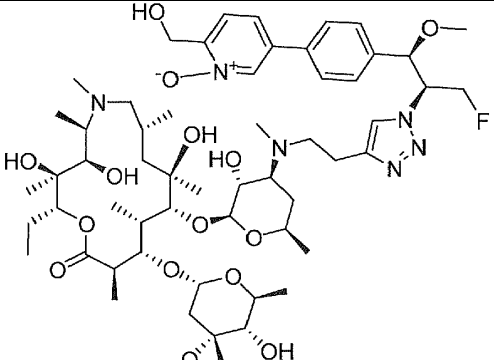
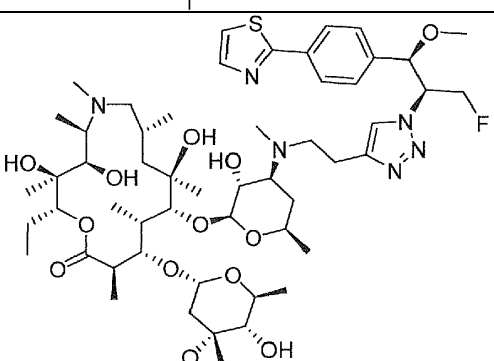
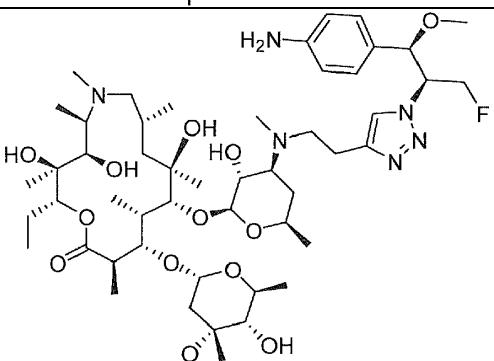
Compuesto n.º	Estructura
140	
141	
142	
143	

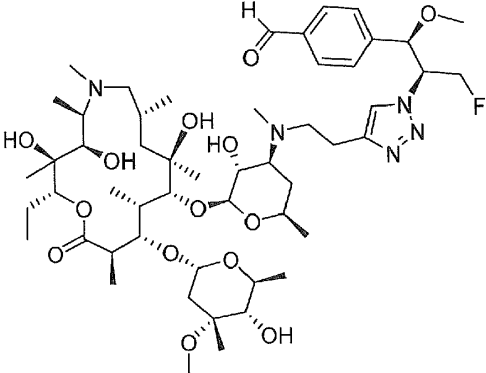
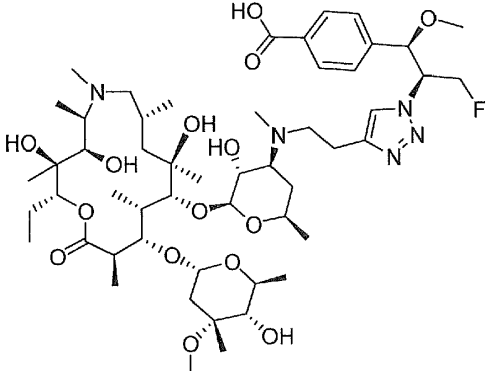
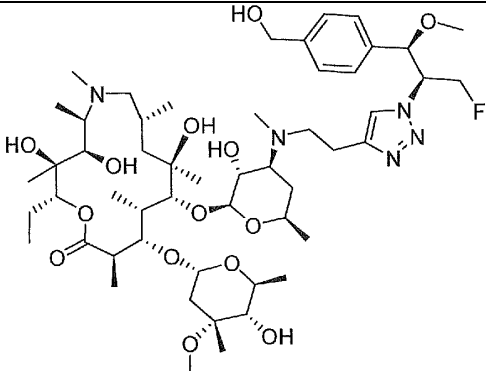
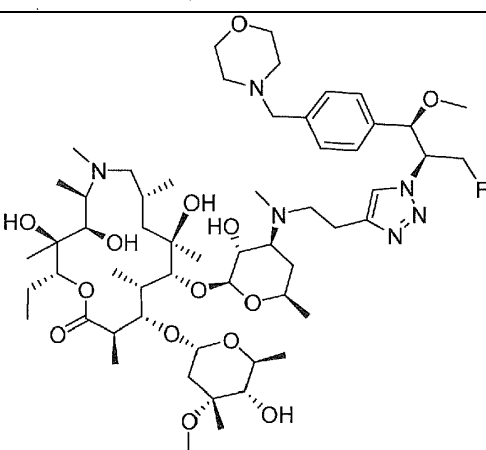
Compuesto n.º	Estructura
144	 <p>Chemical structure of compound 144, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a carbonyl group. It is substituted with a 4-(methoxycarbonyl)phenyl group, a 2-fluoroethyl group, and a 1,2,4-triazole ring system.</p>
145	 <p>Chemical structure of compound 145, similar to 144, but with an amino group (H₂N) instead of a methoxycarbonyl group on the phenyl ring.</p>
146	 <p>Chemical structure of compound 146, similar to 144, but with a methylamino group (N-CH₃) instead of a methoxycarbonyl group on the phenyl ring.</p>
147	 <p>Chemical structure of compound 147, similar to 144, but with a methylamino group (N-CH₃) instead of a methoxycarbonyl group on the phenyl ring, and a carbonyl group on the bicyclic core.</p>

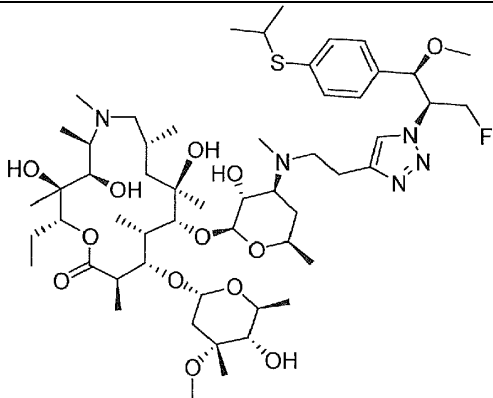
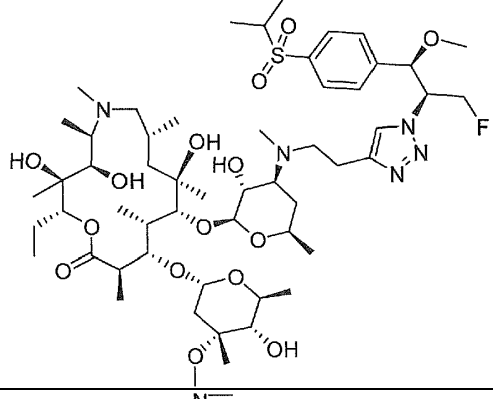
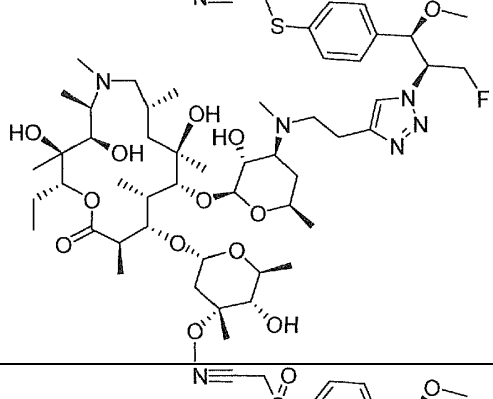
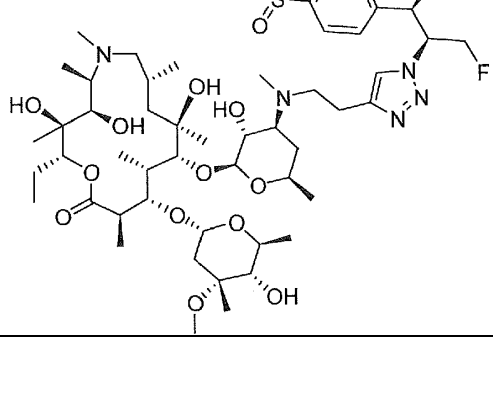
Compuesto n.º	Estructura
148	 <p>Chemical structure of compound 148, featuring a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluoromethyl group. The structure is substituted with a piperazine ring, a benzamide group, and a 1,2,4-triazole ring.</p>
149	 <p>Chemical structure of compound 149, similar to 148, but with a cyclopropylamino group instead of the piperazine ring.</p>
150	 <p>Chemical structure of compound 150, similar to 148, but with a 4-methoxyphenyl group instead of the benzamide group.</p>
151	 <p>Chemical structure of compound 151, similar to 148, but with a piperazine ring instead of the benzamide group.</p>

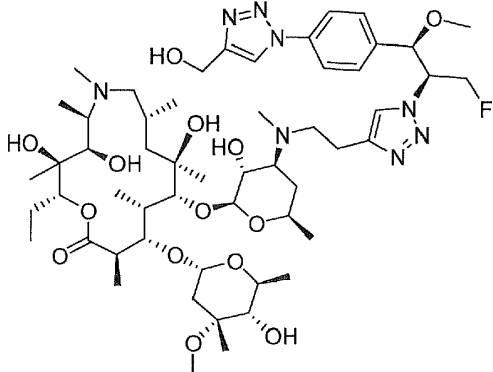
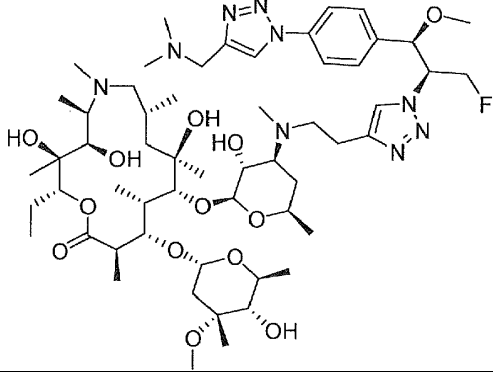
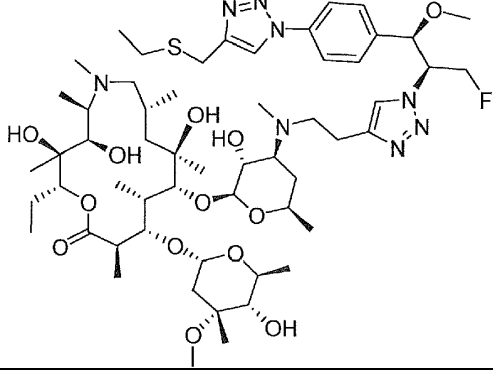
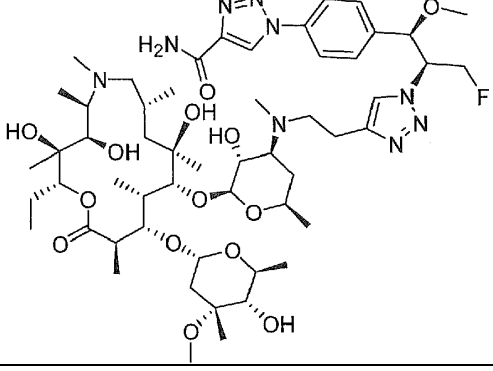
Compuesto n.º	Estructura
152	
153	
154	
155	

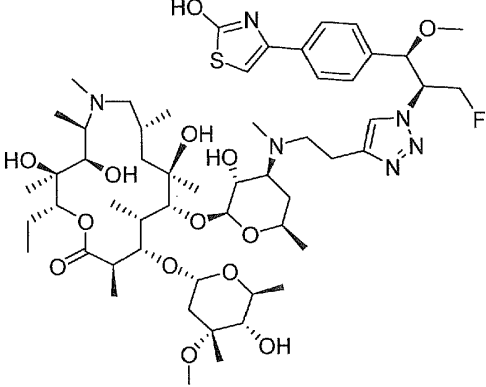
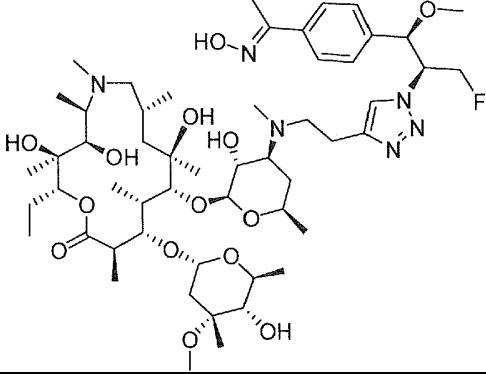
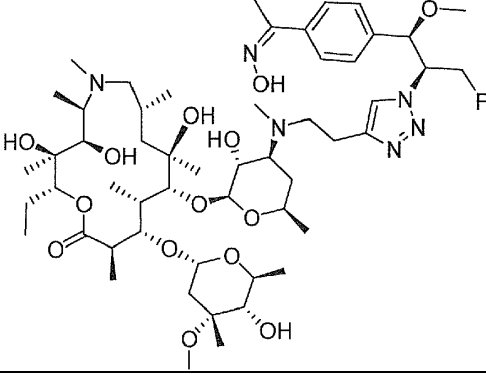
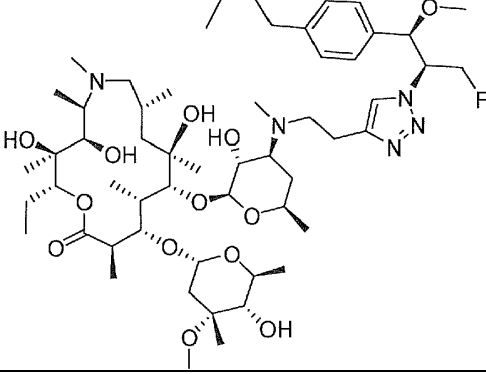
Compuesto n.º	Estructura
156	 <p>Chemical structure of compound 156, featuring a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluoromethyl group. The structure includes a piperazine ring system, a pyridine ring, and a benzene ring, all interconnected with various functional groups and stereocenters.</p>
157	 <p>Chemical structure of compound 157, similar to 156 but with a morpholine ring instead of a piperazine ring. It features a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluoromethyl group.</p>
158	 <p>Chemical structure of compound 158, similar to 156 but with a piperazine ring system that includes a sulfur atom (thiomorpholine derivative). It features a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluoromethyl group.</p>
159	 <p>Chemical structure of compound 159, similar to 156 but with a piperazine ring system that includes a sulfur atom and a sulfonyl group. It features a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluoromethyl group.</p>

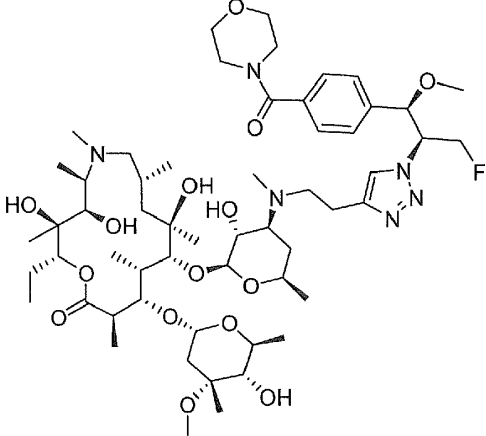
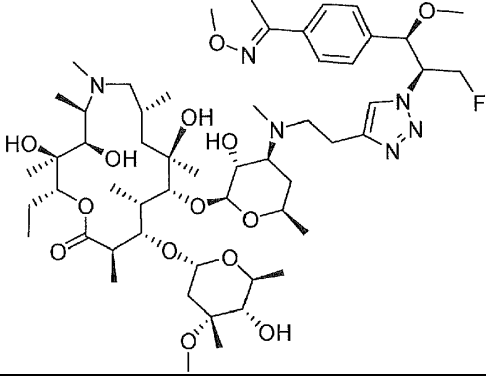
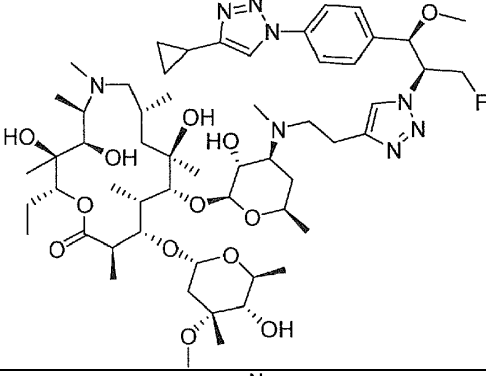
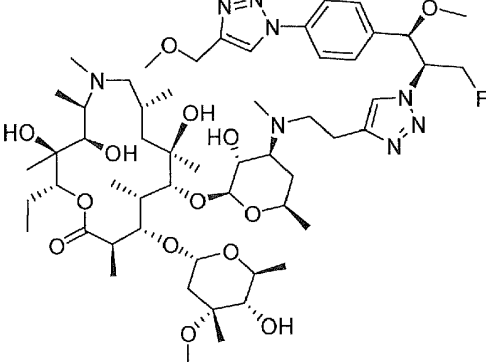
Compuesto n.º	Estructura
160	 <p>Chemical structure of compound 160, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluorinated side chain. The structure includes a benzimidazole ring system, a pyridine ring, and a thiophene ring, all connected to a central carbon atom. The molecule is highly substituted with various functional groups and stereocenters.</p>
161	 <p>Chemical structure of compound 161, similar to 160, but with a different substituent on the benzimidazole ring. It features a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluorinated side chain. The structure includes a benzimidazole ring system, a pyridine ring, and a thiophene ring, all connected to a central carbon atom. The molecule is highly substituted with various functional groups and stereocenters.</p>
162	 <p>Chemical structure of compound 162, similar to 160, but with a different substituent on the benzimidazole ring. It features a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluorinated side chain. The structure includes a benzimidazole ring system, a pyridine ring, and a thiophene ring, all connected to a central carbon atom. The molecule is highly substituted with various functional groups and stereocenters.</p>
163	 <p>Chemical structure of compound 163, similar to 160, but with a different substituent on the benzimidazole ring. It features a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluorinated side chain. The structure includes a benzimidazole ring system, a pyridine ring, and a thiophene ring, all connected to a central carbon atom. The molecule is highly substituted with various functional groups and stereocenters.</p>

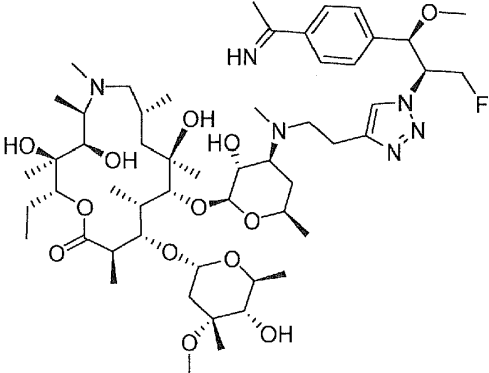
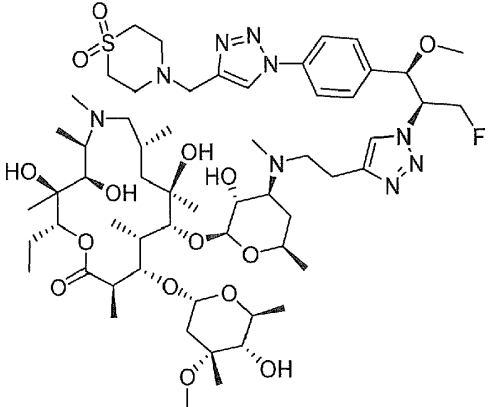
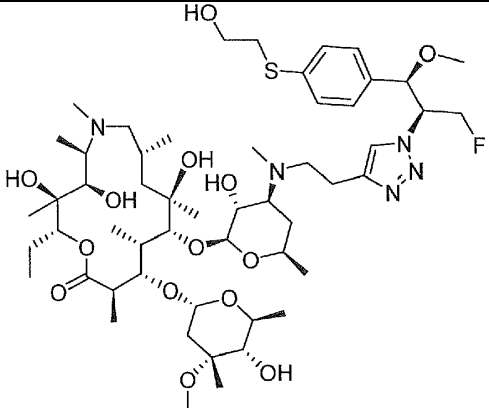
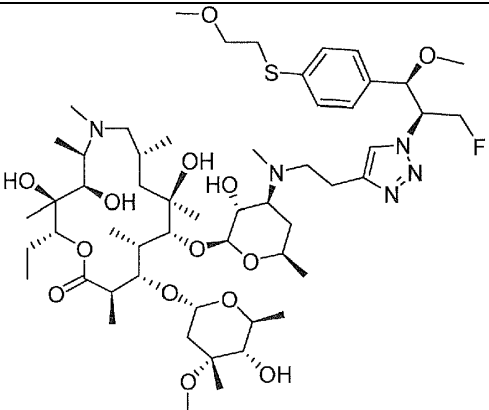
Compuesto n.º	Estructura
164	 <p>Chemical structure of compound 164, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluoromethyl group. It is substituted with a 1,2,4-triazole ring system and a 4-(4-formylphenyl)-2-methoxypropyl group.</p>
165	 <p>Chemical structure of compound 165, similar to 164, but with a 4-(4-carboxyphenyl)-2-methoxypropyl group instead of the aldehyde group.</p>
166	 <p>Chemical structure of compound 166, similar to 164, but with a 4-(4-hydroxymethylphenyl)-2-methoxypropyl group instead of the aldehyde group.</p>
167	 <p>Chemical structure of compound 167, similar to 164, but with a 4-(4-(2-morpholinoethyl)phenyl)-2-methoxypropyl group instead of the aldehyde group.</p>

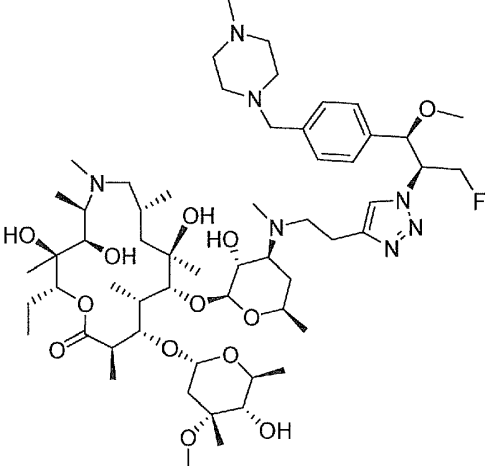
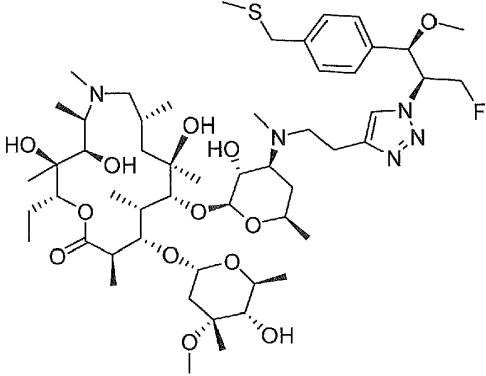
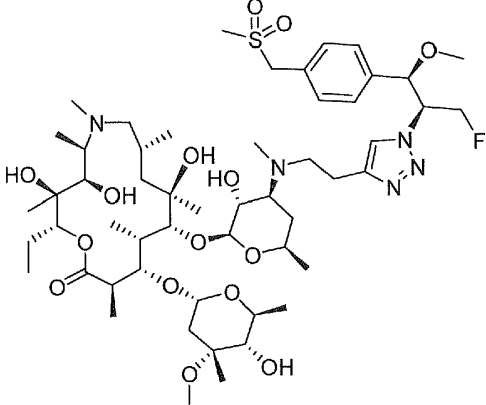
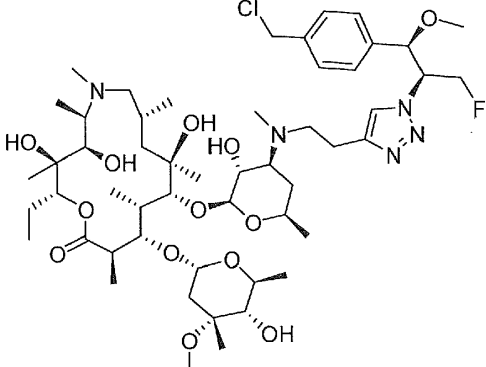
Compuesto n.º	Estructura
168	 <p>Chemical structure of compound 168, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a side chain containing a fluorinated ethyl group, a 1,2,4-triazole ring, and a piperidine ring. The side chain is further substituted with a 4-(methylsulfanyl)phenyl group.</p>
169	 <p>Chemical structure of compound 169, similar to 168, but with a sulfonyl group (SO₂) attached to the phenyl ring of the side chain.</p>
170	 <p>Chemical structure of compound 170, similar to 168, but with a nitrile group (C≡N) attached to the side chain.</p>
171	 <p>Chemical structure of compound 171, similar to 169, but with a nitrile group (C≡N) attached to the side chain.</p>

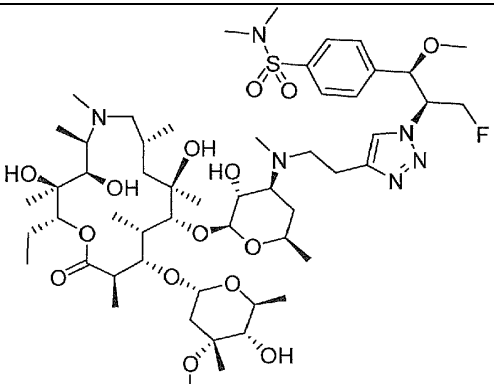
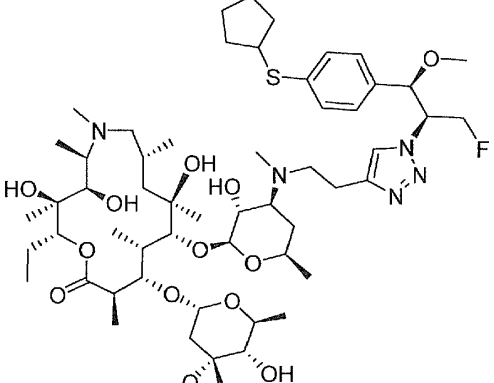
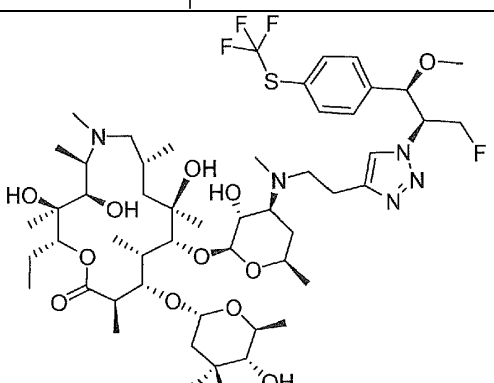
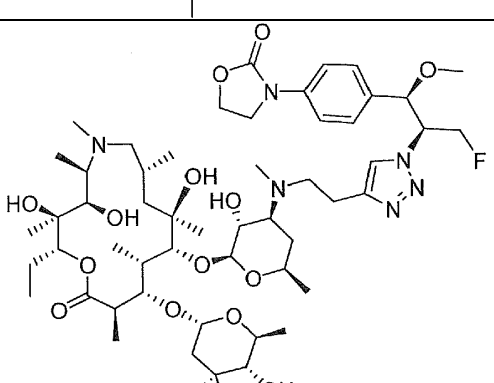
Compuesto n.º	Estructura
172	 <p>Chemical structure of compound 172, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a carbonyl group. It is substituted with a 4-(4-(4-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)butan-1-yl group, a 2-(2-(2-fluoroethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)ethyl group, and a 2,3,4,6-tetra-O-methyl-β-D-glucopyranoside moiety.</p>
173	 <p>Chemical structure of compound 173, similar to 172, but with a methyl group on the nitrogen atom of the 4-(4-(4-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)butan-1-yl group.</p>
174	 <p>Chemical structure of compound 174, similar to 172, but with an ethylsulfanyl group on the 4-(4-(4-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)butan-1-yl group.</p>
175	 <p>Chemical structure of compound 175, similar to 172, but with a primary amide group on the 4-(4-(4-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)butan-1-yl group.</p>

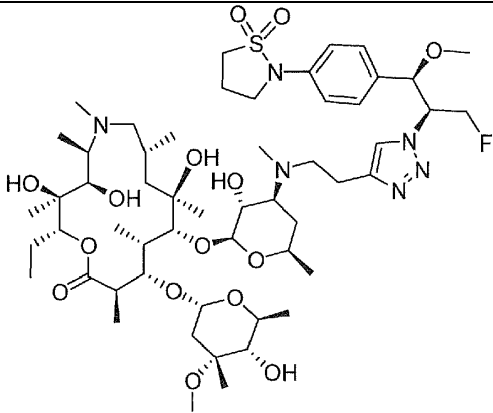
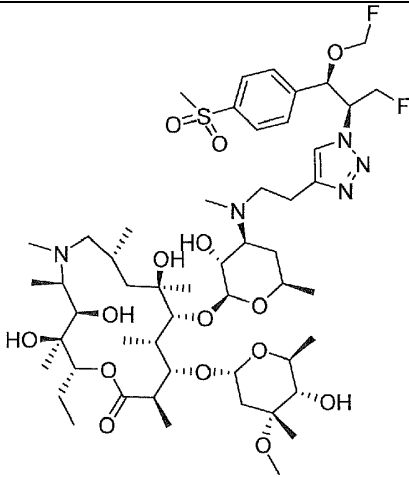
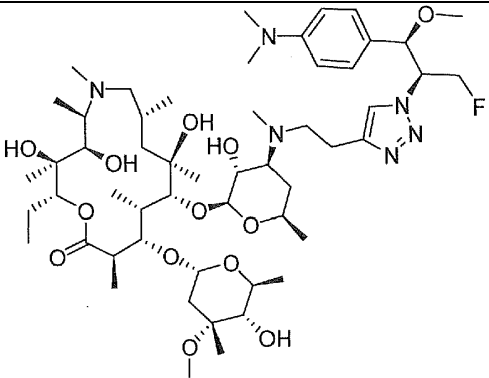
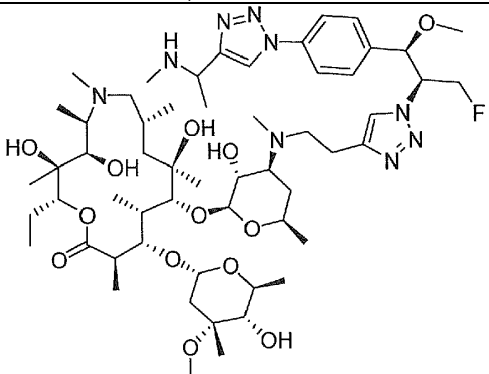
Compuesto n.º	Estructura
176	 <p>Chemical structure of compound 176, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluoromethyl group. It is substituted with a 4-(4-hydroxythiazol-2-yl)phenyl group and a 1,2,4-triazol-5-ylmethyl group.</p>
177	 <p>Chemical structure of compound 177, similar to 176, but with a hydroxylamine group (-NHOH) instead of the thiazole ring.</p>
178	 <p>Chemical structure of compound 178, similar to 177, but with a hydroxyl group (-OH) instead of the hydroxylamine group.</p>
179	 <p>Chemical structure of compound 179, similar to 176, but with a propyl group instead of the thiazole ring.</p>

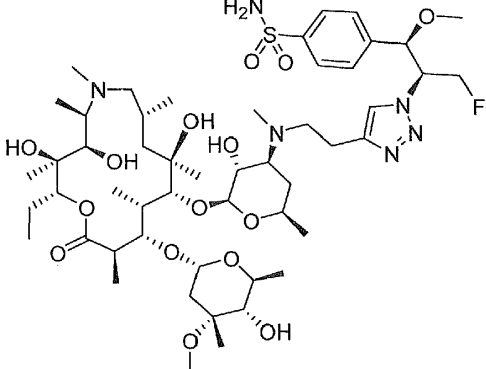
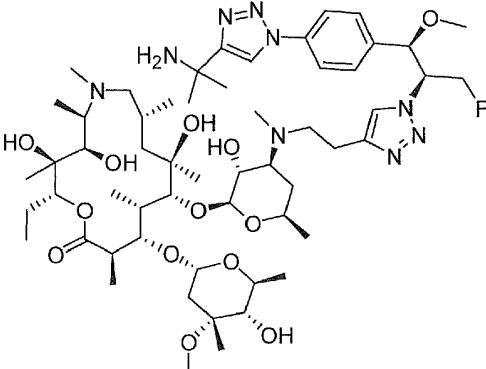
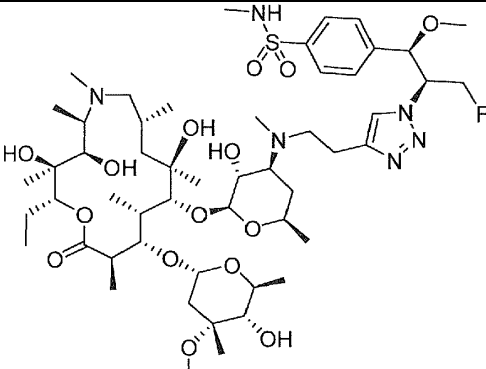
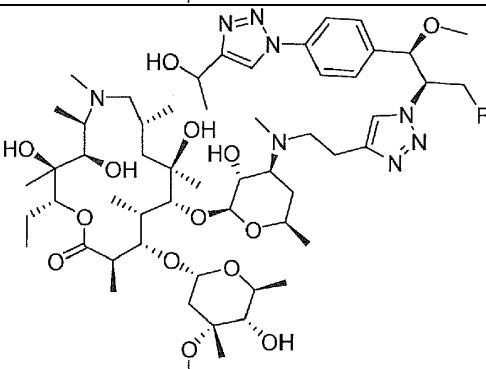
Compuesto n.º	Estructura
180	
181	
182	
183	

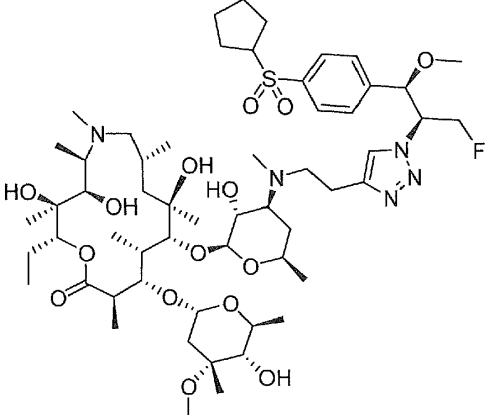
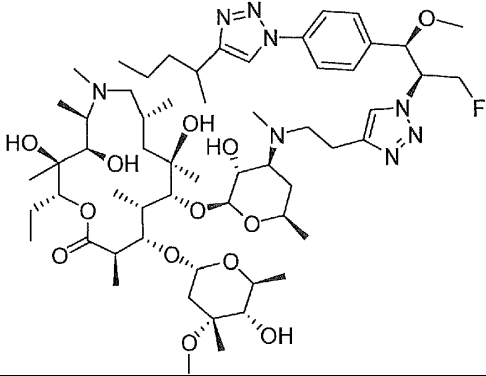
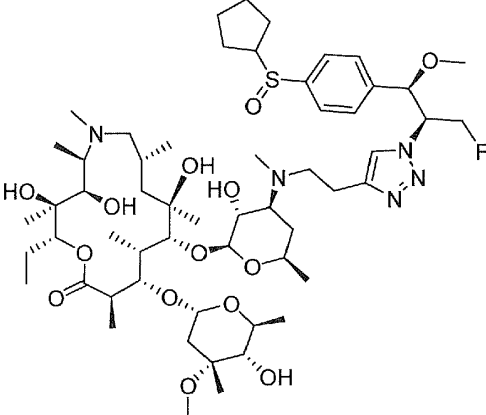
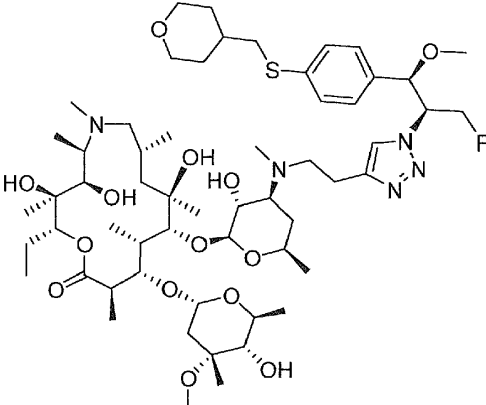
Compuesto n.º	Estructura
184	 <p>Chemical structure of compound 184, featuring a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups, a piperidine ring, and a fluorinated side chain. The structure includes a piperidine ring with a methyl group and a hydroxyl group, connected to a bicyclic system. A side chain contains a fluorinated carbon, a methoxy group, and a phenyl ring with an imine group.</p>
185	 <p>Chemical structure of compound 185, similar to 184 but with a sulfonamide group attached to the piperidine ring. The sulfonamide group consists of a sulfonyl group and a piperidine ring.</p>
186	 <p>Chemical structure of compound 186, similar to 184 but with a hydroxyethylsulfanyl group attached to the phenyl ring. The hydroxyethylsulfanyl group consists of a hydroxyl group, an ethyl chain, and a sulfur atom.</p>
187	 <p>Chemical structure of compound 187, similar to 186 but with a methoxy group attached to the ethyl chain of the hydroxyethylsulfanyl group. The methoxy group consists of a methyl group and an oxygen atom.</p>

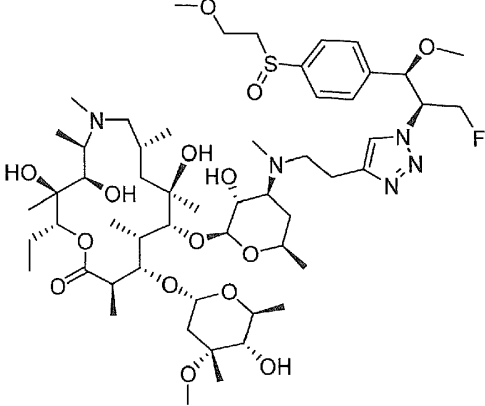
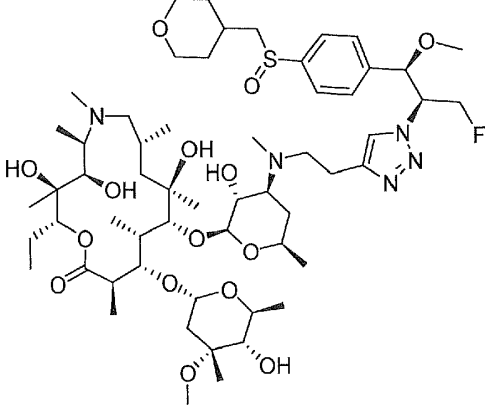
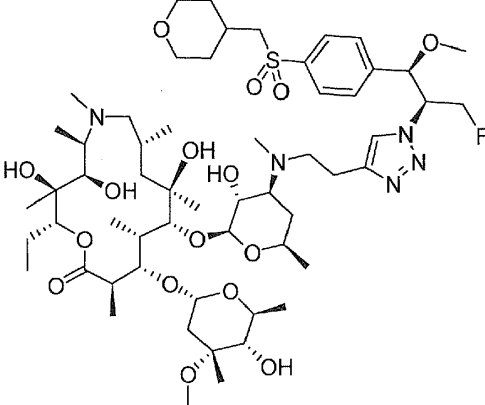
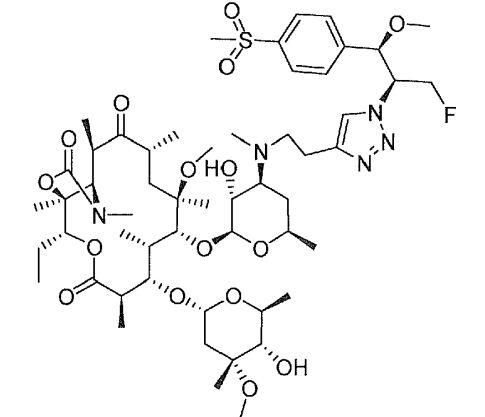
Compuesto n.º	Estructura
188	 <p>Chemical structure of compound 188, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a piperazine ring. It is substituted with a 4-(2-(2-fluoroethyl)-1-methoxyphenyl)benzyl group and a 1-(2-(2-fluoroethyl)-1-methoxyphenyl)pyrazole-4-ylmethyl group.</p>
189	 <p>Chemical structure of compound 189, similar to 188, but with a methylsulfanyl group (-S-CH₃) attached to the benzene ring of the 4-(2-(2-fluoroethyl)-1-methoxyphenyl)benzyl substituent.</p>
190	 <p>Chemical structure of compound 190, similar to 188, but with a methylsulfonyl group (-SO₂-CH₃) attached to the benzene ring of the 4-(2-(2-fluoroethyl)-1-methoxyphenyl)benzyl substituent.</p>
191	 <p>Chemical structure of compound 191, similar to 188, but with a chloromethyl group (-CH₂-Cl) attached to the benzene ring of the 4-(2-(2-fluoroethyl)-1-methoxyphenyl)benzyl substituent.</p>

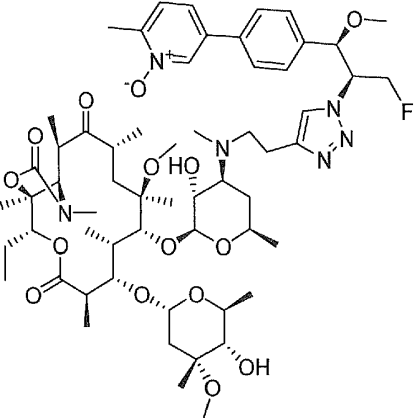
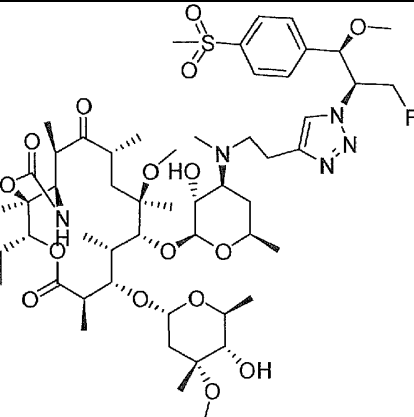
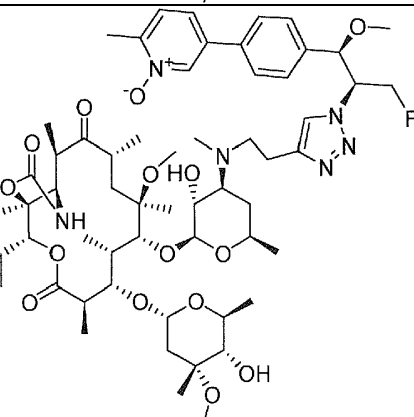
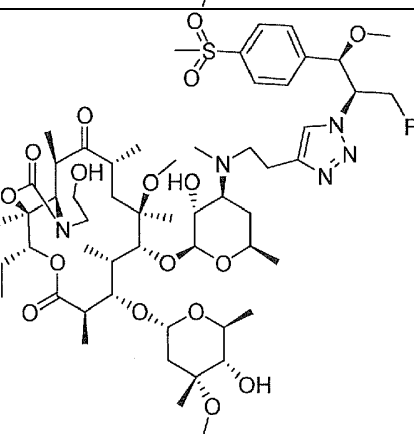
Compuesto n.º	Estructura
192	 <p>Chemical structure of compound 192, featuring a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups and a side chain containing a sulfonamide group, a methoxy group, and a fluoromethyl group.</p>
193	 <p>Chemical structure of compound 193, similar to 192, but with a thioether linkage (S-C5H9) instead of a sulfonamide group.</p>
194	 <p>Chemical structure of compound 194, similar to 192, but with a trifluoromethyl group (CF3) on the sulfur atom of the side chain.</p>
195	 <p>Chemical structure of compound 195, similar to 192, but with a cyclic urea group on the side chain.</p>

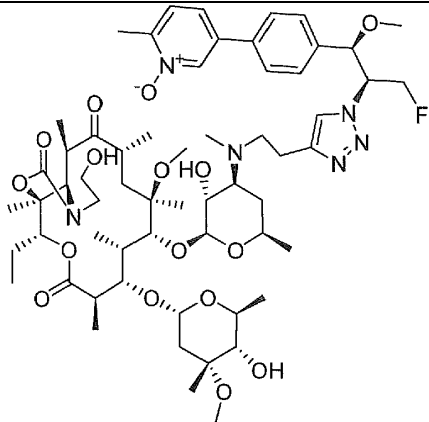
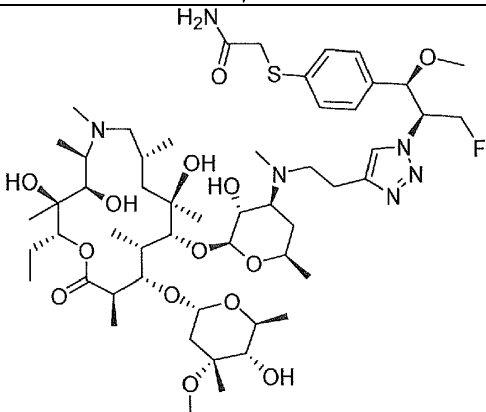
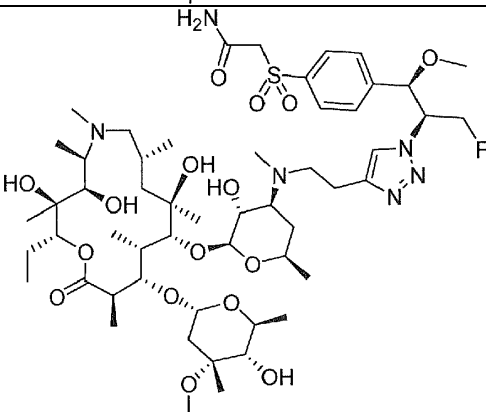
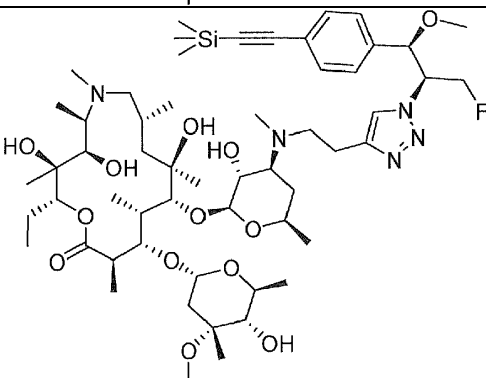
Compuesto n.º	Estructura
196	 <p>Chemical structure of compound 196, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a carbonyl group. It is substituted with a piperidine ring, a benzene ring with a sulfonamide group, and a 1,2,4-triazole ring system. A fluorinated ethyl chain is also present.</p>
197	 <p>Chemical structure of compound 197, similar to 196 but with a different substitution pattern on the benzene ring, including a sulfonamide group and a fluorinated ethyl chain.</p>
198	 <p>Chemical structure of compound 198, similar to 196 but with a different substitution pattern on the piperidine ring and the benzene ring.</p>
199	 <p>Chemical structure of compound 199, similar to 196 but with a different substitution pattern on the piperidine ring and the benzene ring, including a fluorinated ethyl chain.</p>

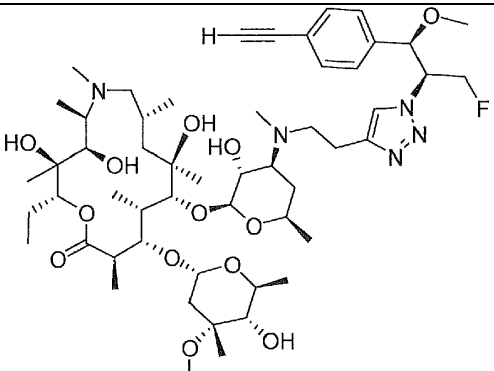
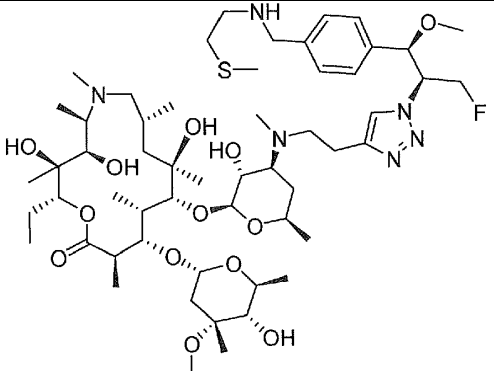
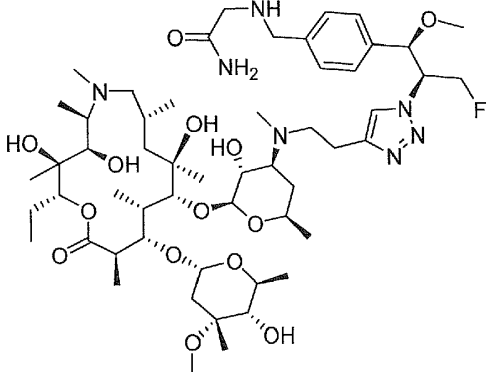
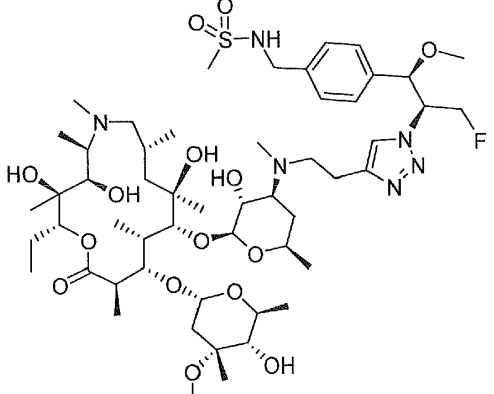
Compuesto n.º	Estructura
200	 <p>Chemical structure of compound 200, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluoromethyl group. It is substituted with a 4-(aminosulfonyl)phenyl group and a 1,2,4-triazole ring system.</p>
201	 <p>Chemical structure of compound 201, similar to 200 but with a different substitution pattern on the triazole ring, including a diazo group.</p>
202	 <p>Chemical structure of compound 202, similar to 200 but with a different substitution pattern on the triazole ring, including a sulfonamide group.</p>
203	 <p>Chemical structure of compound 203, similar to 200 but with a different substitution pattern on the triazole ring, including a hydroxyl group.</p>

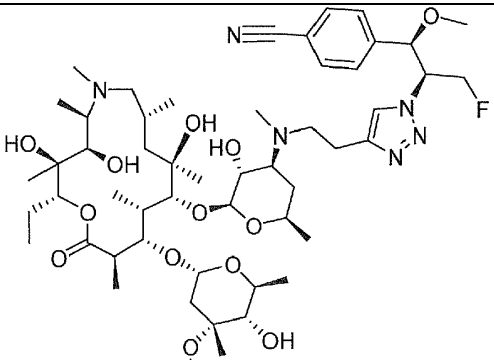
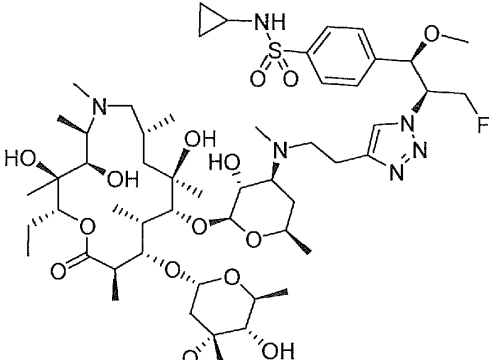
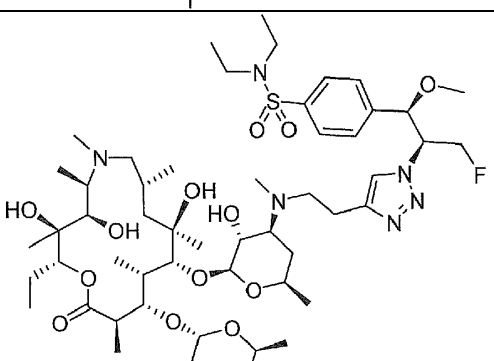
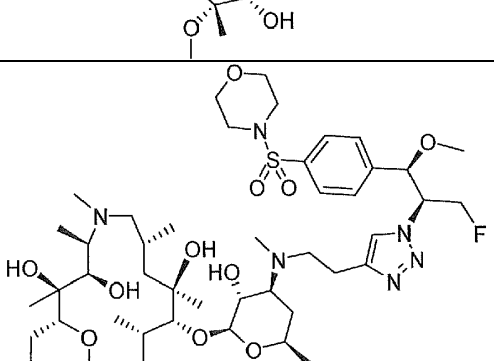
Compuesto n.º	Estructura
204	 <p>Chemical structure of compound 204, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a carbonyl group. It is substituted with a fluoromethyl group, a 1,2,4-triazole ring, and a side chain containing a sulfonamide group (SO₂), a cyclopentane ring, and a methoxy group.</p>
205	 <p>Chemical structure of compound 205, similar to 204 but with a different side chain. It features a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a carbonyl group. It is substituted with a fluoromethyl group, a 1,2,4-triazole ring, and a side chain containing a diazole ring, a methoxy group, and a fluoromethyl group.</p>
206	 <p>Chemical structure of compound 206, identical to compound 204. It features a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a carbonyl group. It is substituted with a fluoromethyl group, a 1,2,4-triazole ring, and a side chain containing a sulfonamide group (SO₂), a cyclopentane ring, and a methoxy group.</p>
207	 <p>Chemical structure of compound 207, similar to 204 but with a different side chain. It features a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a carbonyl group. It is substituted with a fluoromethyl group, a 1,2,4-triazole ring, and a side chain containing a thioether group (S), a cyclohexane ring, and a methoxy group.</p>

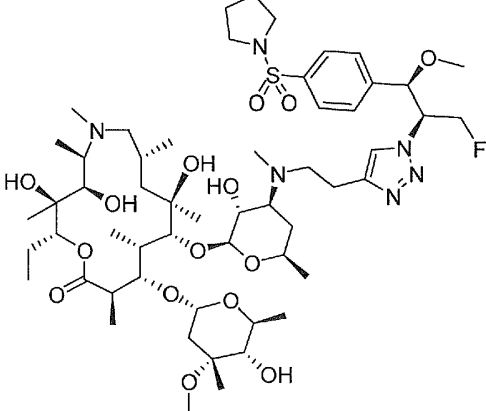
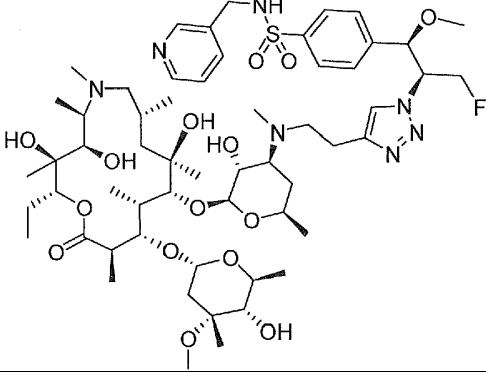
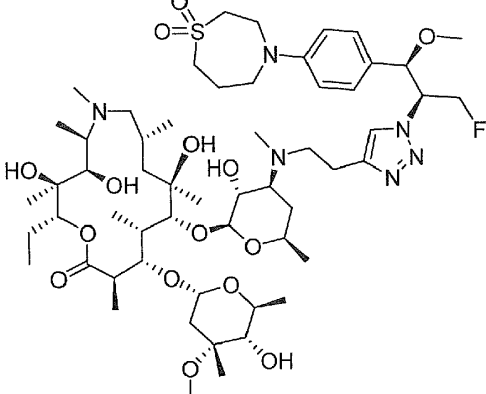
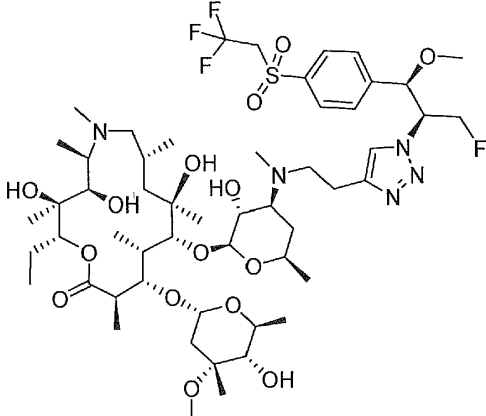
Compuesto n.º	Estructura
208	
209	
210	
211	

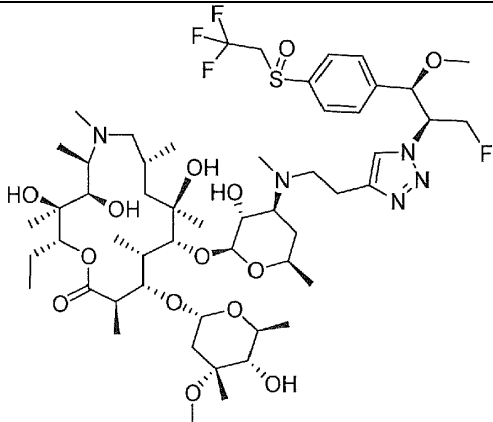
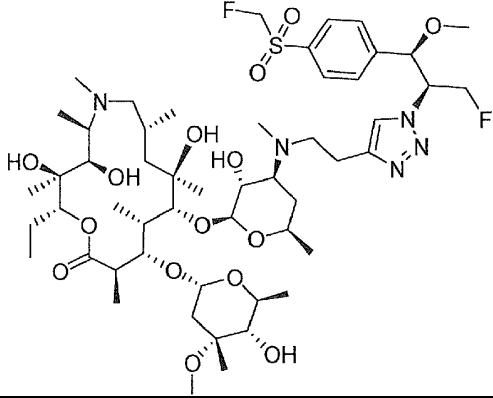
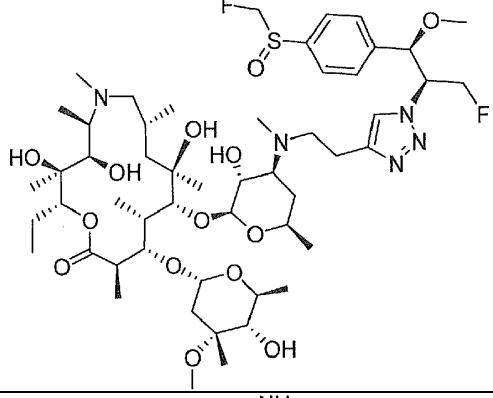
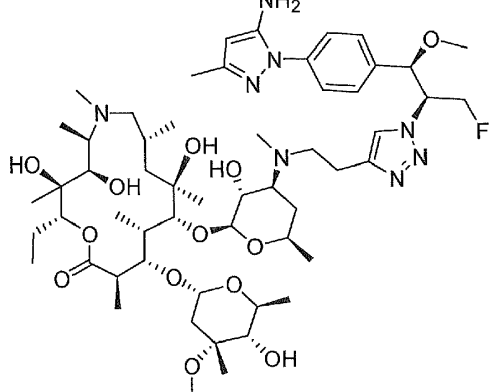
Compuesto n.º	Estructura
212	
213	
214	
215	

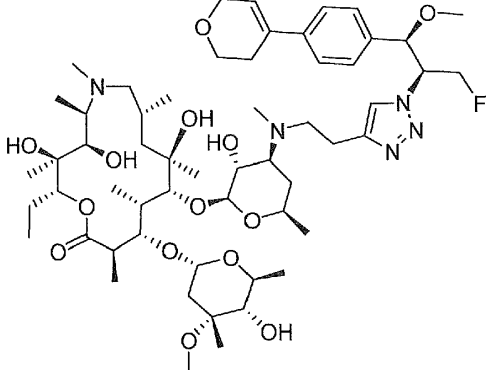
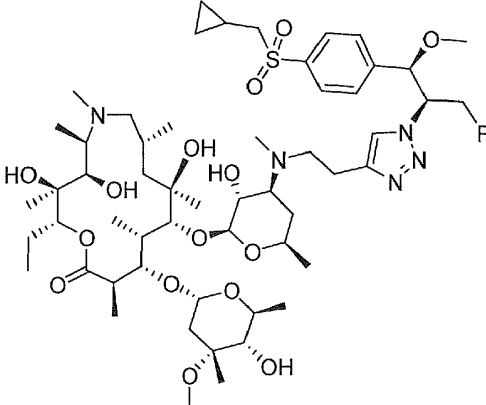
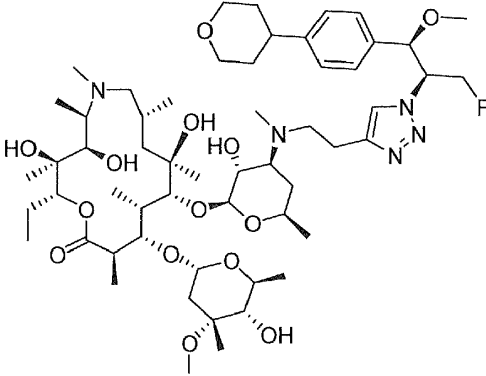
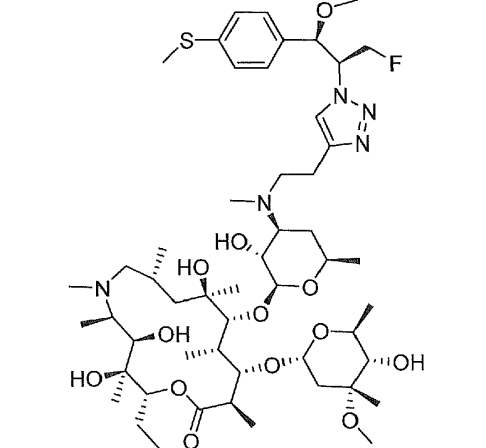
Compuesto n.º	Estructura
216	 <p>Chemical structure of compound 216, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluoromethyl group. It is substituted with a 4-methoxyphenyl group and a 4-(2-methoxyphenyl)phenyl group.</p>
217	 <p>Chemical structure of compound 217, similar to 216, but with a 4-aminophenyl group instead of a 4-methoxyphenyl group. It also features a 4-(2-methoxyphenyl)phenyl group.</p>
218	 <p>Chemical structure of compound 218, similar to 217, but with a 4-aminophenyl group and a sulfonamide group (SO₂) attached to the phenyl ring.</p>
219	 <p>Chemical structure of compound 219, similar to 217, but with a 4-aminophenyl group and a trimethylsilyl group (Si(CH₃)₃) attached to the phenyl ring.</p>

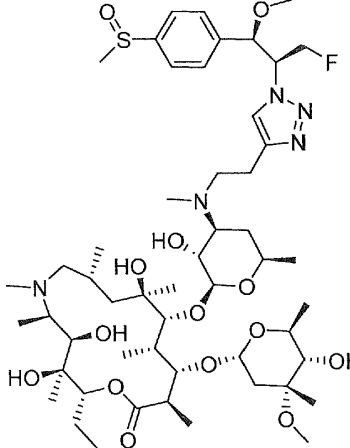
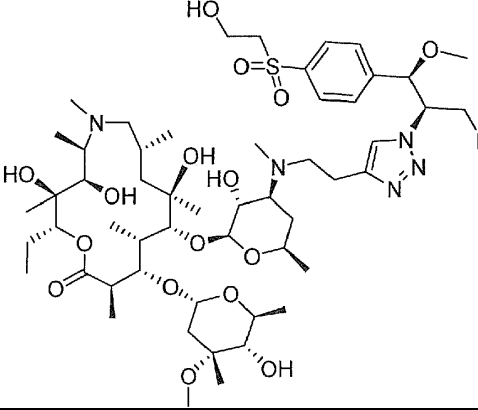
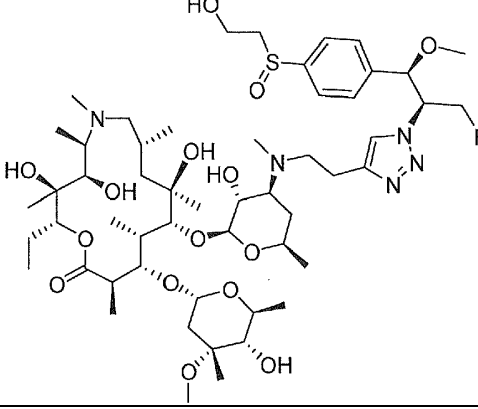
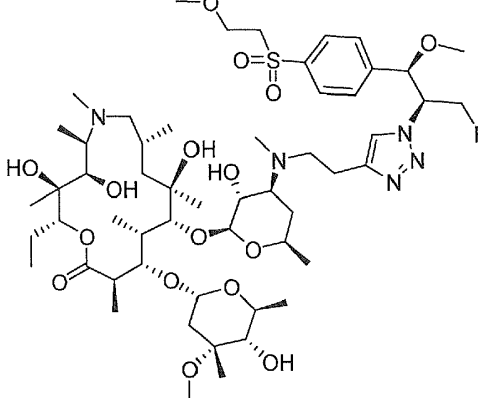
Compuesto n.º	Estructura
220	 <p>Chemical structure of compound 220, featuring a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluorinated side chain. The structure includes a central ring system with several hydroxyl groups (OH) and a fluorinated side chain (F). A benzene ring is attached to the side chain, with a terminal alkyne group (H-C≡C-) and a methoxy group (-OCH₃) also present.</p>
221	 <p>Chemical structure of compound 221, similar to 220, but with a different side chain. The side chain includes a benzene ring, a methoxy group (-OCH₃), and a side chain containing a secondary amine group (-NH-) and a sulfur atom (-S-).</p>
222	 <p>Chemical structure of compound 222, similar to 220, but with a different side chain. The side chain includes a benzene ring, a methoxy group (-OCH₃), and a side chain containing a secondary amine group (-NH-) and a primary amide group (-NH₂).</p>
223	 <p>Chemical structure of compound 223, similar to 220, but with a different side chain. The side chain includes a benzene ring, a methoxy group (-OCH₃), and a side chain containing a secondary amine group (-NH-) and a sulfonamide group (-SO₂NH-).</p>

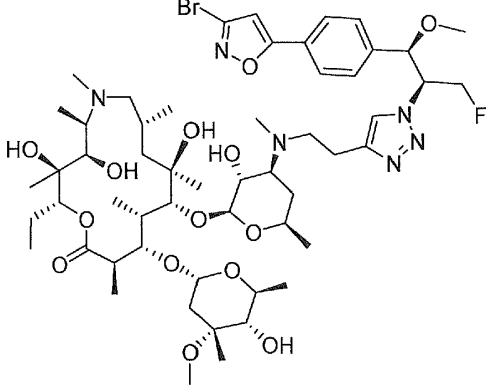
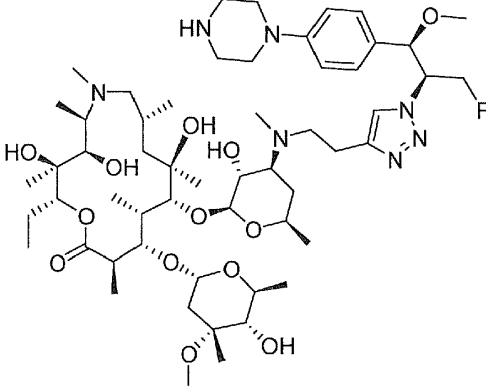
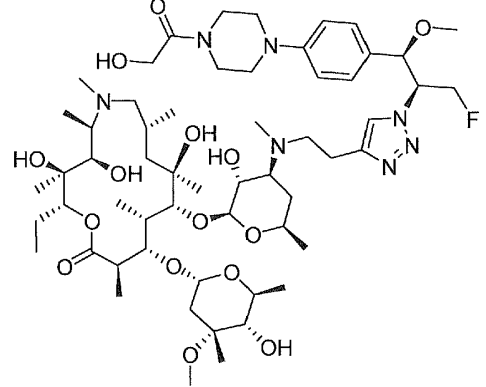
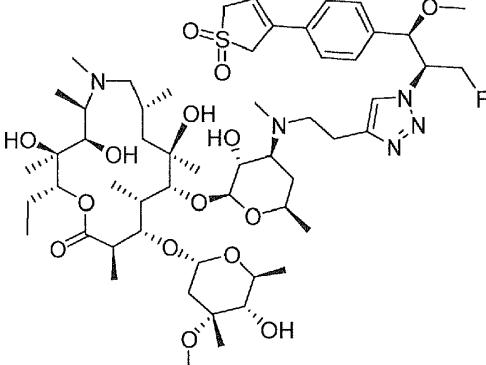
Compuesto n.º	Estructura
224	 <p>Chemical structure of compound 224, featuring a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluoromethyl group. The structure is substituted with a 4-cyano-2-methoxyphenyl group and a 1,2,4-triazole ring system.</p>
225	 <p>Chemical structure of compound 225, similar to 224, but with a cyclopropylamino group attached to the 4-cyano-2-methoxyphenyl ring.</p>
226	 <p>Chemical structure of compound 226, similar to 224, but with a diethylamino group attached to the 4-cyano-2-methoxyphenyl ring.</p>
227	 <p>Chemical structure of compound 227, similar to 224, but with a morpholinylamino group attached to the 4-cyano-2-methoxyphenyl ring.</p>

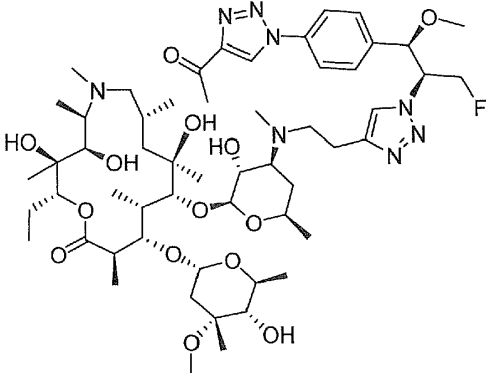
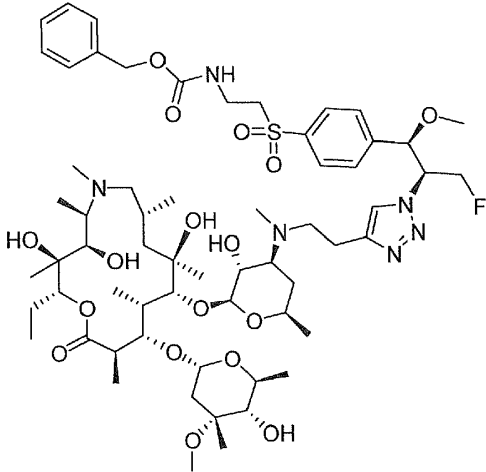
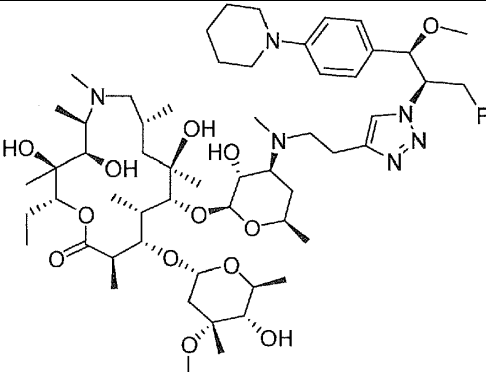
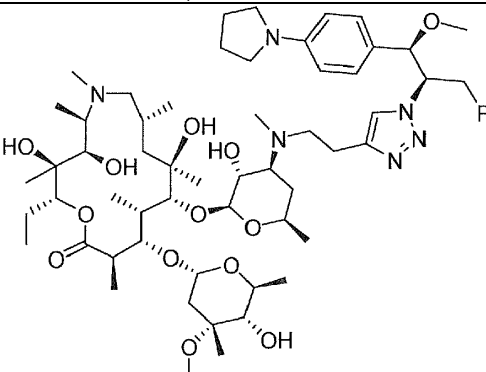
Compuesto n.º	Estructura
228	 <p>Chemical structure of compound 228, featuring a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups and a side chain containing a piperidine ring, a sulfonamide group, and a fluoromethyl group.</p>
229	 <p>Chemical structure of compound 229, similar to 228 but with a pyridine ring instead of a piperidine ring in the side chain.</p>
230	 <p>Chemical structure of compound 230, similar to 228 but with a piperazine ring instead of a piperidine ring in the side chain.</p>
231	 <p>Chemical structure of compound 231, similar to 228 but with a trifluoromethyl group instead of a fluoromethyl group in the side chain.</p>

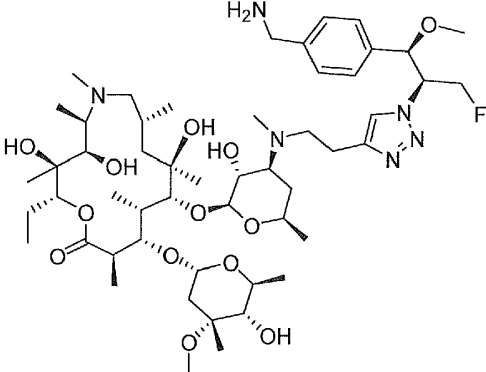
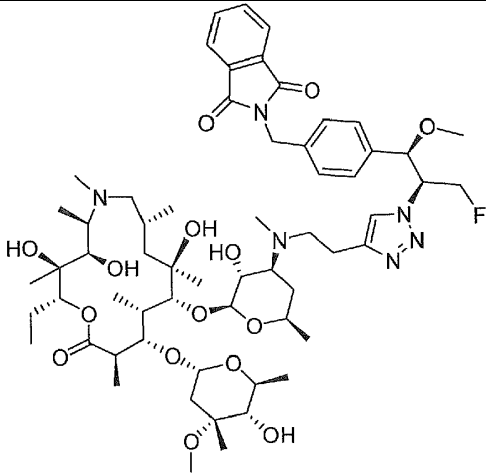
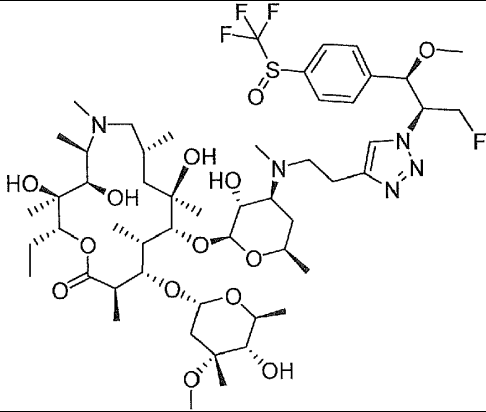
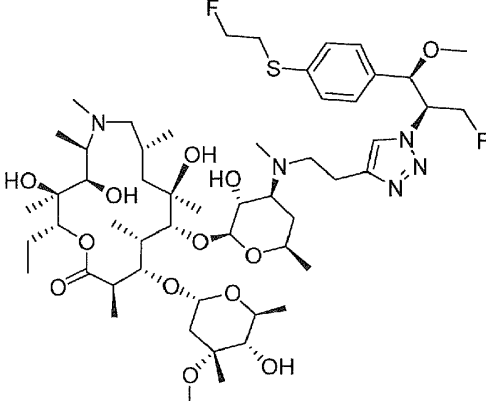
Compuesto n.º	Estructura
232	
233	
234	
235	

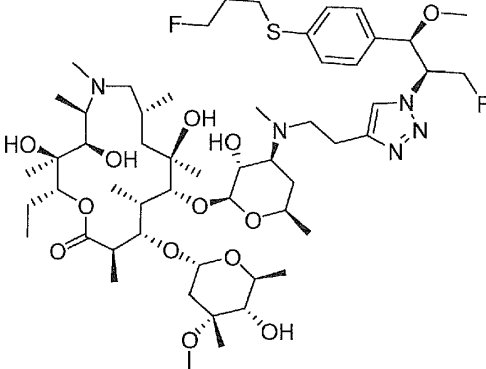
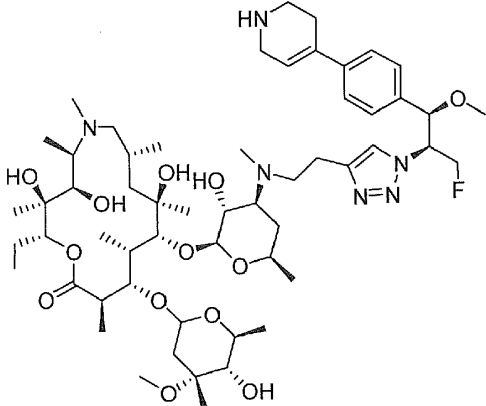
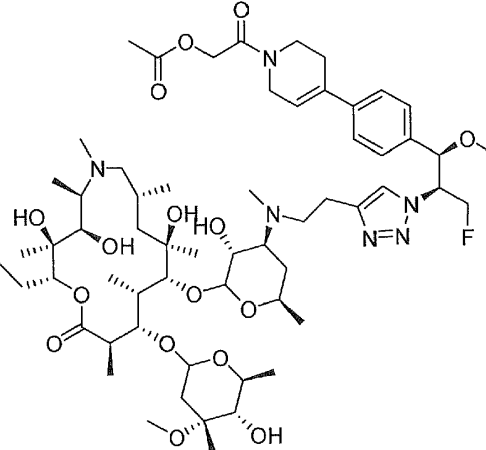
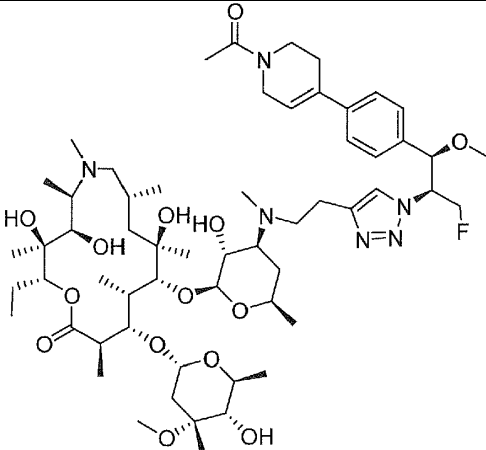
Compuesto n.º	Estructura
236	
237	
238	
239	

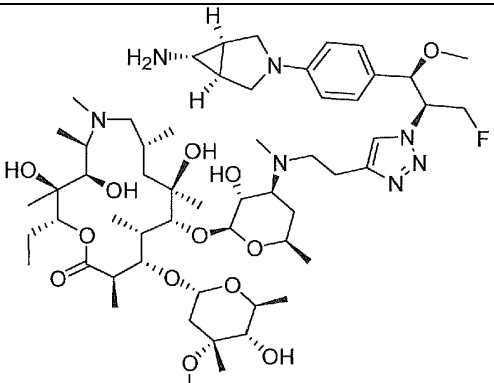
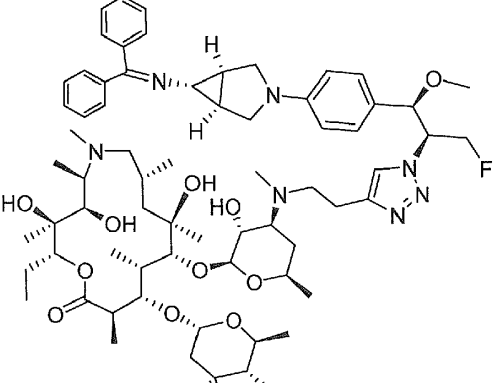
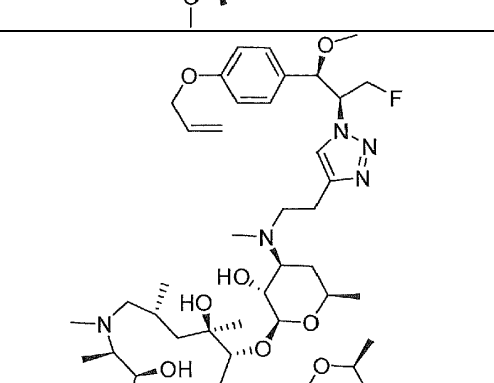
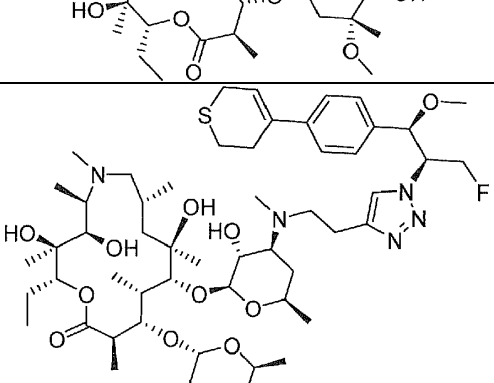
Compuesto n.º	Estructura
240	
241	
242	
243	

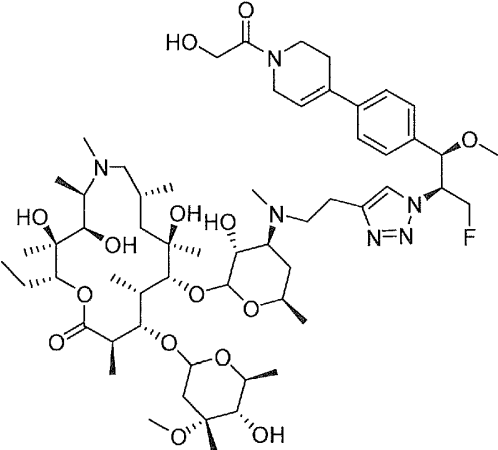
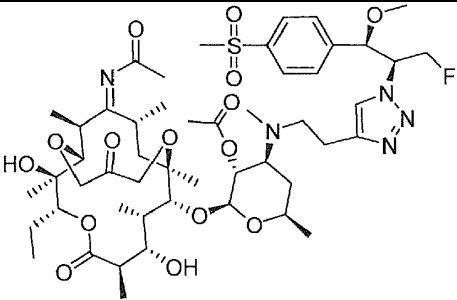
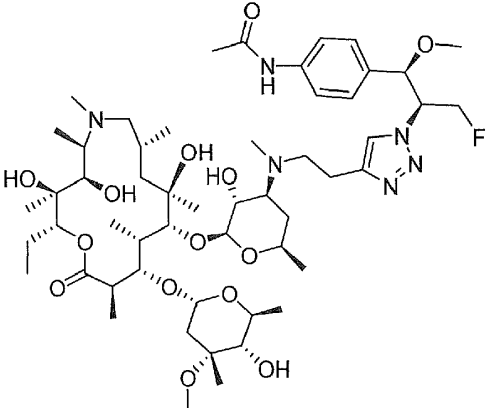
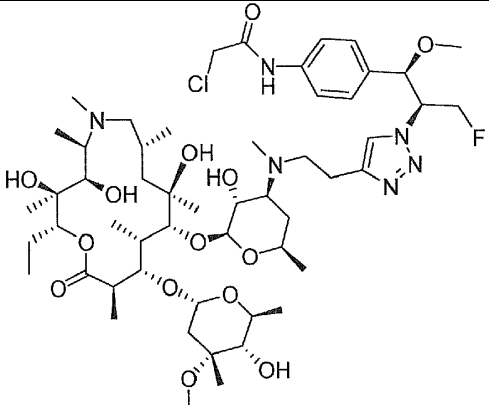
Compuesto n.º	Estructura
244	
245	
246	
247	

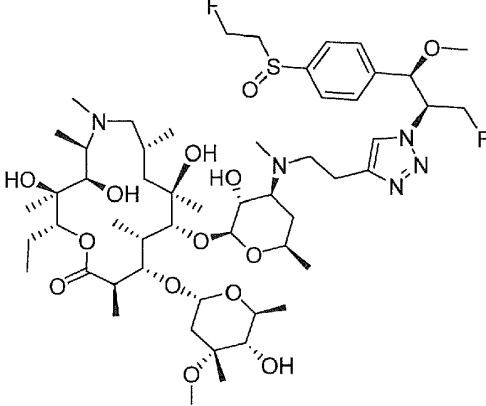
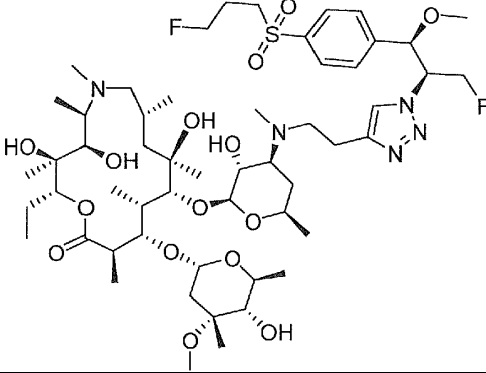
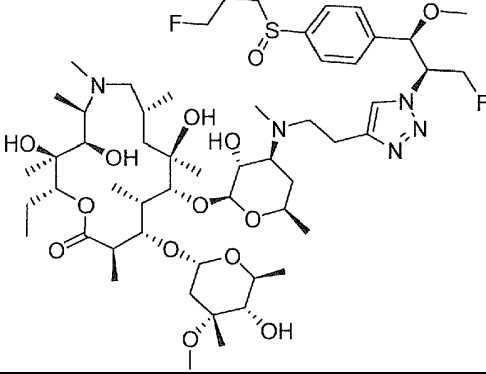
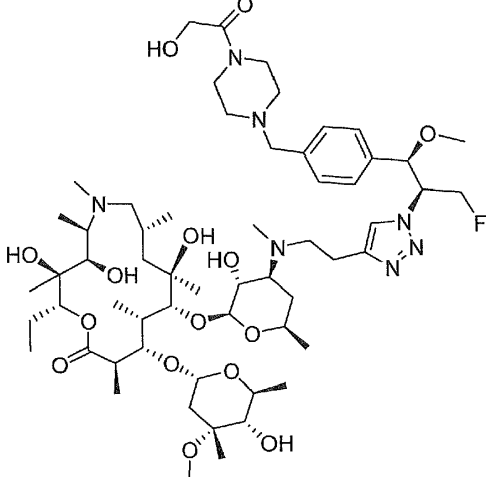
Compuesto n.º	Estructura
248	 <p>Chemical structure of compound 248, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluoromethyl group. It is substituted with a 1,2,4-triazole ring system, a piperazine ring, and a benzene ring with a diazo group.</p>
249	 <p>Chemical structure of compound 249, similar to 248, but with a benzyl carbamate group attached to the central bicyclic core.</p>
250	 <p>Chemical structure of compound 250, similar to 248, but with a piperidine ring attached to the central bicyclic core.</p>
251	 <p>Chemical structure of compound 251, similar to 248, but with a pyrrolidine ring attached to the central bicyclic core.</p>

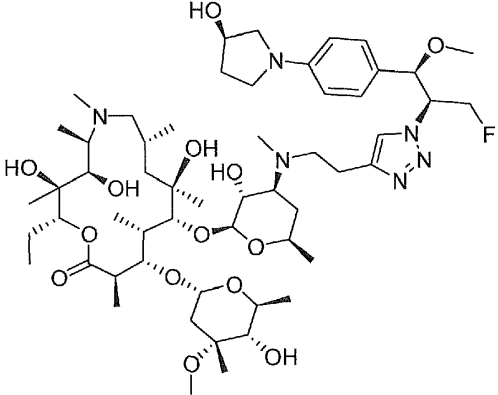
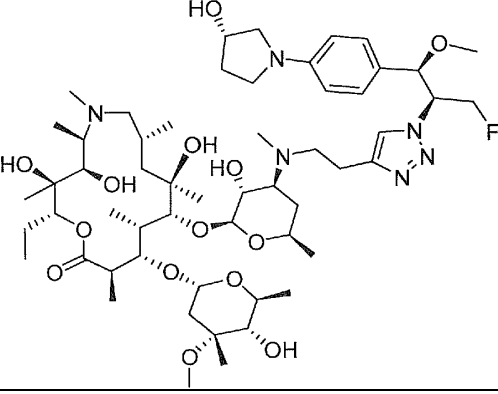
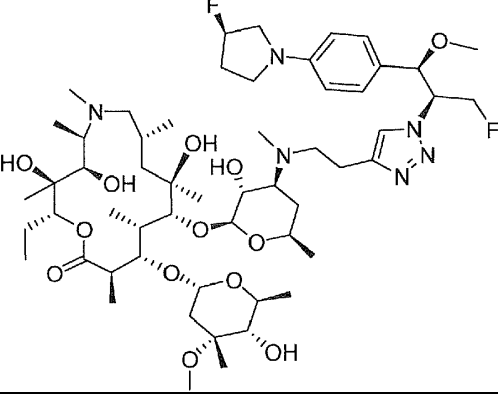
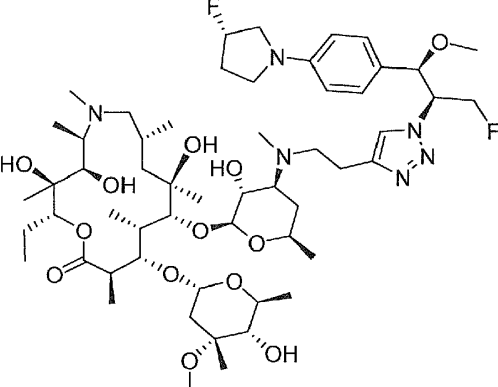
Compuesto n.º	Estructura
252	 <p>Chemical structure of compound 252, featuring a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluorinated side chain. The side chain includes a benzimidazole ring system, a methoxy group, and a primary amine group.</p>
253	 <p>Chemical structure of compound 253, similar to 252, but with a benzimidazole ring system substituted with a benzimidazole-2-one group.</p>
254	 <p>Chemical structure of compound 254, similar to 252, but with a benzimidazole ring system substituted with a trifluoromethyl sulfonamide group.</p>
255	 <p>Chemical structure of compound 255, similar to 252, but with a benzimidazole ring system substituted with a fluoromethyl sulfonamide group.</p>

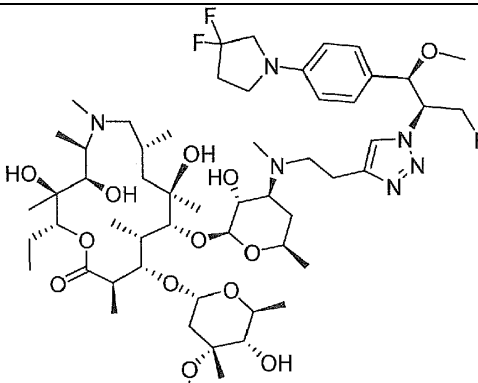
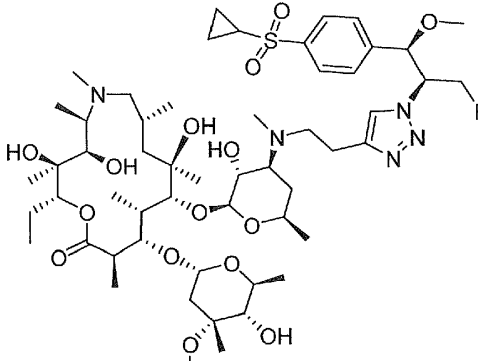
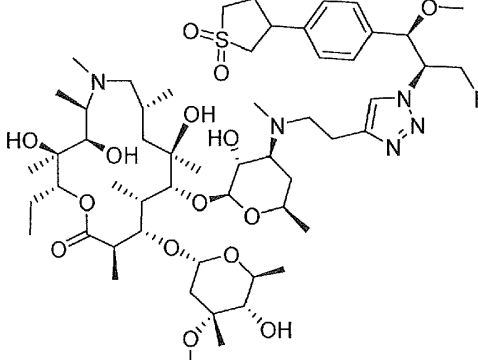
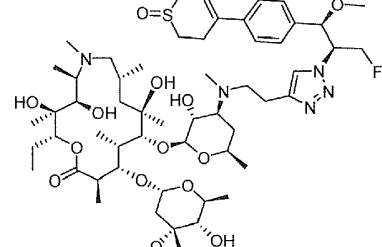
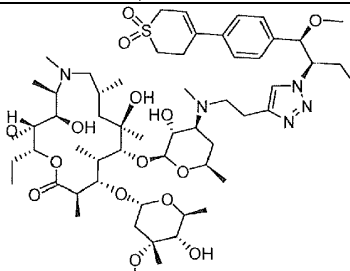
Compuesto n.º	Estructura
256	 <p>Chemical structure of compound 256, featuring a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluorinated side chain. The side chain includes a piperidine ring, a benzene ring, and a fluorinated ethyl group.</p>
257	 <p>Chemical structure of compound 257, featuring a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluorinated side chain. The side chain includes a piperidine ring, a benzene ring, and a fluorinated ethyl group.</p>
258	 <p>Chemical structure of compound 258, featuring a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluorinated side chain. The side chain includes a piperidine ring, a benzene ring, and a fluorinated ethyl group.</p>
259	 <p>Chemical structure of compound 259, featuring a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluorinated side chain. The side chain includes a piperidine ring, a benzene ring, and a fluorinated ethyl group.</p>

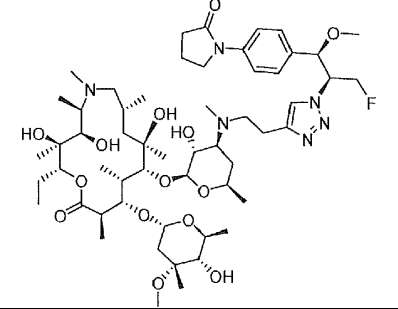
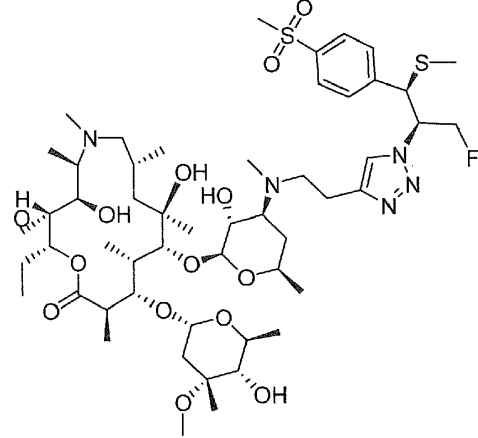
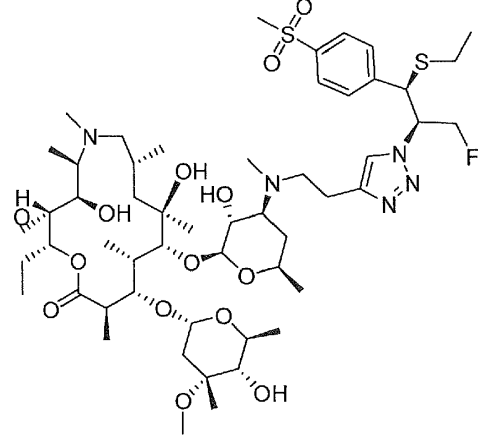
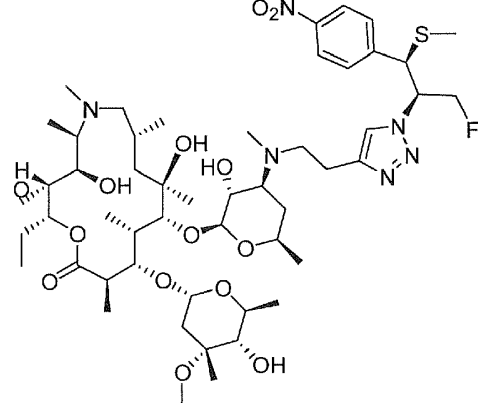
Compuesto n.º	Estructura
260	 <p>Chemical structure of compound 260, featuring a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups, a piperidine ring, and a fluorinated side chain.</p>
261	 <p>Chemical structure of compound 261, similar to 260 but with a different side chain attachment point on the piperidine ring.</p>
262	 <p>Chemical structure of compound 262, featuring a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups, a piperidine ring, and a fluorinated side chain with a different aromatic substituent.</p>
263	 <p>Chemical structure of compound 263, similar to 260 but with a different side chain attachment point on the piperidine ring.</p>

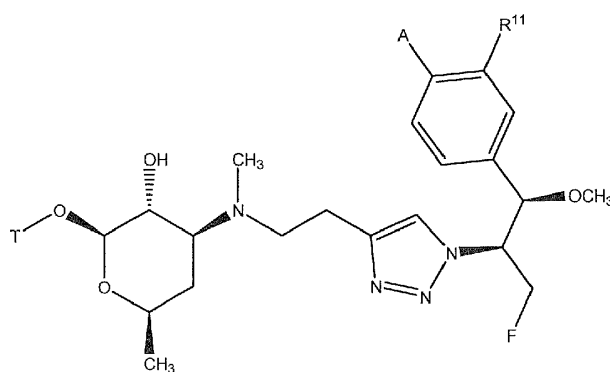
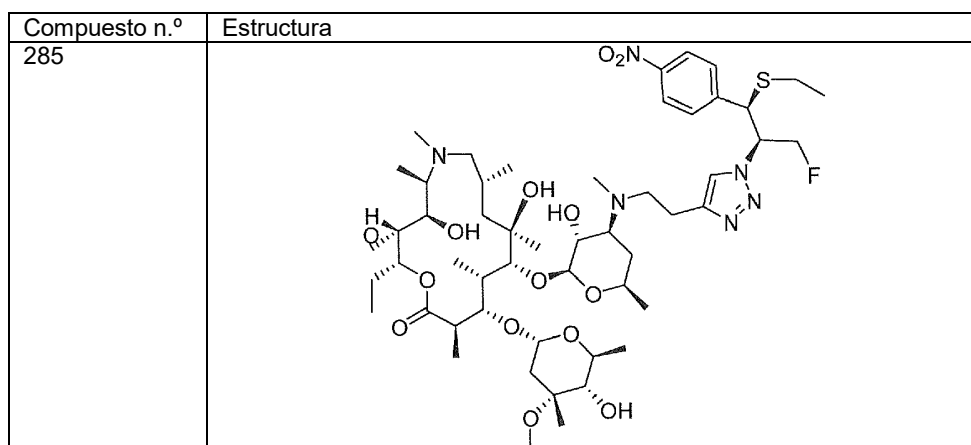
Compuesto n.º	Estructura
264	
265	
266	
267	

Compuesto n.º	Estructura
268	
269	
270	
271	

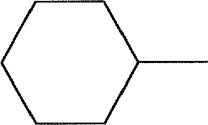
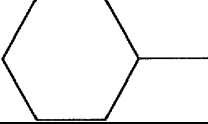
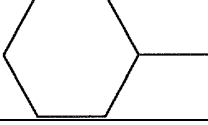
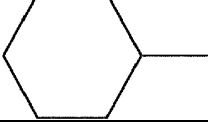
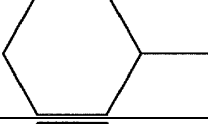
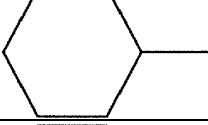
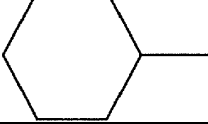
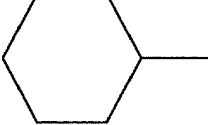
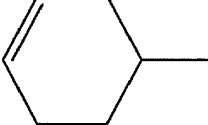
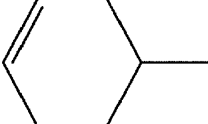
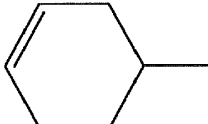
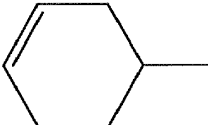
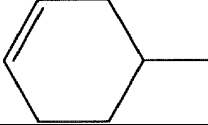
Compuesto n.º	Estructura
272	 <p>Chemical structure of compound 272, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a side chain containing a piperidine ring, a phenyl ring, and a fluoromethyl group.</p>
273	 <p>Chemical structure of compound 273, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a side chain containing a piperidine ring, a phenyl ring, and a fluoromethyl group.</p>
274	 <p>Chemical structure of compound 274, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a side chain containing a piperidine ring, a phenyl ring, and a fluoromethyl group.</p>
275	 <p>Chemical structure of compound 275, a complex molecule featuring a central bicyclic core with multiple hydroxyl groups and a side chain containing a piperidine ring, a phenyl ring, and a fluoromethyl group.</p>

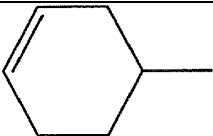
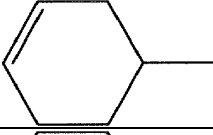
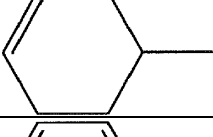
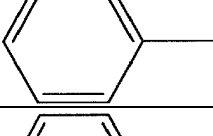
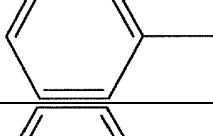
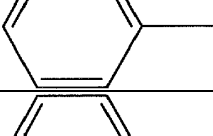
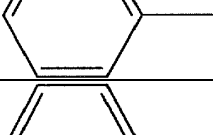
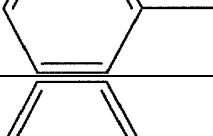
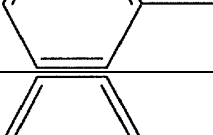
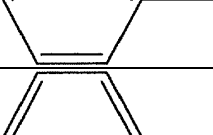
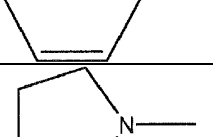
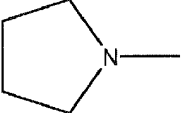
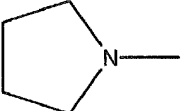
Compuesto n.º	Estructura
276	 <p>Chemical structure of compound 276, featuring a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups and a fluorinated side chain. The side chain includes a piperidine ring substituted with a fluorine atom and a benzene ring substituted with a methoxy group and a fluoromethyl group.</p>
277	 <p>Chemical structure of compound 277, similar to 276 but with a different side chain. The side chain includes a benzene ring substituted with a methoxy group and a sulfonyl group, which is further substituted with a cyclopropyl ring.</p>
278	 <p>Chemical structure of compound 278, similar to 276 but with a different side chain. The side chain includes a benzene ring substituted with a methoxy group and a sulfonyl group, which is further substituted with a cyclopentane ring.</p>
279	 <p>Chemical structure of compound 279, similar to 276 but with a different side chain. The side chain includes a benzene ring substituted with a methoxy group and a sulfonyl group, which is further substituted with a cyclohexane ring.</p>
280	 <p>Chemical structure of compound 280, similar to 276 but with a different side chain. The side chain includes a benzene ring substituted with a methoxy group and a sulfonyl group, which is further substituted with a cyclohexane ring.</p>

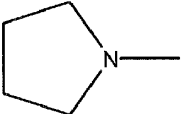
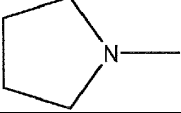
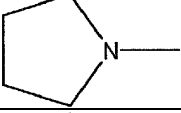
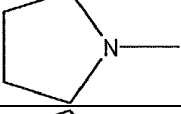
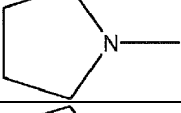
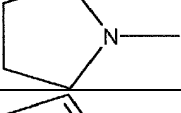
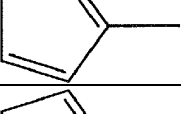
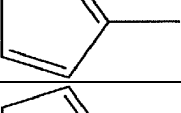
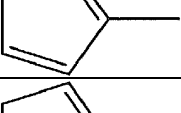
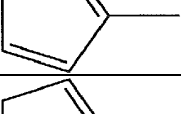
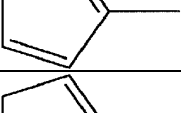
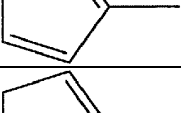
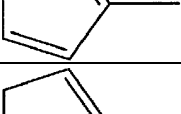
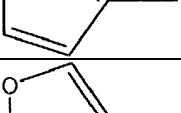

Compuesto n.º	Estructura
281	
282	
283	
284	

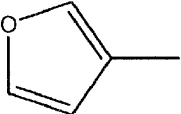
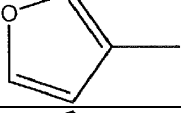
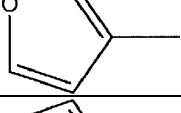
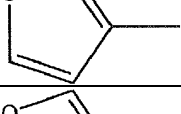
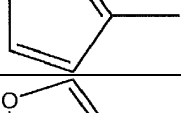
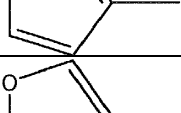
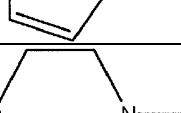
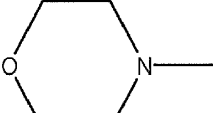
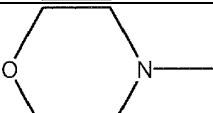
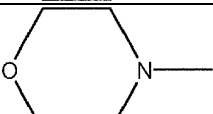
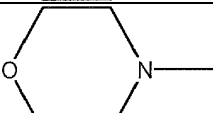
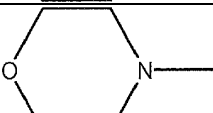
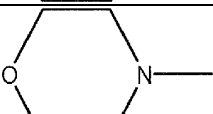
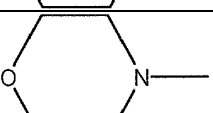


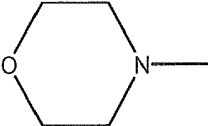
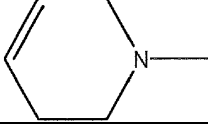
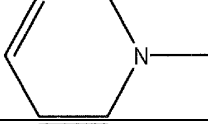
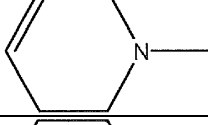
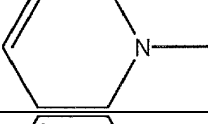
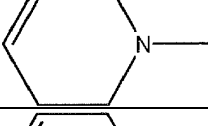
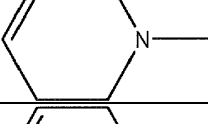
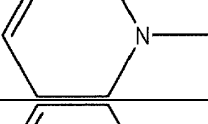
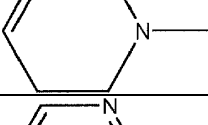
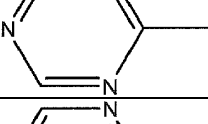
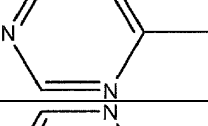
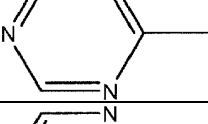
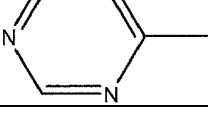
Compuesto	T	A	R ¹¹
1000a	T1	H	H
1000b	T1	H	F
1000c	T2	H	H
1000d	T2	H	F
1000e	T3	H	H
1000f	T3	H	F
1000g	T4	H	H
1000h	T4	H	F
1001a	T1	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	H
1001b	T1	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	F
1001c	T2	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	H
1001d	T2	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	F
1001e	T3	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	H
1001f	T3	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	F
1001g	T4	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	H
1001h	T4	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	F
1002a	T1	CH ₂ =CHCH ₂ -	H
1002b	T1	CH ₂ =CHCH ₂ -	F
1002c	T2	CH ₂ =CHCH ₂ -	H
1002d	T2	CH ₂ =CHCH ₂ -	F
1002e	T3	CH ₂ =CHCH ₂ -	H
1002f	T3	CH ₂ =CHCH ₂ -	F
1002g	T4	CH ₂ =CHCH ₂ -	H
1002h	T4	CH ₂ =CHCH ₂ -	F
1003a	T1	HC≡CCH ₂ -	H
1003b	T1	HC≡CCH ₂ -	F
1003c	T2	HC≡CCH ₂ -	H
1003d	T2	HC≡CCH ₂ -	F
1003e	T3	HC≡CCH ₂ -	H
1003f	T3	HC≡CCH ₂ -	F
1003g	T4	HC≡CCH ₂ -	H

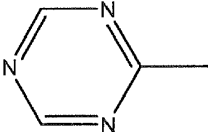
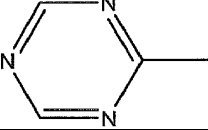
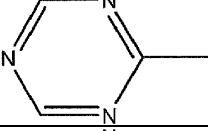
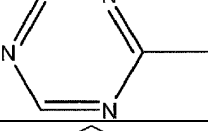
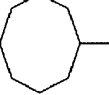
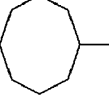
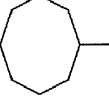
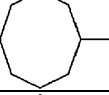
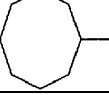
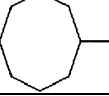
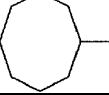
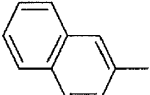


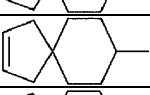
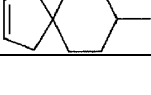

Compuesto	T	A	R ¹¹
1003h	T4	HC≡CCH ₂ -	F
1004a	T1		H
1004b	T1		F
1004c	T2		H
1004d	T2		F
1004e	T3		H
1004f	T3		F
1004g	T4		H
1004h	T4		F
1005a	T1		H
1005b	T1		F
1005c	T2		H
1005d	T2		F
1005e	T3		H

Compuesto	T	A	R ¹¹
1005f	T3		F
1005g	T4		H
1005h	T4		F
1006a	T1		H
1006b	T1		F
1006c	T2		H
1006d	T2		F
1006e	T3		H
1006f	T3		F
1006g	T4		H
1006h	T4		F
1007a	T1		H
1007b	T1		F




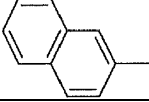
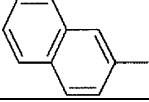
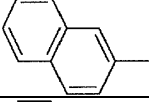
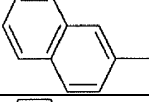
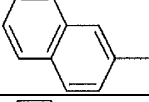
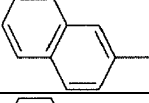
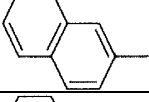
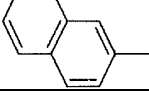
Compuesto	T	A	R ¹¹
1007c	T2		H
1007d	T2		F
1007e	T3		H
1007f	T3		F
1007g	T4		H
1007h	T4		F
1008a	T1		H
1008b	T1		F
1008c	T2		H
1008d	T2		F
1008e	T3		H
1008f	T3		H
1008g	T4		H
1008h	T4		F
1009a	T1		H

Compuesto	T	A	R ¹¹
1009b	T1		F
1009c	T2		H
1009d	T2		F
1009e	T3		H
1009f	T3		F
1009g	T4		H
1009h	T4		F
1010a	T1		H
1010b	T1		F
1010c	T2		H
1010d	T2		F
1010e	T3		H
1010f	T3		F
1010g	T4		H

Compuesto	T	A	R ¹¹
1010h	T4		F
1011a	T1		H
1011b	T1		F
1011c	T2		H
1011d	T2		F
1011e	T3		H
1011f	T3		F
1011g	T4		H
1011h	T4		F
1012a	T1		H
1012b	T1		F
1012c	T2		H
1012d	T2		F

Compuesto	T	A	R ¹¹
1012e	T3		H
1012f	T3		F
1012g	T4		H
1012h	T4		F
1013a	T1		H
1013b	T1		F
1013c	T2		H
1013d	T2		F
1013e	T3		H
1013f	T3		F
1013g	T4		H
1013h	T4		F
10140a	T1		H
1014b	T1		F
1014c	T2		H
1014d	T2		F
1014e	T3		H

ES 2 638 427 T3

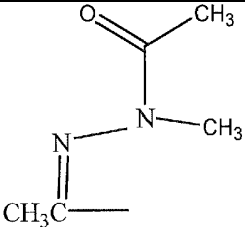
Compuesto	T	A	R ¹¹
1014f	T3		F
1014g	T4		H
1014h	T4		F
1015a	T1		H
1015b	T1		F
1015c	T2		H
1015d	T2		F
1015e	T3		H
1015f	T3		F
1015g	T4		H
1015h	T4		F
1016a	T1	HO-	H
1016b	T1	HO-	F
1016c	T2	HO-	H
1016d	T2	HO-	F
1016e	T3	HO-	H
1016f	T3	HO-	F
1016g	T4	HO-	H
1016h	T4	HO-	F
1017a	T1	HS-	H
1017b	T1	HS-	F
1017c	T2	HS-	H
1017d	T2	HS-	F
1017e	T3	HS-	H
1017f	T3	HS-	F
1017g	T4	HS-	H
1017h	T4	HS-	F
1018a	T1	F	H
1018b	T1	F	F
1018c	T2	F	H
1018d	T2	F	F
1018e	T3	F	H
1018f	T3	F	F
1018g	T4	F	H
1018h	T4	F	F
1019a	T1	Cl	H

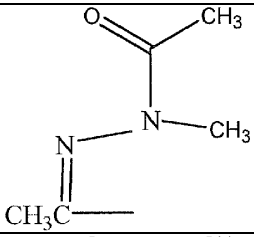
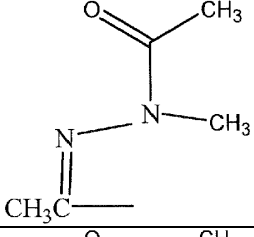
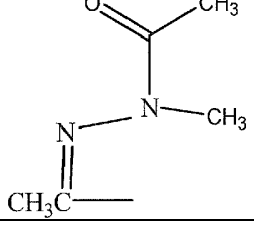
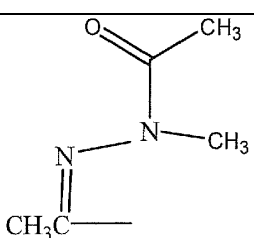
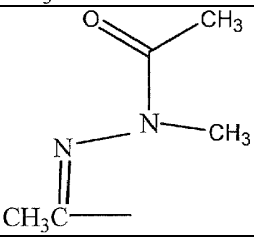
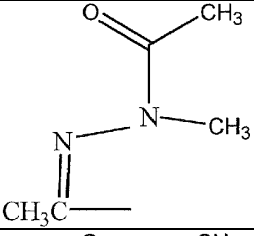
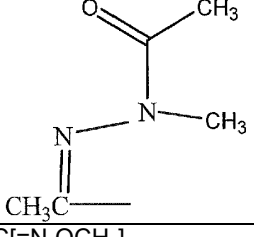
ES 2 638 427 T3

Compuesto	T	A	R ¹¹
1019b	T1	Cl	F
1019c	T2	Cl	H
1019d	T2	Cl	F
1019e	T3	Cl	H
1019f	T3	Cl	F
1019g	T4	Cl	H
1019h	T4	Cl	F
1020a	T1	Br	H
1020b	T1	Br	F
1020c	T2	Br	H
1020d	T2	Br	F
1020e	T3	Br	H
1020f	T3	Br	F
1020g	T4	Br	H
1020h	T4	Br	F
1021a	T1	I	H
1021b	T1	I	F
1021c	T2	I	H
1021d	T2	I	F
1021e	T3	I	H
1021f	T3	I	F
1021g	T4	I	H
1021h	T4	I	F
1022a	T1	F ₃ C-	H
1022b	T1	F ₃ C-	F
1022c	T2	F ₃ C-	H
1022d	T2	F ₃ C-	F
1022e	T3	F ₃ C-	H
1022f	T3	F ₃ C-	F
1022g	T4	F ₃ C-	H
1022h	T4	F ₃ C-	F
1023a	T1	NC-	H
1023b	T1	NC-	F
1023c	T2	NC-	H
1023d	T2	NC-	F
1023e	T3	NC-	H
1023f	T3	NC-	F
1023g	T4	NC-	H
1023h	T4	NC-	F
1024a	T1	N ₃ -	H
1024b	T1	N ₃ -	F
1024c	T2	N ₃ -	H
1024d	T2	N ₃ -	F
1024e	T3	N ₃ -	H
1024f	T3	N ₃ -	F
1024g	T4	N ₃ -	H
1024h	T4	N ₃ -	F
1025a	T1	NO ₂ -	H
1025b	T1	NO ₂ -	F
1025c	T2	NO ₂ -	H
1025d	T2	NO ₂ -	F
1025e	T3	NO ₂ -	H
1025f	T3	NO ₂ -	F
1025g	T4	NO ₂ -	H
1025h	T4	NO ₂ -	F
1026a	T1	(CH ₃) ₂ N-	H
1026b	T1	(CH ₃) ₂ N-	F
1026c	T2	(CH ₃) ₂ N-	H
1026d	T2	(CH ₃) ₂ N-	F
1026e	T3	(CH ₃) ₂ N-	H
1026f	T3	(CH ₃) ₂ N-	F
1026g	T4	(CH ₃) ₂ N-	H

ES 2 638 427 T3

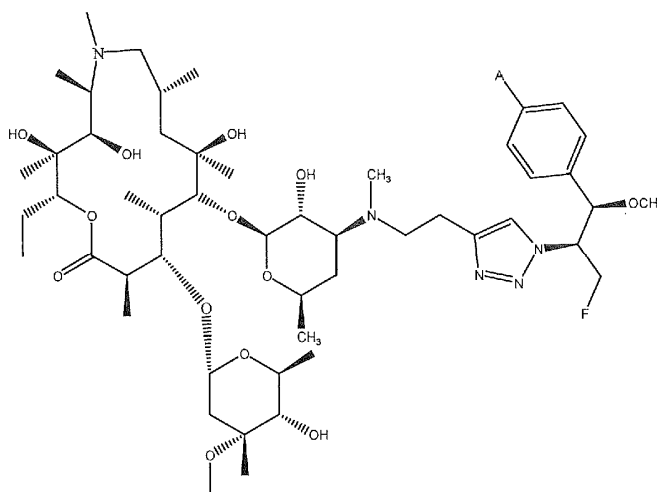
Compuesto	T	A	R ¹¹
1026h	T4	(CH ₃) ₂ N-	F
1027a	T1	CH ₃ O-	H
1027b	T1	CH ₃ O-	F
1027c	T2	CH ₃ O-	H
1027d	T2	CH ₃ O-	F
1027e	T3	CH ₃ O-	H
1027f	T3	CH ₃ O-	F
1027g	T4	CH ₃ O-	H
1027h	T4	CH ₃ O-	F
1028a	T1	CH ₃ S-	H
1028b	T1	CH ₃ S-	F
1028c	T2	CH ₃ S-	H
1028d	T2	CH ₃ S-	F
1028e	T3	CH ₃ S-	H
1028f	T3	CH ₃ S-	F
1028g	T4	CH ₃ S-	H
1028h	T4	CH ₃ S-	F
1029a	T1	CH ₃ S(=O)-	H
1029b	T1	CH ₃ S(=O)-	F
1029c	T2	CH ₃ S(=O)-	H
1029d	T2	CH ₃ S(=O)-	F
1029e	T3	CH ₃ S(=O)-	H
1029f	T3	CH ₃ S(=O)-	F
1029g	T4	CH ₃ S(=O)-	H
1029h	T4	CH ₃ S(=O)-	F
1030a	T1	CH ₃ S(=O) ₂ -	H
1030b	T1	CH ₃ S(=O) ₂ -	F
1030c	T2	CH ₃ S(=O) ₂ -	H
1030d	T2	CH ₃ S(=O) ₂ -	F
1030e	T3	CH ₃ S(=O) ₂ -	H
1030f	T3	CH ₃ S(=O) ₂ -	F
1030g	T4	CH ₃ S(=O) ₂ -	H
1030h	T4	CH ₃ S(=O) ₂ -	F
1031a	T1	HC(=O)-	H
1031b	T1	HC(=O)-	F
1031c	T2	HC(=O)-	H
1031d	T2	HC(=O)-	F
1031e	T3	HC(=O)-	H
1031f	T3	HC(=O)-	F
1031g	T4	HC(=O)-	H
1031h	T4	HC(=O)-	F
1032a	T1	CH ₃ C(=O)-	H
1032b	T1	CH ₃ C(=O)-	F
1032c	T2	CH ₃ C(=O)-	H
1032d	T2	CH ₃ C(=O)-	F
1032e	T3	CH ₃ C(=O)-	H
1032f	T3	CH ₃ C(=O)-	F
1032g	T4	CH ₃ C(=O)-	H
1032h	T4	CH ₃ C(=O)-	F
1033a	T1	CH ₃ OC(=O)-	H
1033b	T1	CH ₃ OC(=O)-	F
1033c	T2	CH ₃ OC(=O)-	H
1033d	T2	CH ₃ OC(=O)-	F
1033e	T3	CH ₃ OC(=O)-	H
1033f	T3	CH ₃ OC(=O)-	F
1033g	T4	CH ₃ OC(=O)-	H
1033h	T4	CH ₃ OC(=O)-	F
1034a	T1	CH ₃ COO-	H
1034b	T1	CH ₃ COO-	F
1034c	T2	CH ₃ COO-	H
1034d	T2	CH ₃ COO-	F
1034e	T3	CH ₃ COO-	H

Compuesto	T	A	R ¹¹
1034f	T3	CH ₃ COO-	F
1034g	T4	CH ₃ COO-	H
1034h	T4	CH ₃ COO-	F
1035a	T1	CH ₃ OCOO-	H
1035b	T1	CH ₃ OCOO-	F
1035c	T2	CH ₃ OCOO-	H
1035d	T2	CH ₃ OCOO-	F
1035e	T3	CH ₃ OCOO-	H
1035f	T3	CH ₃ OCOO-	F
1035g	T4	CH ₃ OCOO-	H
1035h	T4	CH ₃ OCOO-	F
1036a	T1	CH ₃ C(=O)S-	H
1036b	T1	CH ₃ C(=O)S-	F
1036c	T2	CH ₃ C(=O)S-	H
1036d	T2	CH ₃ C(=O)S-	F
1036e	T3	CH ₃ C(=O)S-	H
1036f	T3	CH ₃ C(=O)S-	F
1036g	T4	CH ₃ C(=O)S-	H
1036h	T4	CH ₃ C(=O)S-	F
1037a	T1	CH ₃ C(=O)NH-	H
1037b	T1	CH ₃ C(=O)NH-	F
1037c	T2	CH ₃ C(=O)NH-	H
1037d	T2	CH ₃ C(=O)NH-	F
1037e	T3	CH ₃ C(=O)NH-	H
1037f	T3	CH ₃ C(=O)NH-	F
1037g	T4	CH ₃ C(=O)NH-	H
1037h	T4	CH ₃ C(=O)NH-	F
1038a	T1	CH ₃ NHC(=O)-	H
1038b	T1	CH ₃ NHC(=O)-	F
1038c	T2	CH ₃ NHC(=O)-	H
1038d	T2	CH ₃ NHC(=O)-	F
1038e	T3	CH ₃ NHC(=O)-	H
1038f	T3	CH ₃ NHC(=O)-	F
1038g	T4	CH ₃ NHC(=O)-	H
1038h	T4	CH ₃ NHC(=O)-	F
1039a	T1	CH ₃ C(=NOH)-	H
1039b	T1	CH ₃ C(=NOH)-	F
1039c	T2	CH ₃ C(=NOH)-	H
1039d	T2	CH ₃ C(=NOH)-	F
1039e	T3	CH ₃ C(=NOH)-	H
1039f	T3	CH ₃ C(=NOH)-	F
1039g	T4	CH ₃ C(=NOH)-	H
1039h	T4	CH ₃ C(=NOH)-	F
1040a	T1	CH ₃ C[=N-N(CH ₃) ₂]-	H
1040b	T1	CH ₃ C[=N-N(CH ₃) ₂]-	F
1040c	T2	CH ₃ C[=N-N(CH ₃) ₂]-	H
1040d	T2	CH ₃ C[=N-N(CH ₃) ₂]-	F
1040e	T3	CH ₃ C[=N-N(CH ₃) ₂]-	H
1040f	T3	CH ₃ C[=N-N(CH ₃) ₂]-	F
1040g	T4	CH ₃ C[=N-N(CH ₃) ₂]-	H
1040h	T4	CH ₃ C[=N-N(CH ₃) ₂]-	F
1041a	T1		H

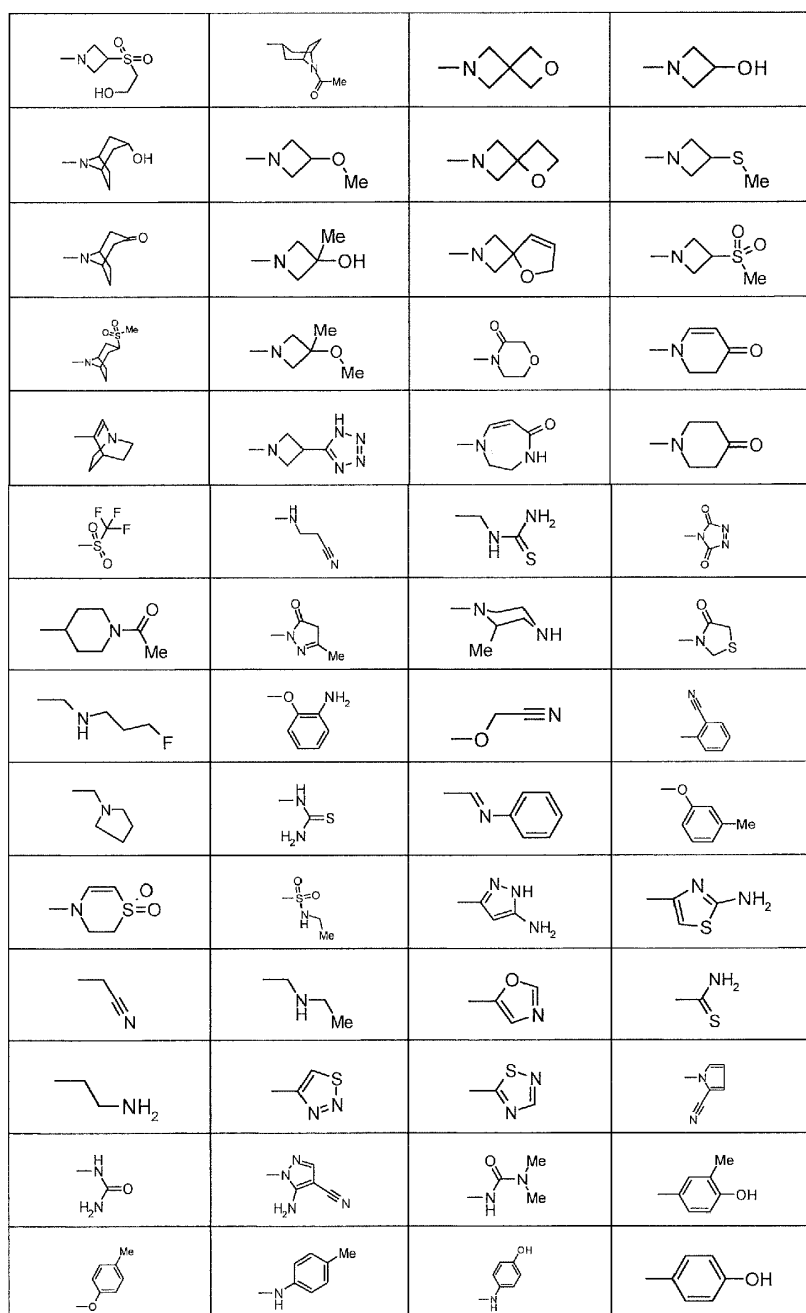
Compuesto	T	A	R ¹¹
1041b	T1		F
1041c	T2		H
1041d	T2		F
1041e	T3		H
1041f	T3		F
1041g	T4		H
1041h	T4		F
1042a	T1	CH ₃ C[=N-OCH ₃]-	H
1042b	T1	CH ₃ C[=N-OCH ₃]-	F
1042c	T2	CH ₃ C[=N-OCH ₃]-	H
1042d	T2	CH ₃ C[=N-OCH ₃]-	F
1042e	T3	CH ₃ C[=N-OCH ₃]-	H









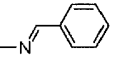

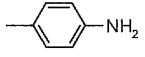





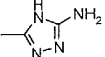



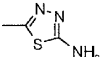



















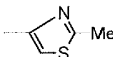







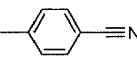







Compuesto	T	A	R ¹¹
1042f	T3	CH ₃ C[=N-OCH ₃]-	F
1042g	T4	CH ₃ C[=N-OCH ₃]-	H
1042h	T4	CH ₃ C[=N-OCH ₃]-	F
1043a	T1	CH ₃ OC(=O)NH-	H
1043b	T1	CH ₃ OC(=O)NH-	F
1043c	T2	CH ₃ OC(=O)NH-	H
1043d	T2	CH ₃ OC(=O)NH-	F
1043e	T3	CH ₃ OC(=O)NH-	H
1043f	T3	CH ₃ OC(=O)NH-	F
1043g	T4	CH ₃ OC(=O)NH-	H
1043h	T4	CH ₃ OC(=O)NH-	F
1044a	T1	CH ₃ NHC(=O)O-	H
1044b	T1	CH ₃ NHC(=O)O-	F
1044c	T2	CH ₃ NHC(=O)O-	H
1044d	T2	CH ₃ NHC(=O)O-	F
1044e	T3	CH ₃ NHC(=O)O-	H
1044f	T3	CH ₃ NHC(=O)O-	F
1044g	T4	CH ₃ NHC(=O)O-	H
1044h	T4	CH ₃ NHC(=O)O-	F
1045a	T1	CH ₃ NHC(=O)NH-	H
1045b	T1	CH ₃ NHC(=O)NH-	F
1045c	T2	CH ₃ NHC(=O)NH-	H
1045d	T2	CH ₃ NHC(=O)NH-	F
1045e	T3	CH ₃ NHC(=O)NH-	H
1045f	T3	CH ₃ NHC(=O)NH-	F
1045g	T4	CH ₃ NHC(=O)NH-	H
1045h	T4	CH ₃ NHC(=O)NH-	F
1046a	T1	CH ₃ S(=O) ₂ NH-	H
1046b	T1	CH ₃ S(=O) ₂ NH-	F
1046c	T2	CH ₃ S(=O) ₂ NH-	H
1046d	T2	CH ₃ S(=O) ₂ NH-	F
1046e	T3	CH ₃ S(=O) ₂ NH-	H
1046f	T3	CH ₃ S(=O) ₂ NH-	F
1046g	T4	CH ₃ S(=O) ₂ NH-	H
1046h	T4	CH ₃ S(=O) ₂ NH-	F
1047a	T1	CH ₃ NHS(=O) ₂ -	H
1047b	T1	CH ₃ NHS(=O) ₂ -	F
1047c	T2	CH ₃ NHS(=O) ₂ -	H
1047d	T2	CH ₃ NHS(=O) ₂ -	F
1047e	T3	CH ₃ NHS(=O) ₂ -	H
1047f	T3	CH ₃ NHS(=O) ₂ -	F
1047g	T4	CH ₃ NHS(=O) ₂ -	H
1047h	T4	CH ₃ NHS(=O) ₂ -	F
1048a	T1	NH ₂ -	H
1048b	T1	NH ₂ -	F
1048c	T2	NH ₂ -	H
1048d	T2	NH ₂ -	F
1048e	T3	NH ₂ -	H
1048f	T3	NH ₂ -	F
1048g	T4	NH ₂ -	H
1048h	T4	NH ₂ -	F
1049a	T1	(CH ₃) ₂ N-	H
1049b	T1	(CH ₃) ₂ N-	F
1049c	T2	(CH ₃) ₂ N-	H
1049d	T2	(CH ₃) ₂ N-	F
1049e	T3	(CH ₃) ₂ N-	H
1049f	T3	(CH ₃) ₂ N-	F
1049g	T4	(CH ₃) ₂ N-	H
1049h	T4	(CH ₃) ₂ N-	F
1050a	T1	(CH ₃) ₃ Si-	H
1050b	T1	(CH ₃) ₃ Si-	F
10450c	T2	(CH ₃) ₃ Si-	H




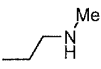
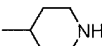



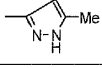





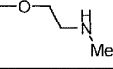



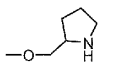


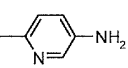

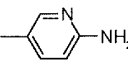






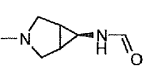
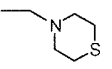


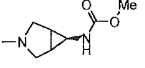
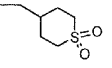


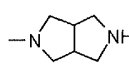



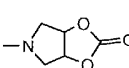



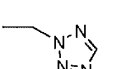



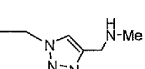


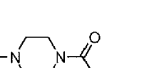
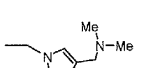

Compuesto	T	A	R ¹¹
1050d	T2	(CH ₃) ₃ Si-	F
1050e	T3	(CH ₃) ₃ Si-	H
1050f	T3	(CH ₃) ₃ Si-	F
1050g	T4	(CH ₃) ₃ Si-	H
1050h	T4	(CH ₃) ₃ Si-	F
1051a	T1	(CH ₃ O) ₃ Si-	H
1051b	T1	(CH ₃ O) ₃ Si-	F
1051c	T2	(CH ₃ O) ₃ Si-	H
1051d	T2	(CH ₃ O) ₃ Si-	F
1051e	T3	(CH ₃ O) ₃ Si-	H
1051f	T3	(CH ₃ O) ₃ Si-	F
1051g	T4	(CH ₃ O) ₃ Si-	H
1051h	T4	(CH ₃ O) ₃ Si-	F

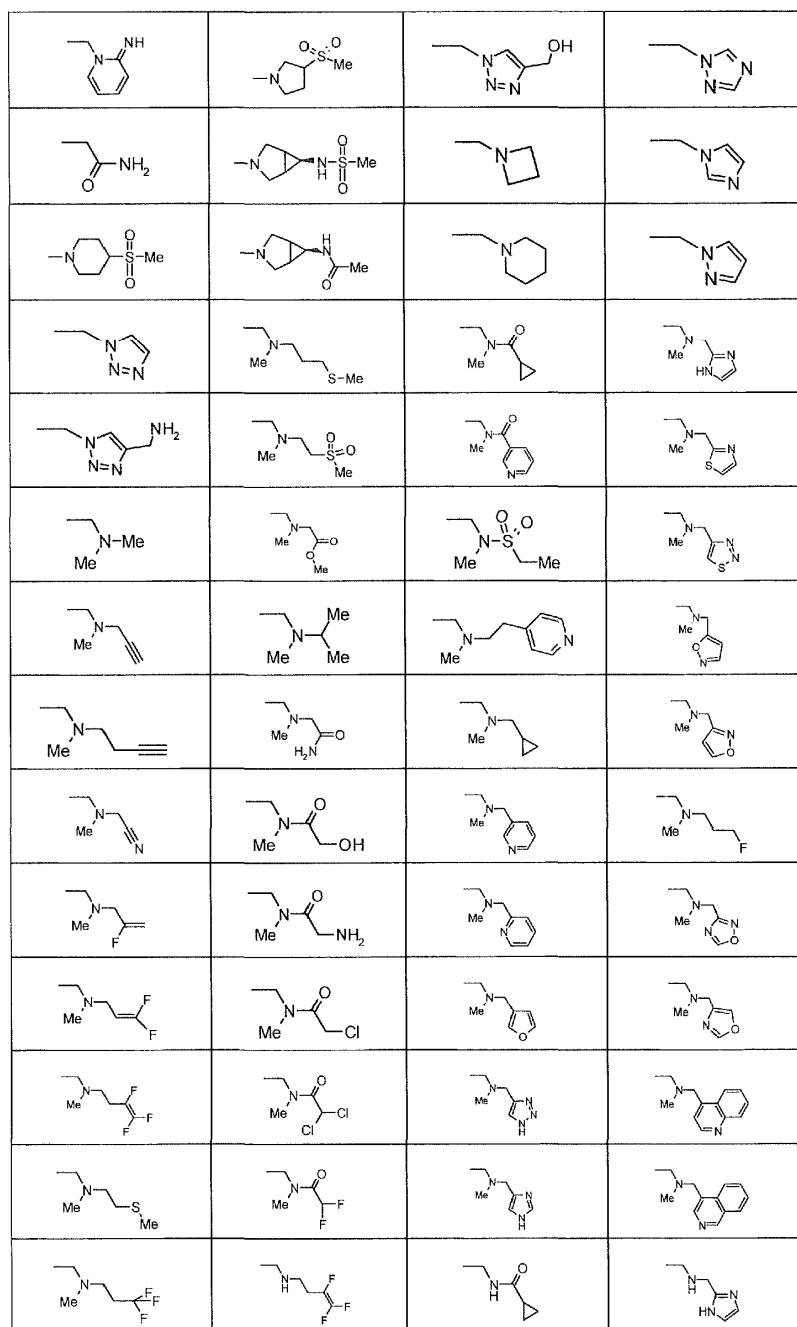



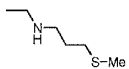



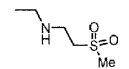
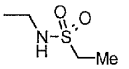


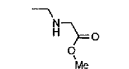
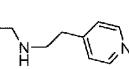


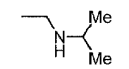
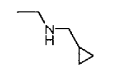


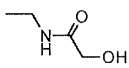



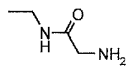



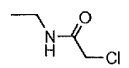



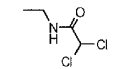



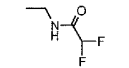



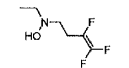



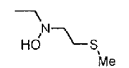



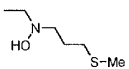



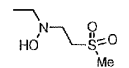



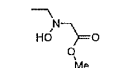
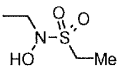

Grupos A. La conexión es al enlace de la izquierda			

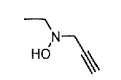
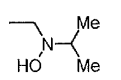
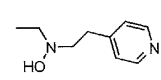
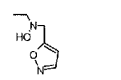
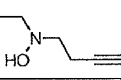
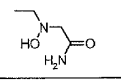
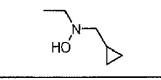
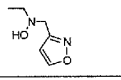
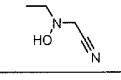
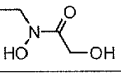
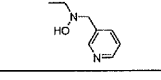
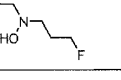
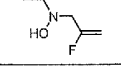
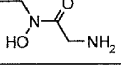
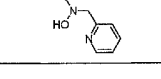
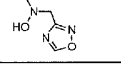
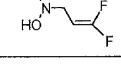
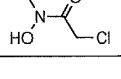
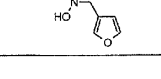
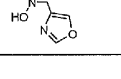
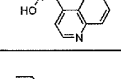
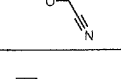
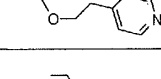
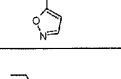
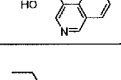
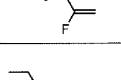
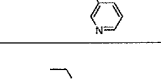
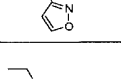
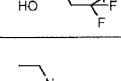
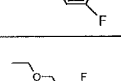
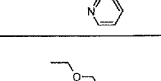
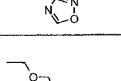
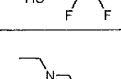
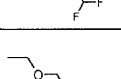
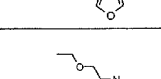
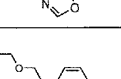
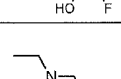
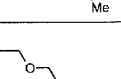
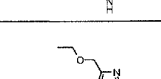
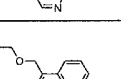
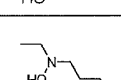
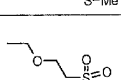
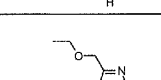
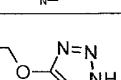
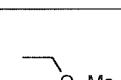
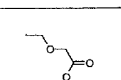
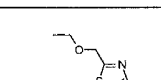
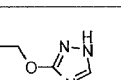
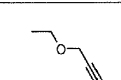
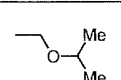
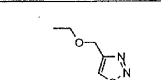
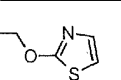


























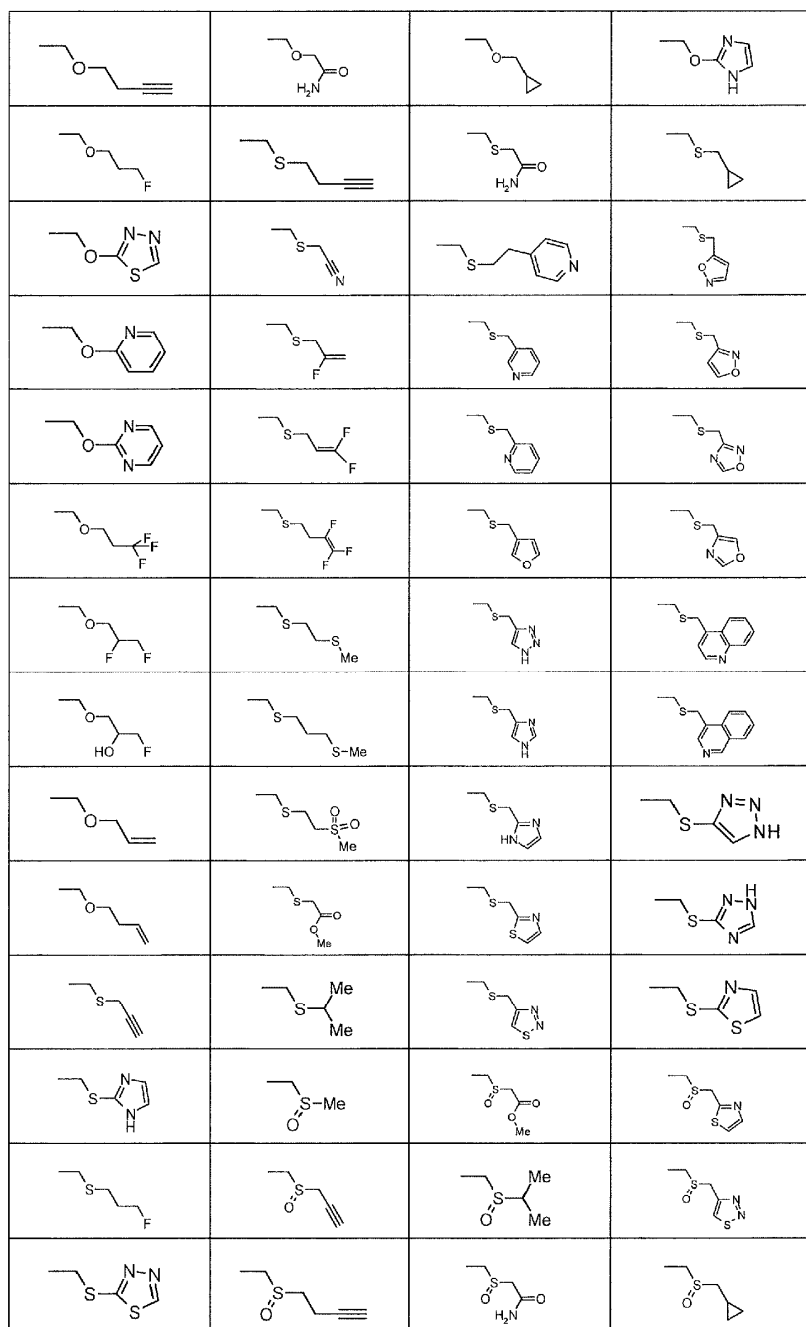
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			

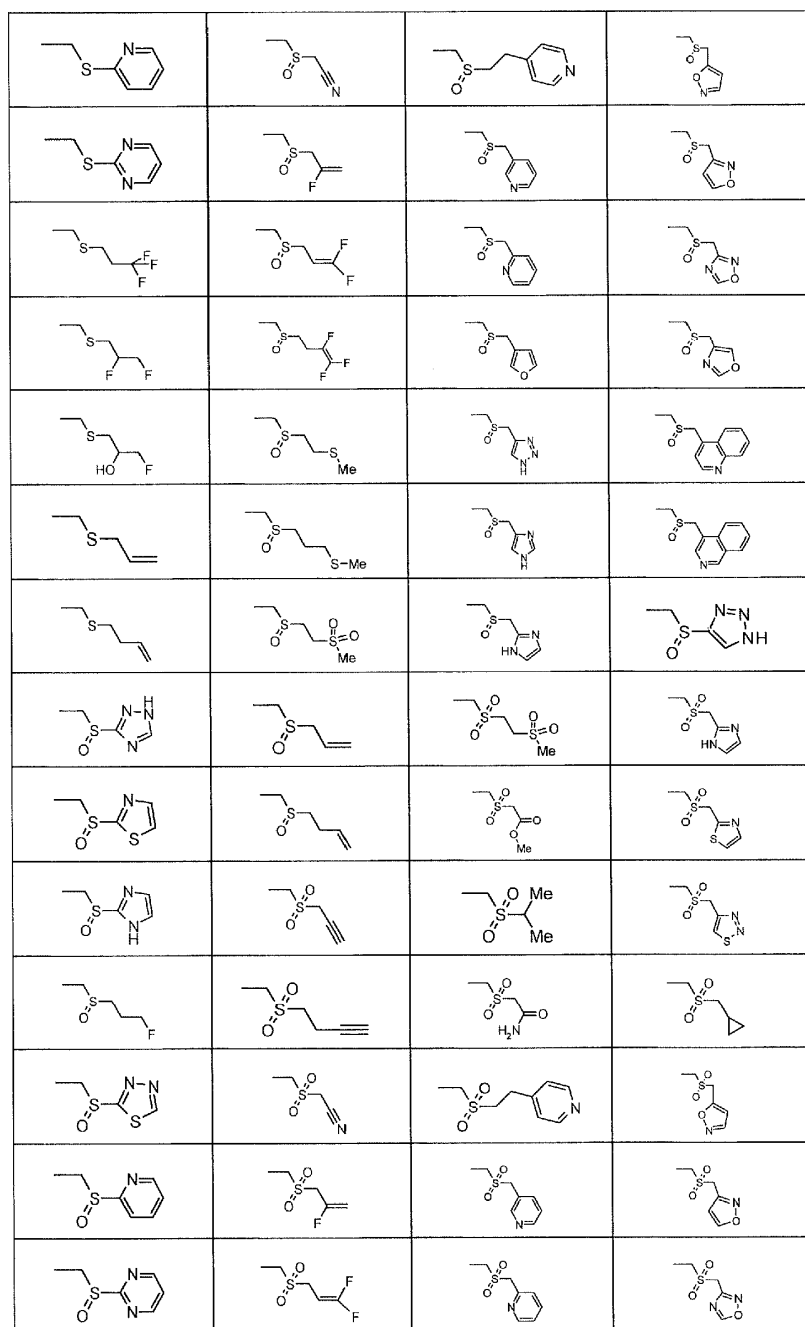
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			

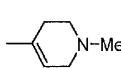

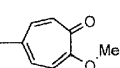





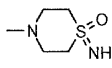


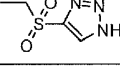


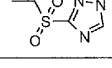














o una sal, éster o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o una sal, éster o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o una sal, éster o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como medicamento.
9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 o una sal, éster o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de una infección microbiana.
- 15 10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 o una sal, éster o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una infección fúngica.
- 20 11. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 o una sal, éster o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad parasitaria.
12. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 o una sal, éster o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad proliferativa.
- 25 13. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 o una sal, éster o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una infección viral.
14. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 o una sal, éster o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.
- 30 15. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 o una sal, éster o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una motilidad gastrointestinal.
- 35 16. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 15 o una sal, éster o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el uso comprende administrar el compuesto por vía oral, parenteral o tópica.