

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 286**

51 Int. Cl.:

C07D 473/16 (2006.01)

C07D 473/18 (2006.01)

C07D 473/24 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

C07D 473/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.10.2010 PCT/US2010/052802**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.04.2011 WO11049825**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2010 E 10771608 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2017 EP 2491035**

54 Título: **Derivados de purina o deazapurina útiles para el tratamiento de (entre otros) infecciones víricas**

30 Prioridad:

22.10.2009 US 254103 P

22.07.2010 US 366790 P

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

28.11.2017

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)

333 Lakeside Drive

Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:

HALCOMB, RANDALL, L. y

ROETHLE, PAUL, A.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 644 286 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de purina o deazapurina útiles para el tratamiento de (entre otros) infecciones víricas

5 **Campo de la invención**

Esta solicitud se refiere en general a derivados de biaril purina y 3-deazapurina, y a composiciones farmacéuticas que modulan de forma selectiva los receptores de tipo toll (tales como TLR-7) y al uso de tales compuestos.

10 **Antecedentes de la invención**

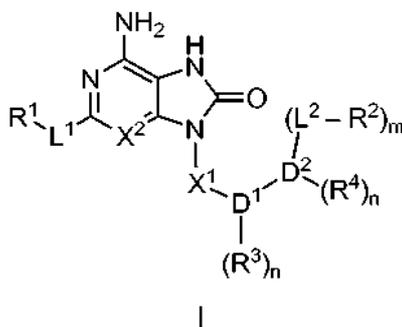
El sistema inmunitario innato provee al cuerpo de una primera línea de defensa frente a los patógenos invasores. En una respuesta inmunitaria innata, un receptor codificado en la estirpe germinal reconoce un patógeno invasor, cuya activación inicia una cascada de señalización que conduce a la inducción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

En mamíferos existen al menos diez TLR distintos. Para algunos de estos receptores se han identificado los ligandos y las correspondientes cascadas de señalización. Por ejemplo, TLR-2 es activado por la lipoproteína de bacterias (por ejemplo, *E. coli*), el TLR-3 se activa por ARN bicatenario, el TLR-4 se activa por lipopolisacárido (es decir, LPS o endotoxina) o bacterias gramnegativas (por ejemplo, *Salmonella* y *E. coli* O157:H7), el TLR-5 se activa por la flagelina de las bacterias móviles (por ejemplo, *Listeria*), el TLR-7 reconoce y responde a imiquimod (y ARNm) y el TLR-9 se activa por secuencias CpG no metiladas de ADN patógeno. La estimulación de cada uno de estos receptores conduce a la activación del factor de transcripción NF-κB y otras moléculas de señalización que están implicadas en la regulación de la expresión de los genes de citocinas, incluyendo los que codifican el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), la interleucina-1 (IL-1) y determinadas citocinas. Los agonistas del TLR-7 son inmunoestimulantes e inducen la producción de interferón-α endógeno *in vivo*.

Existen varias enfermedades, trastornos y afecciones vinculadas a los TLR, de forma que se cree que las terapias que utilizan un agonista del TLR son prometedoras, incluyendo, pero sin limitación, melanoma, el carcinoma de pulmón no microcítico, el carcinoma hepatocelular, el carcinoma de células basales, el carcinoma de células renales, el mieloma, la rinitis alérgica, el asma, la EPOC, la colitis ulcerosa, fibrosis hepática e infecciones víricas tales como el VHB, el VHC, el VPH, el VRS, el SRAG, el VIH o la gripe.

Sumario de la invención

40 De acuerdo con lo anterior, en un aspecto la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I:



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

- 45 L¹ es -O-;
 R¹ es H, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, carbocicilalquilo, carbocicilalquilo sustituido, heterocicilalquilo o heterocicilalquilo sustituido;
 50 X¹ es alquileo;
 D¹ es arilo o heteroarilo;
 D² es arilo o heteroarilo; n es 0, 1 o 2;
 cada R³ y R⁴ es independientemente alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, =O, -OR⁸, -SR⁸, -NR⁹R¹⁰, =NR⁸, =NOR⁸, =NNR⁸R⁹, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -NR⁸C(=O)R⁹, -NR⁸C(=O)OR⁹,

-NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)OR⁸, -OC(=O)NR⁹R¹⁰, -OC(=O)OR⁸, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂OR⁸, -S(=O)₂R⁸, -OS(=O)₂OR⁸, -S(=O)₂NR⁹R¹⁰, -S(=O)R⁸, -NR⁸S(=O)₂R⁹, -NR⁸S(=O)₂NR⁹R¹⁰, -NR⁸S(=O)₂OR⁹, -OS(O)₂NR⁹R¹⁰, -OP(=O)(OR⁸)₂, -P(=O)(OR⁸)₂, -P(O)(OR⁸)(R⁹), -P(O)R⁹R¹⁰, -OP(=O)R⁹R¹⁰, -C(=S)R⁸, -C(=S)OR⁸, -C(=O)SR⁸, -C(=S)SR⁸, -C(=S)NR⁹R¹⁰, -C(=NR⁸)NR⁹R¹⁰ o -NR⁸C(=NR⁸)NR⁹R¹⁰;

5 m es 1 o 2;

L² es alquileo;

X² es N o C-R⁵;

R⁵ es H, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, ciano, azido, -C(O)H, -C(O)R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂NR⁸R⁹, -C(O)OR⁸ o -C(O)NR⁹R¹⁰;

10 R² es -NR⁶R⁷;

R⁶ y R⁷ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 8 miembros, sustituido o sin sustituir, que puede contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O, S o P; y

R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, carbocicilalquilo, carbocicilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterocicilalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicilalquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, carbocicilalqueno, carbocicilalqueno sustituido, carbocicilalquino, carbocicilalquino sustituido, heterocicilalqueno, heterocicilalqueno sustituido, heterocicilalquino, heterocicilalquino sustituido, arilalqueno, arilalqueno sustituido, arilalquino, arilalquino sustituido, heteroarilalqueno, heteroarilalqueno sustituido, heteroarilalquino, heteroarilalquino sustituido, carbocicilheteroalquilo, carbocicilheteroalquilo sustituido, heterocicilheteroalquilo, heterocicilheteroalquilo sustituido, arilheteroalquilo, arilheteroalquilo sustituido, heteroarilheteroalquilo o heteroarilheteroalquilo sustituido.

25 En una realización, X² es N.

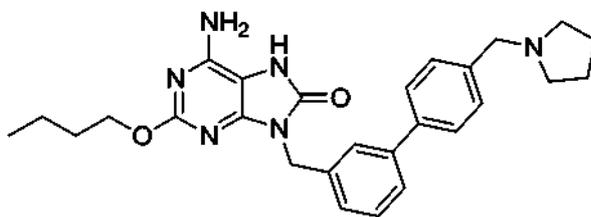
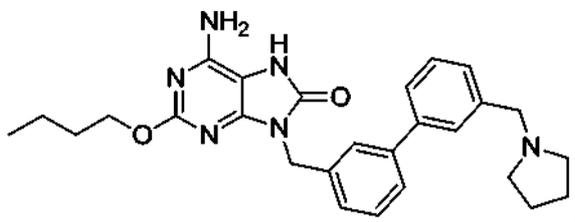
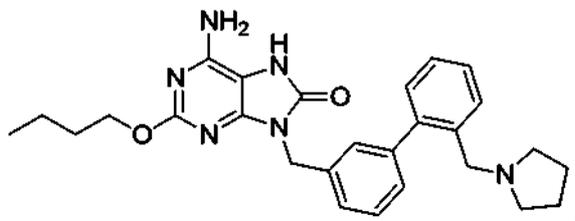
En otra realización, X² es C-R⁵.

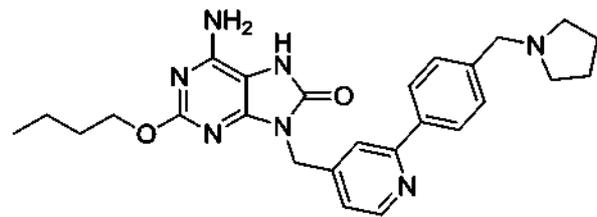
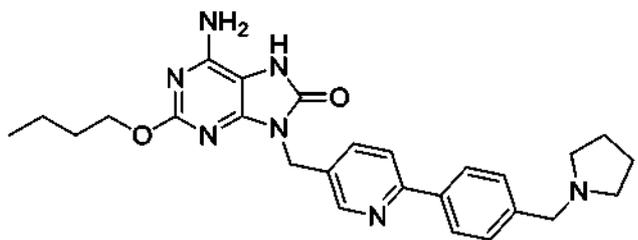
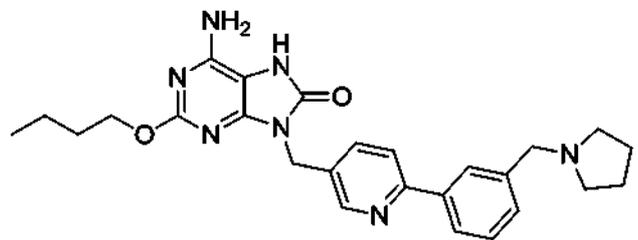
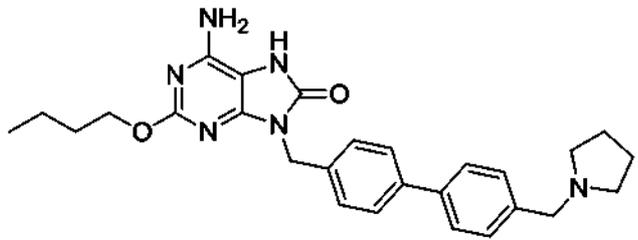
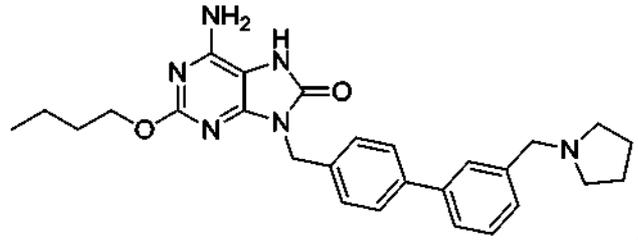
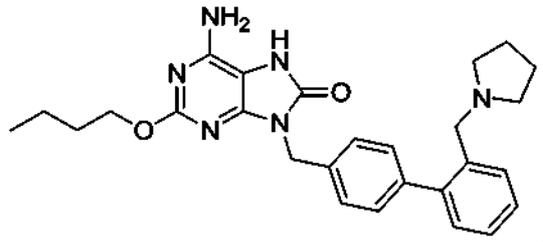
En otra realización, D¹ es arilo.

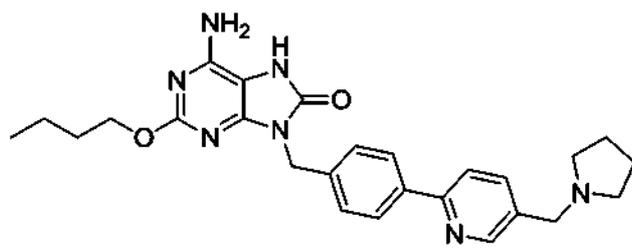
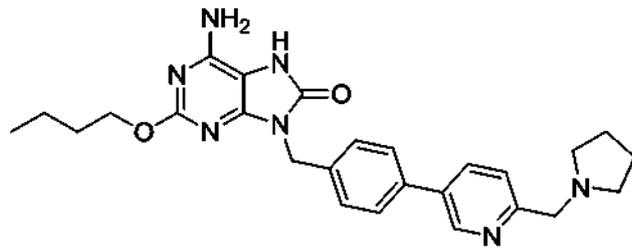
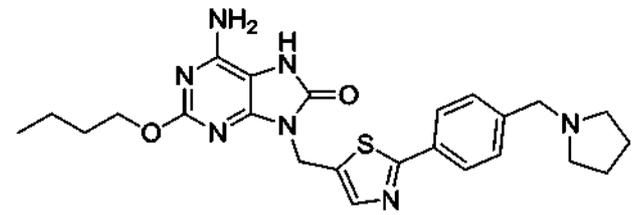
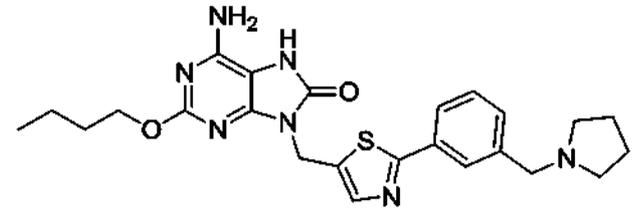
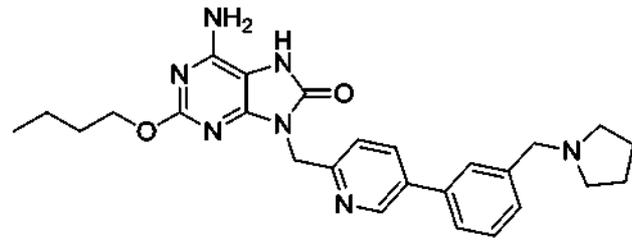
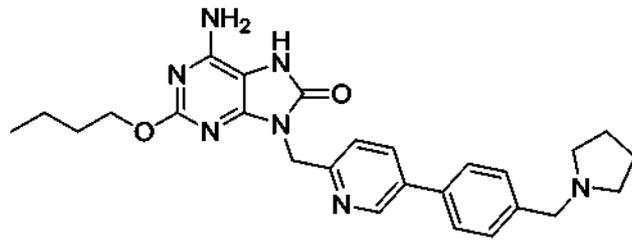
30 En otra realización, D¹ es fenilo.

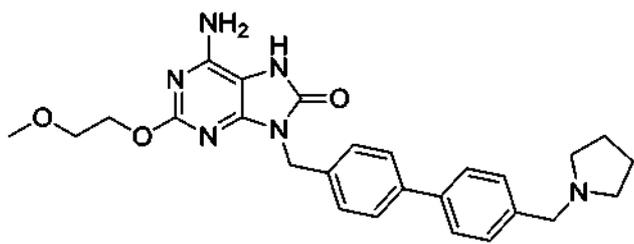
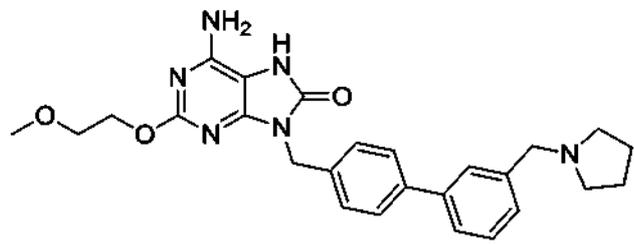
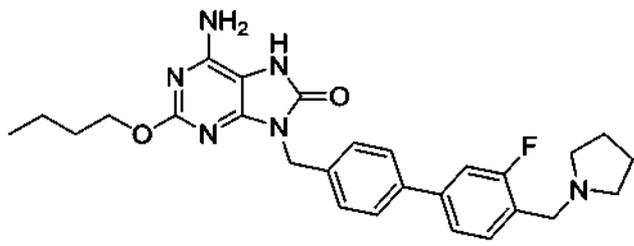
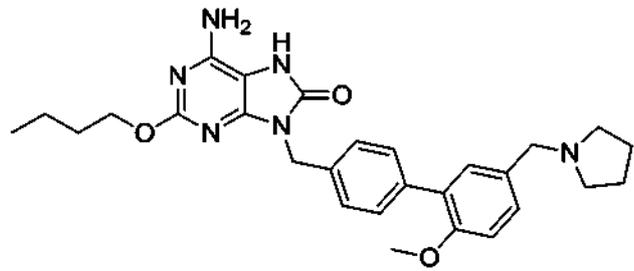
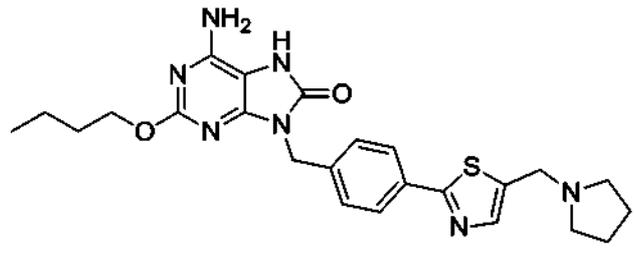
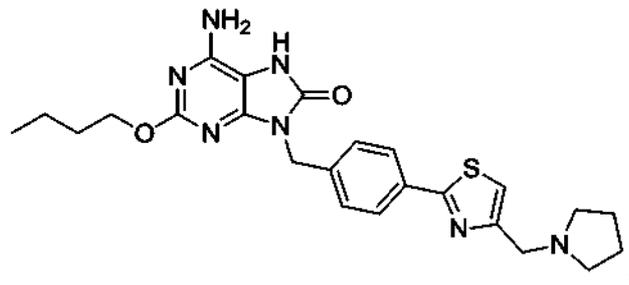
En otra realización, D² es arilo.

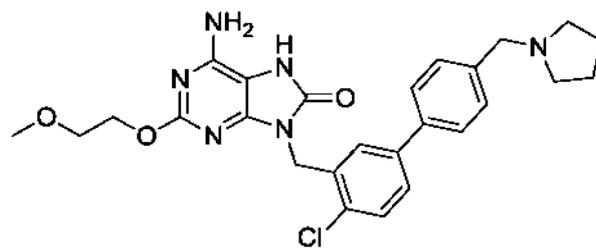
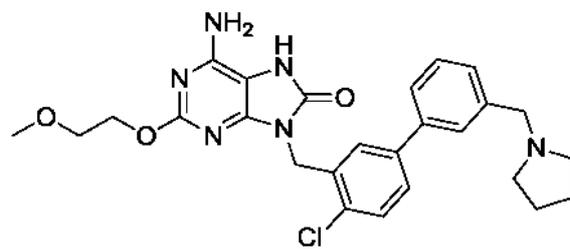
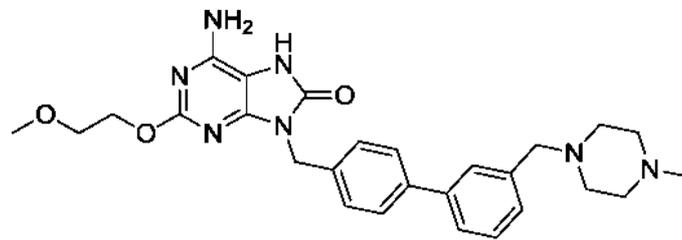
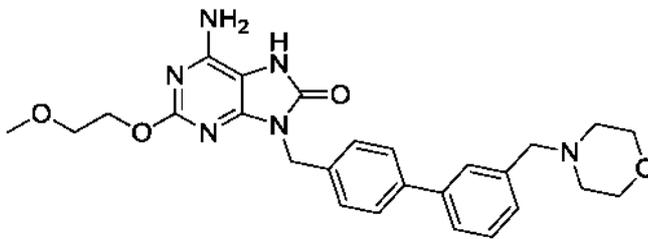
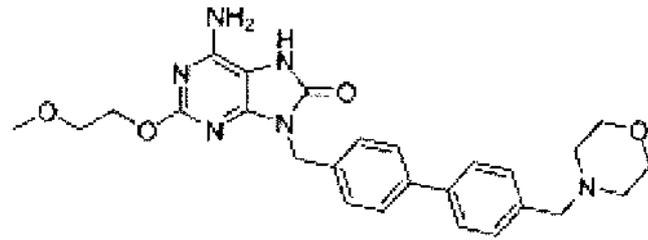
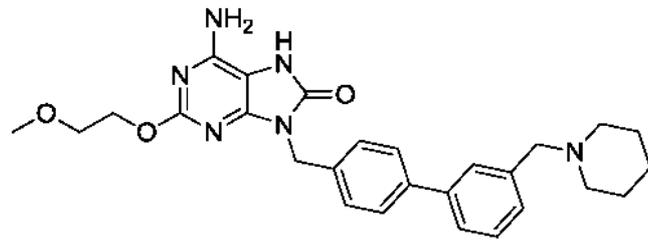
35 En otra realización, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

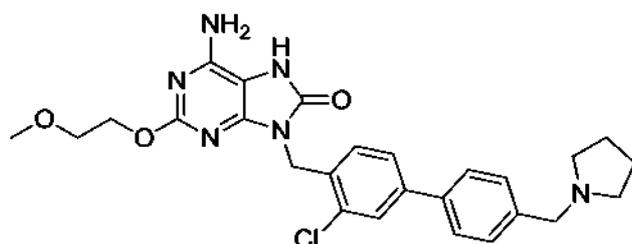
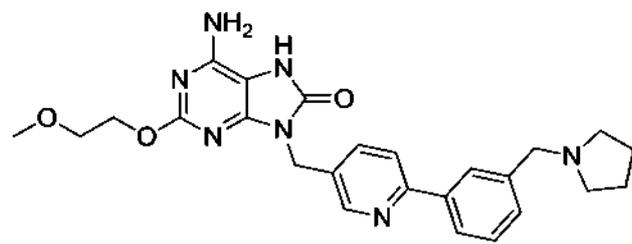
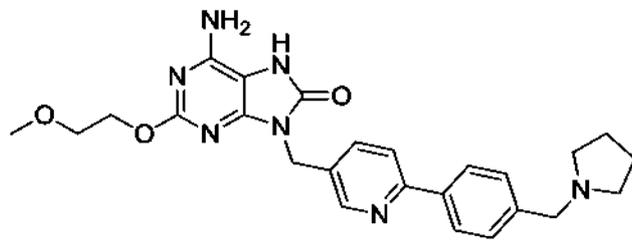
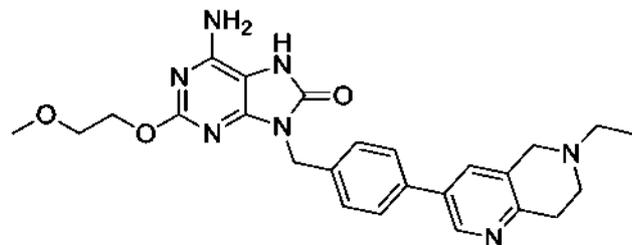
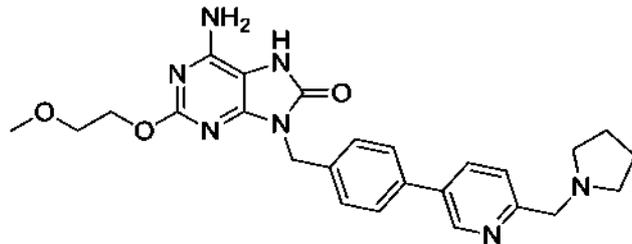
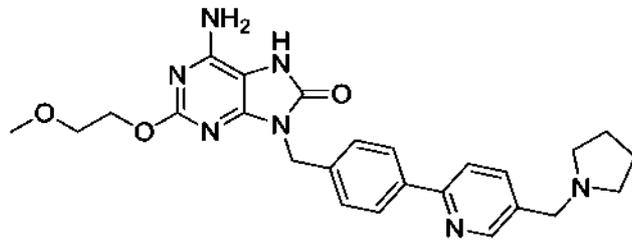


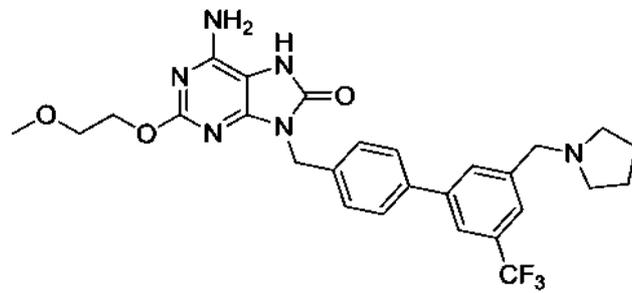
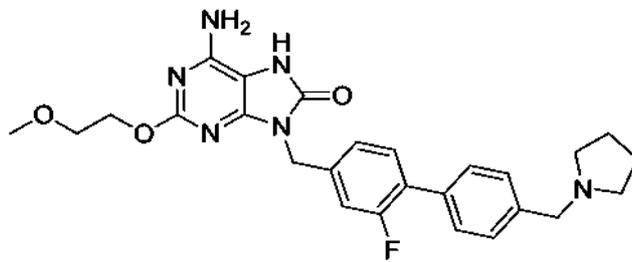
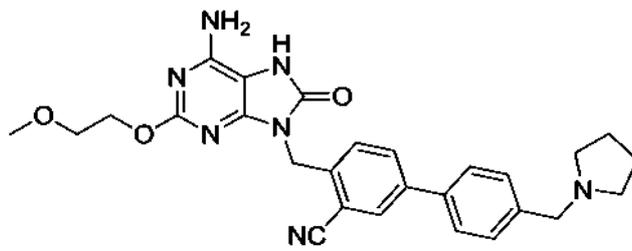
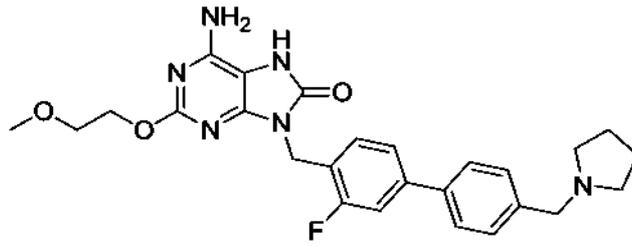
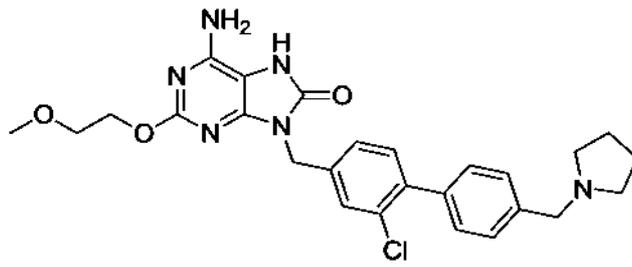


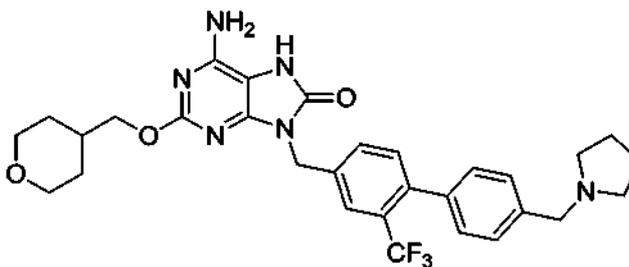
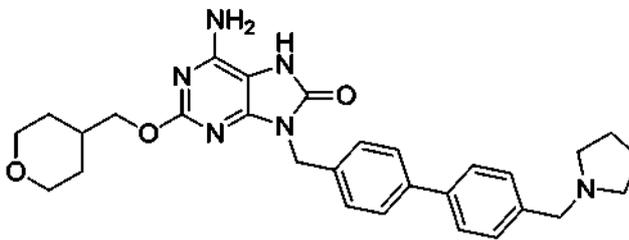
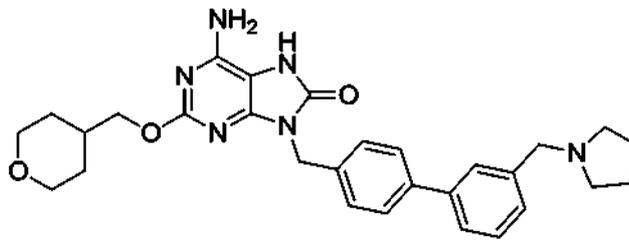
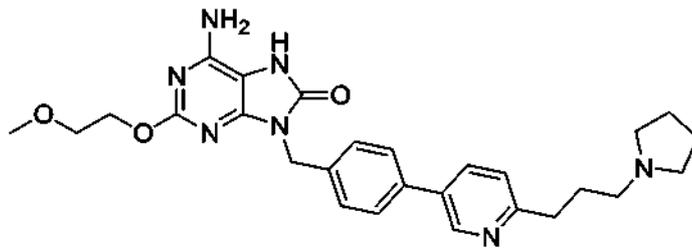
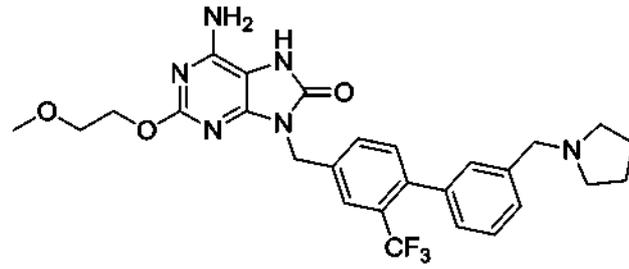
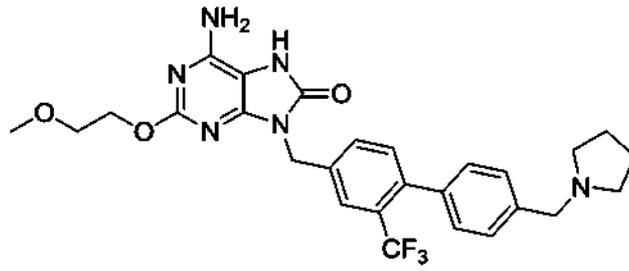


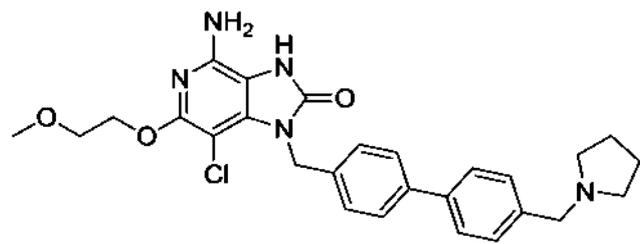
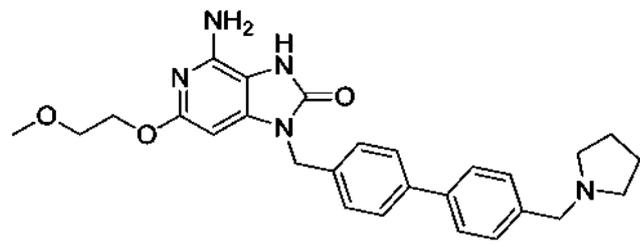
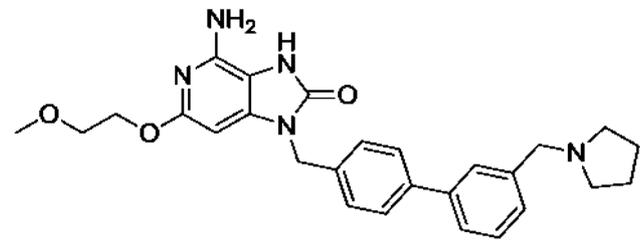
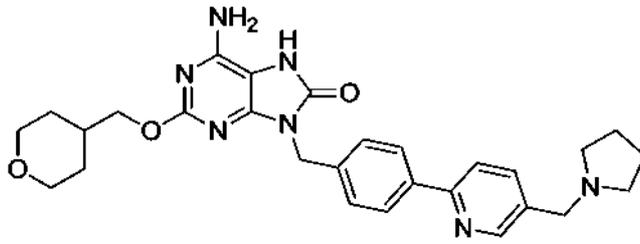
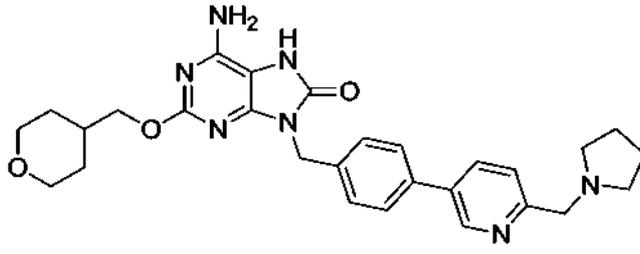
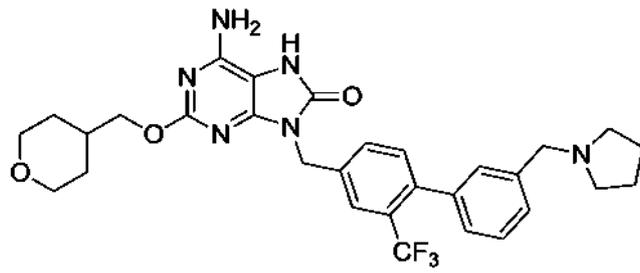


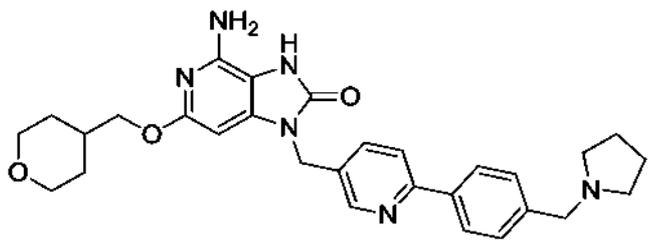
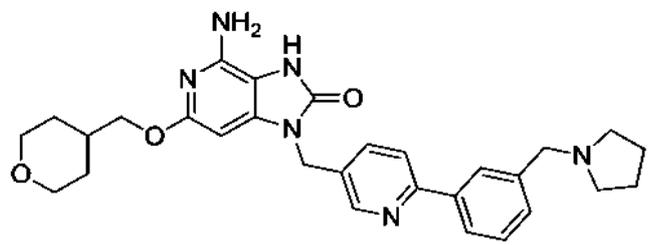
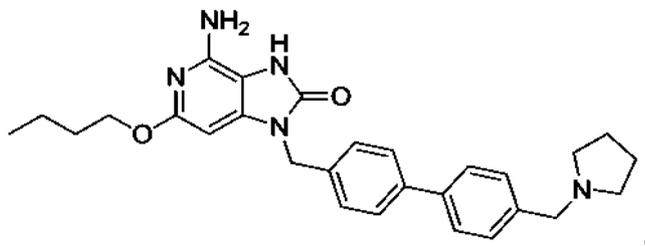
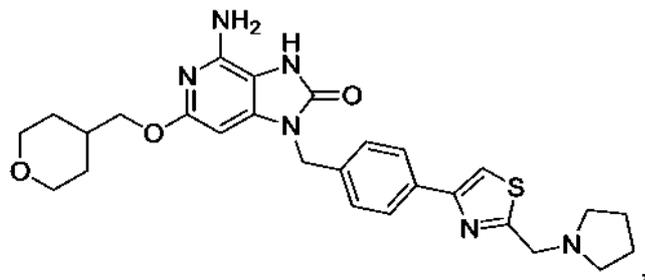
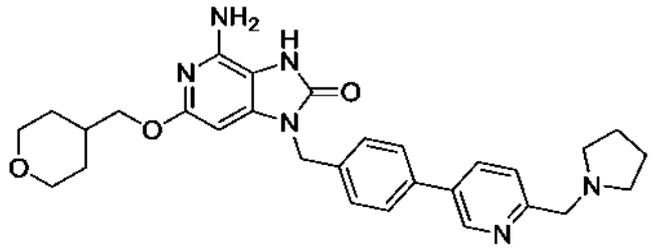
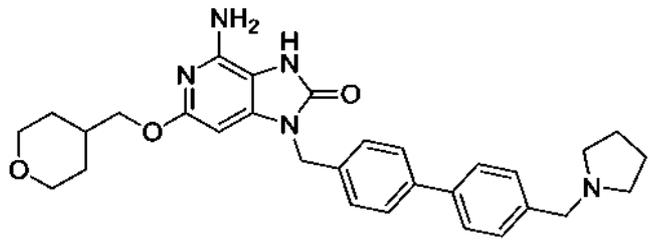


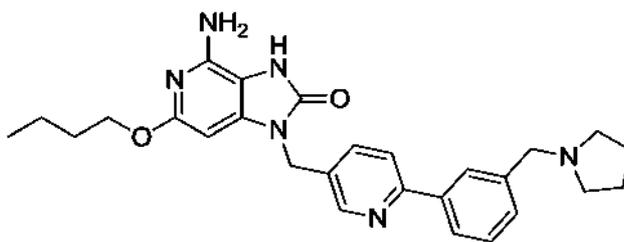




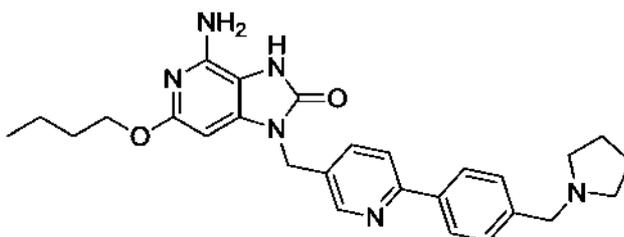








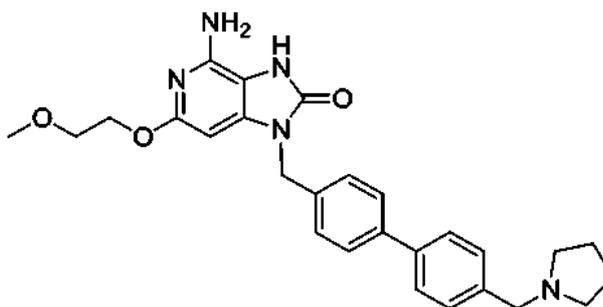
y



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el compuesto tiene la fórmula:



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto, y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización adicional, la composición comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento de una infección vírica. En una realización, el tratamiento da como resultado uno o más de una reducción de la carga vírica o la eliminación de ARN vírico.

Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento o la prevención del melanoma, el carcinoma de pulmón no microcítico, el carcinoma hepatocelular, el carcinoma de células basales, el carcinoma de células renales, el mieloma, la rinitis alérgica, el asma, la EPOC, la colitis ulcerosa, la fibrosis hepática, el VHB, el VHC, el VPH, el VRS, el SRAG, el VIH o la gripe.

Aunque no se desea quedar ligado a teoría alguna, los inventores creen actualmente que los compuestos de Fórmula I son agonistas del TLR-7 y también pueden ser agonistas de otros TLR. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para tratar o prevenir enfermedades para las que los moduladores de los TLR, y en particular el TLR-7, ejercen un efecto terapéutico. Por ejemplo, tales enfermedades incluyen melanoma, el carcinoma de pulmón no microcítico, el carcinoma hepatocelular, el carcinoma de células basales, el carcinoma de células renales, el mieloma, la rinitis alérgica, el asma, la EPOC, la colitis ulcerosa, la fibrosis hepática, el VHB, el VHC, el VPH, el VRS, el SRAG, VIH y gripe.

Como se ha señalado, un aspecto de la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender además uno o más agentes terapéuticos adicionales. El uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden seleccionarse, sin limitación, de: interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de alfa-glucosidasa 1,

hepatoprotectores, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, inhibidores de NS4A del VHC, inhibidores de NS4B del VHC, agonistas del TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores del IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para el tratamiento del VHC, o mezclas de los mismos.

Como se ha indicado anteriormente en el presente documento, existen varias enfermedades, trastornos y afecciones vinculadas a los TLR, de forma que se cree que las terapias que utilizan un agonista del TLR son prometedoras, incluyendo, pero sin limitación, melanoma, el carcinoma de pulmón no microcítico, el carcinoma hepatocelular, el carcinoma de células basales, el carcinoma de células renales, el mieloma, la rinitis alérgica, el asma, la EPOC, la colitis ulcerosa, fibrosis hepática e infecciones víricas tales como el VHB, el VHC, el VPH, el VRS, el SRAG, VIH o gripe.

La presente invención incluye combinaciones de aspectos y realizaciones, así como preferencias, como se describe en el presente documento, a lo largo de la presente memoria descriptiva.

Descripción detallada

Ahora se hará referencia en detalle a determinadas reivindicaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas.

Definiciones

A menos que se afirme otra cosa, los siguientes términos y frases como se usan en el presente documento se pretende que tengan los siguientes significados. El hecho de que un término o frase particular no se defina de forma específica, no debería correlacionarse con indefinición o falta de claridad, sino que los términos en el presente documento se utilizan dentro de su significado habitual. Cuando se utilicen nombres comerciales en el presente documento, los solicitantes de la patente pretenden incluir de forma independiente el producto de nombre comercial y el principio (o principios) farmacéutico activo del producto de nombre comercial.

El término "que trata", y los equivalentes gramaticales del mismo, cuando se usan en el contexto del tratamiento de una enfermedad, significa retardar o detener la progresión de una enfermedad, o la mejora de al menos un síntoma de una enfermedad, más preferentemente la mejora de más de un síntoma de una enfermedad. Por ejemplo, el tratamiento de una infección por virus de la hepatitis C puede incluir reducir la carga vírica del VHC en un ser humano infectado con VHC y/o reducir la gravedad de la hepatitis presente en un ser humano infectado con VHC.

Como se usa en el presente documento, "un compuesto de la invención" o "un compuesto de fórmula I" significa un compuesto de fórmula I, que incluye formas alternativas de los mismos, tales como, formas solvatadas, formas hidratadas, formas esterificadas o derivados fisiológicamente funcionales de los mismos. Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas de los mismos, por ejemplo, "enoles" tautoméricos como se describe en el presente documento. De manera similar, con respecto a los intermedios aislables, la frase "un compuesto de fórmula (número)" significa un compuesto de esa fórmula y formas alternativas de los mismos.

"Alquilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₂₀), de 1 a 10 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₁₀) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃) y octilo (-CH₂)₇CH₃.

"Alcoxi" se refiere a un grupo que tiene la fórmula -O-alquilo, en la que un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, está unido a la molécula precursora a través de un átomo de oxígeno. La porción alquilo de un grupo alcoxi puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₂₀), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₁₂) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi (-O-CH₃ o -OMe), etoxi (-OCH₂CH₃ o -OEt), t-butoxi (-O-C(CH₃)₃ o -OtBu) y similares.

"Haloalquilo" es un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo está reemplazado por un átomo de halógeno. La porción alquilo de un grupo haloalquilo puede tener de

1 a 20 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C₁-C₂₀), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C₁-C₁₂) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₆). Los ejemplos de grupos haloalquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃ y similares.

5 "Alquenilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace sp² carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₂₀), de 2 a 12 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₁₂), o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₆). Los ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), ciclopentenilo (-C₅H₇) y 5-hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).

15 "Alquinilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquinilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₂₀), de 2 a 12 átomos de carbono (es decir, alquino C₂-C₁₂), o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₆). Los ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilénico (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH) y similares.

20 "Alquilenilo" se refiere a un radical hidrocarburo saturado de cadena ramificada o lineal o cíclico que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos a partir de la retirada de dos átomos de hidrógeno de átomos de carbono iguales o dos diferentes de un alcano precursor. Por ejemplo, un grupo alquilenilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquilenilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metileno (-CH₂-), 1,1-etileno (-CH(CH₃)-), 1,2-etileno (-CH₂CH₂-), 1,1-propileno (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-propileno (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-propileno (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) y similares.

25 "Alquenileno" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado de cadena ramificada o lineal o cíclico que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos a partir de la retirada de dos átomos de hidrógeno de átomos de carbono iguales o dos diferentes de un alqueno precursor. Por ejemplo, un grupo alquenileno puede tener de 2 a 20 átomos de carbono, de 2 a 10 átomos de carbono o de 2 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquenileno típicos incluyen, pero no se limitan a, 1,2-etileno (-CH=CH-).

30 "Alquinileno" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado de cadena ramificada o lineal o cíclico que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos a partir de la retirada de dos átomos de hidrógeno de átomos de carbono iguales o dos diferentes de un alquino precursor. Por ejemplo, un grupo alquinileno que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, de 2 a 10 átomos de carbono o de 2 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquinileno típicos incluyen, pero no se limitan a, acetileno (-C≡C-), propargilo (-CH₂C≡C-) y 4-pentinilo (-CH₂CH₂CH₂C≡C-).

"Aminoalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp³, está reemplazado por un radical amino.

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

45 "Arilo" se refiere a un radical hidrocarburo aromático monovalente obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno de un sólo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático precursor. Por ejemplo, un grupo arilo puede tener de 6 a 20 átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono o de 6 a 12 átomos de carbono. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, radicales obtenidos a partir de benceno (por ejemplo, fenilo), benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo y similares.

50 "Arileno" se refiere a un arilo como se ha definido anteriormente que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un arilo precursor. Los radicales arileno típicos incluyen, pero no se limitan a, fenileno.

55 "Aralalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp³, está reemplazado por un radical arilo. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo arilalquilo puede comprender de 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono.

60 "Aralalquenilo" se refiere a un radical alquenilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp³, pero también un átomo de carbono sp², está reemplazado por un radical arilo. La porción arilo del arilalquenilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo desvelados en el presente documento, y la porción alquenilo del arilalquenilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquenilo desvelados en el presente documento. El grupo arilalquenilo puede comprender de 8 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono y el resto arilo tiene

de 6 a 14 átomos de carbono.

"Arlalquinilo" se refiere a un radical alquinilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp , está reemplazado por un radical arilo. La porción arilo del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo desvelados en el presente documento, y la porción alquinilo del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquinilo desvelados en el presente documento. El grupo arilalquinilo puede comprender de 8 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono y el resto arilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono.

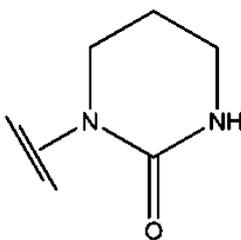
"Halógeno" se refiere a F, Cl, Br o I.

Como se usa en el presente documento, el término "haloalcoxi" se refiere a un grupo $-OR^a$, en donde R^a es un grupo haloalquilo como se define en el presente documento. Como ejemplos no limitantes, los grupos haloalcoxi incluyen $-O(CH_2)F$, $-O(CH)F_2$ y $-OCF_3$.

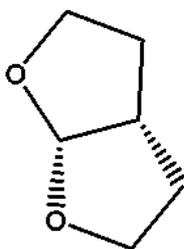
"Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en donde uno o más átomos de carbono se han reemplazado con un heteroátomo, tal como, O, N o S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquilo que está unido a la molécula precursora se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, P o S) los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo alcoxi (por ejemplo, $-OCH_3$, etc.), una amina (por ejemplo, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$ y similares) o un grupo tioalquilo (por ejemplo, $-SCH_3$). Si el átomo de carbono no terminal del grupo alquilo que no está unido a la molécula precursora se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, P o S) y los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un alquil éter (por ejemplo, $-CH_2CH_2-O-CH_3$, etc.), una alquil amina (por ejemplo, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$ y similares) o un tioalquil éter (por ejemplo, $-CH_2-S-CH_3$). Si un átomo de carbono del grupo alquilo se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo hidroxialquilo (por ejemplo, $-CH_2CH_2-OH$), un grupo aminoalquilo (por ejemplo, $-CH_2NH_2$) o un grupo alquil tiol (por ejemplo, $-CH_2CH_2-SH$). Un grupo heteroalquilo puede tener, por ejemplo, de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo heteroalquilo C_1-C_6 significa un grupo heteroalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

"Heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente saturado que tiene de 1 a 14 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre N, S, P u O, e incluye sistemas de anillo sencillo y anillo múltiple que incluyen, sistemas de anillo condensados, puenteados y espiro. "Heterociclo" o "heterociclilo" como se usa en el presente documento incluye a modo de ejemplo y no de limitación, aquellos heterociclos descritos en Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 hasta la actualidad), en particular los Volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. En una realización, el átomo o átomos de carbono, nitrógeno, fósforo o azufre del grupo heterocíclico puede oxidarse para proporcionar restos $C(=O)$, N-óxido, óxido de fosfinano, sulfinilo o sulfonilo.

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



Los ejemplos de heterociclos incluyen a modo de ejemplo y no de limitación, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, azetidino, 2-pirrolidono, tetrahidrofuranilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, piranilo, morfolinilo y bis-tetrahidrofuranilo:



5 "Heterociclileno" se refiere a un heterociclilo, como se define en el presente documento, obtenidos a partir del reemplazo de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono o heteroátomo de un heterociclilo, con una valencia abierta. De manera similar, "heteroarileno" se refiere a un heterociclileno aromático.

10 "Heterociclilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , está reemplazado por un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclil-alquileno). Los grupos heterociclil alquilo típicos incluyen, pero sin limitación, heterociclil- CH_2 -, 2-(heterociclil)etan-1-ilo y similares, en donde la porción "heterociclilo" incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos anteriormente, incluyendo aquellos descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. Un experto en la materia también comprende que el grupo heterociclilo puede estar unido a la porción alquilo del alquilo del heterociclilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquilo comprende de 2 a 20
15 átomos de carbono y de 1-6 heteroátomos, por ejemplo, la porción alquilo del grupo heterociclilalquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo comprende de 1 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de heterociclilalquilos incluyen a modo de ejemplo y no de limitación, heterociclos de 5 miembros que contienen azufre, oxígeno, fósforo y/o nitrógeno, tales como pirrolidilmetilo, 2-tetrahidrofuranililetan-1-ilo y similares, heterociclos de 6 miembros que contienen azufre, oxígeno y/o nitrógeno, tales como piperidinilmetilo, morfolinilmetilo, piperidiniletilo, tetrahidropiraneiletilo y similares.

25 "Heterociclilalquenilo" se refiere a un radical alquenilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp^2 , está reemplazado por un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclil-alquenileno). La porción heterociclilo del grupo heterociclilalquenilo incluye cualquiera de los grupos heterociclilos descritos en el presente documento, incluyendo aquellos descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, y la porción alquenilo del grupo heterociclilalquenilo incluye cualquiera de los grupos alquenilo desvelados en el presente documento. Un experto en la materia también comprende que el grupo heterociclilo puede estar unido a la porción alquenilo del heterociclilalquilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclil alquenilo comprende de 2 a 20 átomos de
30 carbono, por ejemplo, la porción alquenilo del grupo heterociclilalquenilo comprende de 2 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo comprende de 1 a 14 átomos de carbono.

35 "Heterociclilalquinilo" se refiere a un radical alquinilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp , está reemplazado por un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclil-alquinileno). La porción heterociclilo del grupo heterociclilalquinilo incluye cualquiera de los grupos heterociclilos descritos en el presente documento, incluyendo aquellos descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, y la porción alquinilo del grupo heterociclilalquinilo incluye cualquiera de los grupos alquinilo desvelados en el presente documento. Un experto en la materia también comprende que el grupo heterociclilo puede estar unido a la porción alquinilo del heterociclilalquinilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquinilo comprende de 3 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquinilo del grupo heterociclilalquinilo comprende de 2 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo comprende de 1 a 14 átomos de carbono.

45 "Heteroarilo" se refiere a un heterociclilo aromático monovalente que tiene al menos un heteroátomo en el anillo. Por lo tanto, "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de 1 a 14 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo. Para sistemas de anillo múltiples, a modo de ejemplo, el término "heteroarilo" incluye sistemas de anillo condensados, enlazados por puentes y espiro que tienen anillos aromáticos y no aromáticos. En una realización, el átomo o átomos de anillo de carbono, nitrógeno, azufre o fósforo del grupo heteroarilo pueden oxidarse para proporcionar restos $C(=O)$, N-óxido, sulfínico o sulfónico.

55 Los ejemplos de heteroarilos incluyen a modo de ejemplo y no de limitación piridilo, tiazolilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo,

fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo e isatinoilo.

5 "Carbociclo" o "carbociclilo" se refiere a un anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático que tiene de 3 a 7 átomos de carbono como un monocíclico, de 7 a 12 átomos de carbono como un bicíclico y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono como un policíclico. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 6 átomos de anillo, aún más normalmente 5 o 6 átomos de anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos de anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema biciclo (4,5), (5,5), (5,6) o (6,6) o 9 o 10 átomos de anillo dispuestos como un sistema
10 biciclo (5,6) o (6,6). Los carbociclos incluyen anillos mono, bi o policíclicos aromáticos, tanto condensados, enlazados por puentes o espiro. Los ejemplos no limitantes de carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo y similares.

15 "Carbociclileno" se refiere a un carbociclilo o carbociclo como se ha definido anteriormente que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un arilo precursor. Los radicales carbociclileno incluyen, pero no se limitan a, fenileno.

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

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

40 La expresión "opcionalmente sustituido" en referencia a un resto particular del compuesto de las Fórmulas de la invención, por ejemplo un grupo arilo opcionalmente sustituido, se refiere a un resto que tiene 0, 1 o más sustituyentes.

El término "sustituido" en referencia a alquilo, arilo, arilalquilo, carbociclilo, heterociclilo y otros grupos usados en el presente documento, por ejemplo, "alquilo sustituido", "arilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "heterociclilo sustituido" y "carbociclilo sustituido" significa un grupo, alquilo, alquilenos, arilo, arilalquilo, heterociclilo, carbociclilo respectivamente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están cada uno reemplazados independientemente por un sustituyente distinto de hidrógeno. Los sustituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a, -X, -R, -O-, =O, -OR, -SR, -S-, -NR₂, -N(+)R₃, =NR, =NOR, =NNR₂, -CX₃, -CRX₂, -CR₂X, -CN, -OCN, -SCN, -
50 N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -NRC(=O)R, -NRC(=O)OR, -NRC(=O)NRR, -C(=O)NRR, -C(=O)OR, -
OC(=O)NRR, -OC(=O)OR, -C(=O)R, -S(=O)₂OR, -S(=O)₂R, -OS(=O)₂OR, -S(=O)₂NRR, -S(=O)R, -NRS(=O)₂R, -
NRS(=O)₂NRR, -NRS(=O)₂OR, -OP(=O)(OR)₂, -P(=O)(OR)₂, -P(O)(OR)(R), -OP(=O)R₂, -P(=O)R₂, -C(=S)R, -
55 C(=S)OR, -C(=O)SR, -C(=S)SR, -C(=S)NRR, -C(=NR)NRR, -NRC(=NR)NRR, en donde cada X es independientemente un halógeno: F, Cl, Br o I; y cada R es independientemente H, alquilo, arilo, arilalquilo, un heterociclo o un grupo protector. Los grupos divalentes también pueden sustituirse de manera similar.

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

65

Además, los expertos en la materia reconocerán en el presente documento, que cuando los términos se usan en combinación, el término combinado resultante se usa de acuerdo a la definición. Por ejemplo, aunque un término tal como "carbocicliheteroalquilo" no puede llevar una definición específica en el presente documento no debe equipararse a una falta de claridad. Más bien, tal término se usa dentro del significado aceptado en la técnica para describir un grupo carbocíclico ligado a través de un grupo heteroalquilo. Otros términos de este tipo se usan de manera coherente.

Como apreciarán los expertos en la materia, los compuestos de la presente invención son capaces de existir en forma solvatada o hidratada. El alcance de la presente invención incluye tales formas. De nuevo, como apreciarán los expertos en la materia, los compuestos pueden ser capaces de esterificación. El alcance de la presente invención incluye ésteres y otros derivados fisiológicamente funcionales. El alcance de la presente invención también incluye formas tautoméricas, a saber, "enoles" tautoméricos como se describe en el presente documento.

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

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

Como apreciarán los expertos en la materia, los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros quirales. El alcance de la presente invención incluye tales formas. De nuevo, como apreciarán los expertos en la materia, el compuesto es capaz de esterificación o hidrólisis. El alcance de la presente invención incluye ésteres y otros derivados fisiológicamente funcionales. El alcance de la presente invención también incluye formas tautoméricas, a saber, "enoles" tautoméricos como se describe en el presente documento.

Los compuestos de la presente invención pueden cristalizarse en más de una forma, una característica conocida como polimorfismo, y tales formas polimórficas ("polimorfos") están dentro del alcance de la presente invención. El polimorfismo sucede generalmente como una respuesta a cambios en la temperatura, presión o ambas. El polimorfismo también puede resultar de variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos pueden distinguirse por diversas características físicas conocidas en la técnica, tales como patrones de difracción de rayos X, solubilidad y punto de fusión.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros quirales, o pueden ser de otro modo capaces de existir como estereoisómeros múltiples. El alcance de la presente invención incluye mezclas de estereoisómeros, así como enantiómeros purificados o mezclas enriquecidas enantioméricamente/diastereoméricamente. También se incluyen dentro del alcance de la invención, los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas de la presente invención, así como mezclas equilibradas totalmente o parcialmente de los mismos. La presente invención también incluye los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas anteriores en forma de mezclas con isómeros de los mismos, en los que uno o más centros quirales están invertidos.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superposición del compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que pueden superponerse sobre sus compañeros de imagen especular.

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

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

"Enantiómeros" se refiere a estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares superponibles entre sí.

Las definiciones estereoquímicas y convenciones usadas en el presente documento siguen generalmente S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York. Muchos de los compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de luz

polarizada. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el sentido de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto porque son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero y una mezcla de dichos isómeros se denomina, a menudo, mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina como una mezcla racémica o racemato, que puede aparecer cuando no ha habido estereoselección ni estereoespecificidad en un proceso o reacción química. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, sin actividad óptica.

La presente invención incluye una sal o solvato de los compuestos descritos en el presente documento, incluyendo combinaciones de los mismo, tales como un solvato de una sal. Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como en formas no solvatadas, y la presente invención abarca todas estas formas.

Normalmente, pero no de forma absoluta, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales abarcadas dentro de la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención.

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición de ácidos inorgánicas, tales como cloruro, bromuro, sulfato, fosfato y nitrato; sales de adición de ácidos orgánicos, tales como acetato, galactarato, propionato, succinato, lactato, glicolato, malato, tartrato, citrato, maleato, fumarato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato y ascorbato; sales con aminoácidos ácidos, tales como aspartato y glutamato; sales de metal alcalino, tales como sal de sodio y sal de potasio; sales de metal alcalinotérreo, tales como sal de magnesio y sal de calcio; sal de amonio; sales básicas orgánicas, tales como sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de dicitclohexilamina y sal de N,N'-dibenciletilenediamina; y sales con aminoácido básico, tales como sal de lisina y sal de arginina. Las sales pueden ser en algunos casos hidratos o solvatos de etanol.

Grupos Protectores

Los grupos protectores están disponibles, son comúnmente conocidos se usan opcionalmente para prevenir reacciones secundarias con el grupo protegido durante procedimientos de síntesis, es decir, rutas o métodos para preparar los compuestos de la invención. En su mayor parte, la decisión de qué grupos proteger, cuando hacerlo y la naturaleza del grupo protector químico "PG" dependerá de la química de la reacción a proteger contra (por ejemplo, condiciones ácidas, básicas, oxidativas, reductoras u otras) y la dirección deseada de la síntesis. Los grupos PG no necesitan ser, y generalmente no son, iguales si el compuesto está sustituido con múltiples PG. En general, se usará un PG para proteger grupos funcionales, tales como grupos carboxilo, hidroxilo, tio o amino y por tanto previene reacciones secundarias o por otra parte facilitan la eficacia de síntesis. El orden de desprotección para producir grupos desprotegidos libres depende de la dirección pretendida de la síntesis y las condiciones de reacción que se produzcan y puede ocurrir en cualquier orden determinada por el experto.

Pueden protegerse diversos grupos funcionales de los compuestos de la invención. Por ejemplo, los grupos protectores para los grupos -OH (ya sean hidroxilo, ácido carboxílico, ácido fosfónico u otras funciones) incluyen "grupos formadores de éter o éster". Los grupos formadores de éter o éster son capaces de funcionar como grupos protectores químicos en los esquemas de síntesis expuestos en el presente documento. Sin embargo, algunos grupos protectores de hidroxilo y tio no son grupos formadores de éter ni de éster, como comprenderán los expertos en la materia, y se incluyen con amidas, se discuten más adelante.

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

Grupos protectores formadores de éter y éster

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

Metabolitos de los compuestos de la invención

En el presente documento se describen productos metabólicos *in vivo* de los compuestos. Dichos productos pueden producirse, por ejemplo, como resultado de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Tales productos, se identifican normalmente preparando un compuesto de la invención radiomarcado (por ejemplo, con C^{14} o H^3), administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, mayor de aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal, tal como una rata, ratón, cobaya, mono o al hombre, dejando tiempo suficiente para que produzca el metabolismo (normalmente de alrededor de 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan con facilidad ya que están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítomos, que sobreviven en el metabolito). Las estructuras del metabolito se determinan de forma convencional, por ejemplo, por análisis de EM o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se realiza de la misma forma que en los estudios de metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos para los expertos en la materia. Los productos de conversión, siempre que no se encuentren de otra forma *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para dosificación terapéutica de los compuestos de la invención, incluso si no poseen actividad anti-infecciosa por sí mismos.

Compuestos de Fórmula I

Las definiciones y sustituyentes para diversos géneros y subgéneros de los compuestos de la presente invención se describen e ilustran en el presente documento. Debe entenderse por un experto en la materia que cualquier combinación de las definiciones y sustituyentes descritos anteriormente no debe dar como resultado alguna especie o compuesto inutilizable. "Especies o compuestos inutilizables" se refiere a estructuras de compuesto que violan principios científicos relevantes (tales como, por ejemplo, un átomo de carbono que conecta a más de cuatro enlaces covalentes) o compuestos demasiado inestables como para permitir aislamiento y formulación en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables.

Formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de la presente invención se formulan con vehículos y excipientes convencionales, que se seleccionarán de acuerdo con la práctica habitual. Los comprimidos contendrán excipientes, emolientes, rellenos, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril y cuando están destinadas para la administración por otra administración que no sea la oral, generalmente serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes tales como los que se exponen en el Manual de excipientes farmacéuticos (1986), incorporado en el presente documento como referencia en su totalidad. Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes, tales como EDTA, hidratos de carbono, tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones varía de aproximadamente 2 a aproximadamente 11, pero habitualmente es de aproximadamente 7 a 10.

Aunque es posible administrar los principios activos solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones de la invención, para su uso tanto humano como veterinario, comprenden al menos un principio activo, junto con uno o más vehículos aceptables y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos. El vehículo (o vehículos) debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inoocuos para el receptor de los mismos.

Las formulaciones incluyen las adecuadas para las vías de administración precedentes. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Las técnicas y formulaciones se encuentran en general en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa.), incorporado al presente documento por referencia en su totalidad. Tales métodos incluyen la etapa de poner en asociación el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan asociando de forma uniforme y estrecha el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, moldeando el producto.

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

Un comprimido se fabrica mediante compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos prensados pueden prepararse prensando en una máquina adecuada el principio activo en una forma fluida tal como polvos o gránulos, mezclados de forma opcional con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del principio activo en polvo humedecida con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden, de forma opcional, recubrirse o ranurarse y, de forma opcional, formularse de forma que se

proporcione una liberación lenta o controlada del principio activo.

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

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

La fase oleosa de las emulsiones de la presente invención puede estar constituida a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante (conocido también como emulgente), comprende a ser posible una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite, o con tanto una grasa como un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulsionante (o emulsionantes) con o sin el estabilizador (o estabilizadores) constituyen la denominada cera emulsionante y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema.

Los emulgentes y estabilizantes de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencílico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio.

La elección de los aceites o grasas adecuados para la formulación es a base de lograr las propiedades cosméticas deseadas. Preferentemente, la crema debería ser un producto no graso, que no manche y lavable, con la consistencia adecuada para evitar la filtración desde tubos u otros envases. Pueden usarse ésteres de alquilo mono- o dibásicos, de cadena lineal o ramificada, tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, siendo los tres últimos los ésteres preferentes. Estos pueden usarse solos o en combinación, dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, se usan lípidos de elevado punto de fusión tales como parafina blanca blanda y/o parafina líquida, u otros aceites minerales.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden uno o más compuestos de la invención, junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración pretendido. Cuando se usan para uso oral pueden prepararse, por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes, incluyendo agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación sabrosa. Son aceptables los comprimidos que contienen el principio activo en combinación con un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, povidona, fosfato de calcio o de sodio; agentes de granulación y disgregantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas que incluyen la microencapsulación, para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal, y proporcionar de esta forma una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera.

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

Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos en combinación con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, y agentes de dispersión o humectantes tales como fosfátidos de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol anhidro (por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitano). La suspensión acuosa puede contener también uno o más conservantes, tales como p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

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

Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua, proporcionan el principio activo en combinación con un agente de dispersión o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o humectantes adecuados y los agentes de suspensión se ejemplifican mediante los divulgados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes y colorantes.

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

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida, usando los agentes de dispersión o humectantes adecuados, y agentes de suspensión que se han mencionado en el presente documento. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butanodiol, o prepararse como polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, pueden emplearse de manera convencional aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables pueden usarse asimismo ácidos grasos, tales como ácido oleico.

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

Las formulaciones adecuadas para administración al ojo, incluyen gotas oculares, en las que el principio activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, en especial un disolvente acuoso para el principio activo. El principio activo está presente preferentemente en tales formulaciones en una concentración del 0,5 al 20 % p/p, ventajosamente del 0,5 al 10 %, particularmente aproximadamente el 1,5 % p/p.

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

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

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

15 Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, solución amortiguadora, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización que contienen, además del principio activo, los vehículos que en la técnica se sabe que son apropiados.

20 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estéril acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del destinatario previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

25 Las formulaciones se presentan en envases de dosis individual o de multidosis, por ejemplo, ampollas selladas y viales, y pueden almacenarse en estado criodesecado (liofilizado) que requiere únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporánea se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito anteriormente. Las formulaciones de dosificación individual preferentes son las que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria unitaria, como se recita en el presente documento anteriormente, o una fracción apropiada de las misma, del principio activo.

30 Debe entenderse que además de los ingredientes mencionados particularmente con anterioridad, las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica, teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

35 Los compuestos de la invención también pueden formularse para proporcionar una liberación controlada del principio activo, para permitir una dosificación menos frecuente, o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad del principio activo. Por consiguiente, la invención también proporciona composiciones que comprenden uno o más compuestos de la invención formulados para liberación sostenida o controlada.

40 La dosis eficaz de un principio activo depende al menos de la naturaleza de la afección que se está tratando, la toxicidad, de si el compuesto se está usando de forma profiláctica (dosis menores) o frente a una enfermedad o afección activa, el método de suministro y la formulación farmacéutica, y la determinará el médico clínico usando estudios convencionales de escalado de dosis. Puede esperarse que la dosis eficaz sea de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal al día. Por ejemplo, la dosis diaria candidata para un ser humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal variará de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 100 mg, o entre aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 25 mg, o aproximadamente entre 0,4 mg y aproximadamente 4 mg, y puede tomar la forma de dosis únicas o múltiples.

50 En otra realización más, la presenta solicitud divulga composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Vías de administración

55 Uno o más compuestos de la invención (denominados en el presente documento como los principios activos) se administran mediante cualquier vía apropiada para la afección que se va a tratar. Las vías adecuadas incluyen la oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo la subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se apreciará que la vía preferente puede variar con, por ejemplo, la afección del destinatario. Una ventaja de los compuestos de la presente invención es que son biodisponibles por vía oral y que pueden dosificarse por vía oral.

Terapia de combinación

65 En una realización, los compuestos de la presente invención se utilizan en combinación con un principio o agente activo terapéutico adicional.

En una realización, se pueden seleccionar combinaciones de los compuestos de Fórmula I y los agentes activos adicionales para tratar pacientes con una infección vírica, por ejemplo, infección por VHB, VHC o VIH.

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

Con respecto al tratamiento para el VHC, los ejemplos no limitativos de combinaciones adecuadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, agonistas del TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores del IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para el tratamiento del VHC.

Más específicamente, uno o más compuestos de la presente invención pueden combinarse con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en

- 1) interferones, por ejemplo, rIFN-alfa 2 b pegilado (PEG-Intron), rIFN-alfa 2a pegilado (Pegasys), rIFN-alfa 2 b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferón alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfanativa, Multiférón, subalin), interferón alfa-1 (Infergen), interferón alfa-n1 (Wellferon), interferón alfa-n3 (Alferon), interferón-beta (Avonex, DL-8234), interferón-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferón alfa-2b (Albuferon), IFN alfa XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferón alfa-2b glucosilado (AVI-005), PEG-Infergen, interferón lambda PEGilado (IL-29 PEGilada) y belerofón,
- 2) ribavirina y sus análogos, por ejemplo, ribavirina (Rebetol, Copegus) y taribavirina (Viramidina),
- 3) inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, por ejemplo, boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), VX-813, TMC-435 (TMC435350), ABT-450, BI-201335, BI-1230, MK-7009, SCH-900518, VBY-376, VX-500, GS-9256, GS-9451, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531 e ITMN-191 (R-7227),
- 4) inhibidores de alfa-glucosidasa 1, por ejemplo, celgosivir (MX-3253), Miglitol y UT-231 B,
- 5) hepatoprotectores, por ejemplo, emericasan (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), silibilina y MitoQ,
- 6) inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, por ejemplo, R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, PSI-7851, BCX-4678, valopicitabina (NM-283) y MK-0608,
- 7) inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, por ejemplo, filibuvir (PF-868554), ABT-333, ABT-072, BI-207127, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125 y GS-9190,
- 8) inhibidores de NS5A del VHC, por ejemplo, AZD-2836 (A-831), AZD-7295 (A-689) y BMS-790052,
- 9) antagonistas del TLR-7, por ejemplo, imiquimod, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), PF-04878691 y SM-360320,
- 10) inhibidores de ciclofilina, por ejemplo, DEBIO-025, SCY-635 y NIM811,
- 11) inhibidores del IRES del VHC, por ejemplo, MCI-067,
- 12) potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585 y roxitromicina,
- 13) otros fármacos para el tratamiento del VHC, por ejemplo, timosina alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanida, FK-788 y VX-497 (merimepodib).

Además, los compuestos de la invención pueden emplearse en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento o la profilaxis del VIH o el SIDA, y/o una o más de otras enfermedades presentes en un ser humano que padece el VIH o el SIDA (por ejemplo, infecciones bacterianas y/o fúngicas, otras infecciones víricas tales como la hepatitis B o la hepatitis C, o cánceres tales como el sarcoma de Kaposi). El agente (o agentes) terapéutico adicional puede coformularse con una o más sales de la invención (por ejemplo, coformularse en un comprimido).

En una realización, los ejemplos no limitativos de combinaciones adecuadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la entrada, inhibidores de gp120, inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, inhibidores de CCR5, inhibidores de CCR8, inhibidores de la ARNasa H, inhibidores de la maduración, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para el tratamiento del VIH.

Más específicamente, uno o más compuestos de la presente invención pueden combinarse con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en

- 1) inhibidores de la proteasa del VIH, por ejemplo, amprenavir (Agenerase), atazanavir (Reyataz), fosamprenavir (Lexiva), indinavir (Crixivan), lopinavir, ritonavir (norvir), nelfinavir (Viracept), saquinavir (Invirase), tipranavir (Aptivus), brexanavir, darunavir (Prezista), TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, DG17, GS-8374, MK-8122 (PPL-100), DG35 y AG 1859, SPI-256, TMC 52390, PL-337, SM-322377, SM-309515, GRL-02031, CRS-074, CRS-075, KB-98 y A-790742,
- 2) inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, por ejemplo, capravirina, emivirina, delaviridina (Rescriptor), efavirenz (Sustiva), nevirapina (o Viramune), (+)-calanolida A, calanolida B, etravirina (Intelence), GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, MIV-160, MIV-170, dapivirina (TMC-120), rilpivirina (TMC-278), BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061 y RDEA806, RDEA 427, RDEA 640, IDX 899, ANX-201 (Thiovir), R-1206, LOC-dd, IQP-0410 (SJ-3366), YM-215389, YM-228855, CMX-052 y CMX-182,
- 3) inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, por ejemplo, zidovudina (Retrovir), emtricitabina (Emtriva), didanosina (o Videx), estavudina (o Zerit), zalcitabina (Hivid), lamivudina (EpiVir), abacavir (Ziagen), amdoxovir, elvicitabina (ACH 126443), alovudina (MIV-310), MIV-210, racivir (racemic FTC, PSI-5004), D-d4FC, fosfazida, fozivudina tidoxilo, apricitabina (AVX754, SPD-754), GS-7340, KP-1461, AVX756, OBP-601, dioxolano timidina, TMC-254072, INK-20, PPI-801, PPI-802, MIV-410, 4'-Ed4T, B-108 y fosalvudina tidoxil (HDP 99.0003),
- 4) inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, por ejemplo, tenofovir disoproxil fumarato (Viread) y adefovir dipivoxilo,
- 5) inhibidores de la integrasa del VIH, por ejemplo, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenilico del ácido caféico, derivados de éster fenilico del ácido caféico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812 y L-870810, raltegravir (Isentress, MK-0518), elvitegravir (GS-9137), BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, GSK-349572 (S-349572), GSK-265744 (S-265744), GSK-247303 (S-247303), S-1360 (GW810871), 1,5-DCQA, INH-001, INT-349, V-165, RIN-25, BFX-1001, BFX-1002, BFX-1003, RSC-1838, BCH-33040 y BA011,
- 6) inhibidores de gp41, por ejemplo, enfuvirtida (Fuzeon), sifuvirtida, MPI-451936, FB006M, A-329029 y TRI-1144,
- 7) inhibidores de CXCR4, por ejemplo, AMD-070, KRH-3955 (CS-3955), AMD-9370, AMD-3451, RPI-MN, MSX-122 y POL-2438,
- 8) inhibidores de la entrada, por ejemplo, SP01A, PA-161, SPC3, TNX-355, DES6, SP-10, SP-03, CT-319 y CT-326,
- 9) inhibidores de gp120, por ejemplo, BMS-488043 y sus profármacos, BlockAide/ CR, KPC-2 y MNLP62,
- 10) inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, por ejemplo, inmunítina,
- 11) inhibidores de CCR5, por ejemplo, aplaviroc, nifeviroc, vicriviroc (SCH-417690), maraviroc (Selzentry), PRO-140, PRO-542, INCB15050, INCB9471, PF-232798, SCH-532706, GSK-706769, TAK-652, TAK-220, ESN-196, RO-1752, ZM-688523, AMD-887, YM-370749, NIBR-1282, SCH-350634, ZM-688523 y CCR5mAb004,
- 12) inhibidores de CCR8, por ejemplo, ZK-756326,
- 13) inhibidores de la ARNasa H, por ejemplo, ODN-93 y ODN-112,
- 14) inhibidores de la maduración, por ejemplo, bevirimat (PA-457), PA-040, MPC-9055 (vicecon, MPI-49839), ACH-100703, ACH-100706
- 15) potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585 y roxitromicina,
- 16) otros fármacos para el tratamiento del VIH, por ejemplo, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, Ampligen, HRG214, citolina, VGX-410, VGX-820, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 HIV, HPH-116, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, BIT-225, UBT-8147, ITI-367, AFX-400, BL-1050, GRN-139951, GRN-140665, AX-38679, RGB-340638, PPI-367 y AG 889.

50 Cuando el trastorno es cáncer, se prevé la combinación con al menos otra terapia contra el cáncer. En particular, en una terapia contra el cáncer se prevé la combinación con otro agente antineoplásico (incluyendo agentes quimioterapéuticos, hormonales o de anticuerpo) así como la combinación con la terapia quirúrgica y la radioterapia. Las terapias de combinación comprenden, así, la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo, y el uso de al menos otro método de tratamiento para el cáncer. Preferentemente, las terapias de combinación comprenden la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo, y al menos otro agente farmacéuticamente activo, preferentemente un agente antineoplásico. El compuesto (o compuestos) de fórmula (I) y el otro agente activo (o agentes activos) se pueden administrar juntos o por separado y, cuando se administran por separado, puede producirse de forma simultánea o secuencial en cualquier orden (incluyendo la administración en distintos días de acuerdo con el régimen de terapia) y mediante cualquier vía conveniente. Las cantidades del compuesto (o compuestos) de fórmula (I) y el otro agente (o agentes) farmacéuticamente activo, y los tiempos de administración relativos, se seleccionarán para de conseguir el efecto terapéutico combinado deseado.

65 En una realización, la terapia contra el cáncer adicional es al menos un agente antineoplásico adicional. Puede utilizarse en la combinación cualquier agente antineoplásico que tenga actividad frente a un tumor susceptible de

- tratarse. Los agentes antineoplásicos típicos útiles incluyen, pero sin limitación, agentes antimicrotúbulos tales como los diterpenoides y los alcaloides de la vinca; complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes tales como las mostazas nitrogenadas, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos; agentes antimetabólicos tales como antraciclinas, actinomocinas y las bleomicinas; inhibidores de topoisomerasa II, tales como epipodofilotoxinas;
- 5 antimetabolitos tales como análogos de purina y pirimidina, y compuestos antifolato; inhibidores de la topoisomerasa I, tales como camptotecinas; hormonas y análogos de hormonas; inhibidores de las rutas de transducción de señales; inhibidores de la angiogénesis de tirosina quinasa no receptora; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos e inhibidores de la señalización del ciclo celular.
- 10 Los agentes antimicrotúbulos o antimetabólicos son agentes específicos de fase activos frente a los microtúbulos de las células tumorales durante la fase M o de la mitosis del ciclo celular. Los ejemplos de agentes antimicrotúbulos incluyen, pero sin limitación, diterpenoides y alcaloides de la vinca.
- 15 Los diterpenoides, que se obtienen de fuentes naturales, son agentes contra el cáncer específicos de fase que funcionan en las fases G₂/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad β-tubulina de los microtúbulos mediante la unión a esta proteína. Entonces, el desensamblaje de las proteínas parece estar inhibido, la mitosis detenida, siguiendo la muerte celular. Los ejemplos de diterpenoides incluyen, pero sin limitación, paclitaxel y su análogo docetaxel.
- 20 Paclitaxel, 5β,20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexa-hidroxitax-1 1-en-9-ona 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina; es un producto de diterpeno natural aislado del tejo del Pacífico, *Taxus brevifolia*, y está disponible en el mercado como la solución inyectable TAXOL®. Es un miembro de la familia de taxanos de los terpenos. Paclitaxel se ha aprobado en los Estados Unidos para el uso clínico en el tratamiento del cáncer de ovario resistente (Markman *et al.*, Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; Soderling *et al.*, Ann. Intern. Med.,
- 25 11 1: 273,1989) y para el tratamiento del cáncer de mama (Holmes *et al.*, J. Nat. Cancer Inst., 83:1797,1991.) Es un candidato potencial para el tratamiento de las neoplasias en la piel (Einzig *et al.*, Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20: 46) y carcinomas de cabeza y cuello (Forastire *et al.*, Sem. Oncol., 20:56, 1990). El compuesto también muestra potencial para el tratamiento de la poliquistosis renal (Woo *et al.*, Nature, 368:750. 1994), el cáncer de pulmón y la malaria. El tratamiento de los pacientes con paclitaxel da como resultado la supresión de la médula ósea (múltiples linajes celulares, Ignoff, R.J. *et al.*, Cancer Chemotherapy Pocket Guide_A 1998) relacionada con la duración de la dosificación por encima de una concentración umbral (50 nM) (Kearns, C.M. *et al.*, Seminars in Oncology, 3(6) p.16-23, 1995).
- 30 Docetaxel, (2R,3S)-N-carboxi-3-fenilisoserina,N-te/f-butyl éster, 13-éster con 5β-20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahidroxitax-11-en-9-ona 4-acetato 2-benzoato, trihidrato; está disponible en el mercado como solución inyectable como TAXOTERE®. Docetaxel está indicado para el tratamiento del cáncer de mama. Docetaxel es un derivado semisintético de paclitaxel *q.v.*, preparado utilizando un precursor natural, 10-desacetil-baccatina III, extraído de la acícula del tejo europeo.
- 35 Los alcaloides de la vinca son agentes antineoplásicos específicos de fase obtenidos de la vinca. Los alcaloides de la vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular uniéndose de forma específica a la tubulina. Por consiguiente, la molécula de tubulina unida no es capaz de polimerizar a microtúbulos. Se cree que la mitosis está detenida en la metafase con la posterior muerte celular. Los ejemplos de alcaloides de la vinca incluyen, pero sin limitación, vinblastina, vincristina y vinorelbina.
- 40 La vinblastina, sulfato de vincalcoblastina, está disponible en el mercado como VELBAN®, como solución inyectable. Aunque tiene una posible indicación como una terapia de segunda línea para diversos tumores sólidos, está indicada principalmente en el tratamiento del cáncer testicular y de diversos linfomas, incluyendo la enfermedad de Hodgkin, y de linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis de la vinblastina. La vincristina, vincalcoblastina, 22-oxo -, sulfato, está disponible en el mercado como ONCOVIN®, como una solución inyectable. La vincristina está indicada para el tratamiento de las leucemias agudas y también ha encontrado uso en los regímenes de tratamiento de los linfomas malignos de Hodgkin y no Hodgkin. La alopecia y los efectos neurológicos son los efectos secundarios más comunes de la vincristina y, en un menor grado, pueden producirse efectos de mielosupresión y mucositis gastrointestinal.
- 45 La vinorelbina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-C'-norvincalcoblastina [R-(R*,R*)-2,3-dihidrobutanodioato (1:2)(sal)], disponible en el mercado como una solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un alcaloide semisintético de la vinca. La vinorelbina está indicada como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, tales como cisplatino, en el tratamiento de diversos tumores sólidos, en particular los cánceres de pulmón no microcítico, de mama avanzado y de próstata resistente a hormonas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la vinorelbina.
- 50 Los complejos de coordinación de platino son agentes contra el cáncer no específicos de fase que interactúan con el ADN. Los complejos de platino entran en las células tumorales, experimentan acuación y forman entrecruzamientos intra e intercadenas con el ADN, provocando efectos biológicos adversos para el tumor. Los ejemplos de complejos de coordinación de platino incluyen, pero sin limitación, oxaliplatino, cisplatino y carboplatino. El cisplatino, cis-
- 55
- 60
- 65

diaminadcloroplatino, está disponibles en el mercado como PLATINOL®, como una solución inyectable. El cisplatino está indicado principalmente en el tratamiento del cáncer testicular y ovárico metastásico, y el cáncer de vejiga avanzado. El carboplatino, platino, diamina [1,1-ciclobutano-dicarboxilato(2-)-O,O'], está disponible en el mercado como PARAPLATIN®, como una solución inyectable. El carboplatino está indicado principalmente en el tratamiento de primera y segunda línea del carcinoma ovárico avanzado.

Los agentes alquilantes son agentes específicos contra el cáncer no de fase y son fuertes electrófilos. Normalmente, los agentes alquilantes forman uniones covalentes mediante alquilación con el ADN, a través de radicales nucleófilos de las moléculas de ADN, tales como fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo y grupos imidazol. Tal alquilación altera las funciones del ácido nucleico, conduciendo a la muerte celular. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero sin limitación, mostazas nitrogenada tales como ciclofosfamida, melfalán y clorambucilo; sulfonatos de alquilo tales como busulfán; nitrosoureas tales como carmustina y triacenos tales como dacarbazina. La ciclofosfamida, 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina 2-óxido monohidrato, está disponible en el mercado como solución inyectable o comprimidos como CYTOXAN®. La ciclofosfamida está indicada como único agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple y leucemias. El melfalán, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, está disponible en el mercado como una solución inyectable o comprimidos como ALKERAN®. El melfalán está indicado para el tratamiento paliativo del mieloma múltiple y del carcinoma de ovario epitelial no resecable. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del melfalán. El clorambucilo, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico, está disponible en el mercado como los comprimidos LEUKERAN®. El clorambucilo está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia linfática crónica y los linfomas malignos tales como linfosarcoma, linfoma folicular gigante y enfermedad de Hodgkin. El busulfán, 1,4-butanodiol dimetansulfonato, está disponible en el mercado como los COMPRIMIDOS MYLERAN®. El busulfán está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia mielógena crónica. La carmustina, 1,3-[bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, está disponible en el mercado como viales individuales de material liofilizado como BiCNU®. La carmustina está indicada para el tratamiento paliativo como un único agente o en combinación con otros agentes para tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin. La dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, está disponible en el mercado como viales individuales de material como DTIC-Dome®. La dicarbazina está indicada para el tratamiento del melanoma maligno metastásico y, en combinación con otros agentes, para el tratamiento de segunda línea de la enfermedad de Hodgkin.

Los antineoplásicos antibióticos son agentes no específicos de fase que se unen o intercalan con el ADN. Normalmente, tal acción da como resultado complejos de ADN estables o la ruptura de las cadenas, lo que normalmente altera la función de los ácidos nucleicos, conduciendo a la muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antibióticos incluyen, pero sin limitación, actinomicinas tales como dactinomicina, antrociocinas tales como daunorrubicina y doxorubicina; y bleomicinas. La dactinomicina, también conocida como Actinomicina D, está disponible en el mercado en forma inyectable como COSMEGEN®. La dactinomicina está indicada para el tratamiento del tumor de Wilm y el rhabdomyosarcoma. La daunorrubicina, (8S-cis)-8-acetil-10-clorhidrato de [(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixohexonopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8, 11-trihidroxi-1-metoxi-5, 12 naftacendiona, disponible en el mercado como una forma inyectable liposomal como DAUNOXOME® o como una inyectable como CERUBIDINE®. La doxorubicina está indicada para la inducción de la remisión en el tratamiento de la leucemia no linfocítica aguda y el sarcoma de Kaposi asociado con el VIH avanzado. La doxorubicina, clorhidrato de (8S, 10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicoliloil, 7,8,9,10-tetrahidro-6, 8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacendiona, está disponible en el mercado en forma inyectable como RUBEX® o ADRIAMYCIN RDF®. La doxorubicina está indicada principalmente para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mieloblástica aguda, pero también es un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas. La bleomicina, es una mezcla de antibióticos glucopeptídicos citotóxicos aislados de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está disponible en el mercado como BLENOXAN E®. La bleomicina está indicada como tratamiento paliativo, como agente único o en combinación con otros agentes, de carcinoma de células escamosas, linfomas y carcinomas testiculares.

Los inhibidores de la topoisomerasa II incluyen, pero sin limitación, epipodofilotoxinas. Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos específicos de fase obtenidos de la mandrágora. Normalmente, las epipodofilotoxinas afectan a las células en las fases S y G₂ del ciclo celular mediante la formación de un complejo ternario con la topoisomerasa II y el ADN, provocando rupturas de las cadenas de ADN. Las rupturas de las cadenas se acumulan y lo siguiente es la muerte celular. Los ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero sin limitación, etopósido y tenipósido. El etopósido, 4'-demetil-epipodofilotoxina 9[4,6-O-(R)-etiliden- β -D-glucopiranosido], está disponible en el mercado como una solución inyectable o cápsulas como VePESID®, y se conoce habitualmente como VP-16. El etopósido está indicado como único agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de los cánceres testiculares y de pulmón no microcítico. El tenipósido, 4'-demetil-epipodofilotoxina 9[4,6-O-(R)-teniliden- β -D-glucopiranosido], está disponible en el mercado como una solución inyectable como VUMON® y se conoce habitualmente como VM-26. El tenipósido está indicado como único agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda en niños.

Los agentes neoplásicos de antimetabolito son agentes antineoplásicos específicos de fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular, inhibiendo la síntesis de ADN o inhibiendo la síntesis de bases purínicas o

- pirimidínicas y, por lo tanto, limitando la síntesis de ADN. Por consiguiente, la fase S no avanza y sigue la muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos de antimetabolito incluyen, pero sin limitación, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mercaptopurina, tioguanina y gemcitabina. El 5-fluorouracilo, 5-fluoro-2,4-(1 H,3H) pirimidindiona, está disponible en el mercado como fluorouracilo. La administración de 5-fluorouracilo conduce a la inhibición de la síntesis de timidilato y también se incorpora tanto en el ARN como el ADN. Normalmente el resultado es la muerte celular. El 5-fluorouracilo está indicado como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de los carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. Otros análogos de fluoropirimidina incluyen 5-fluoro desoxiuridina (floxuridina) y 5-fluorodesoxiuridina monofosfato.
- La citarabina, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosil-2 (IH)-pirimidinona, está disponible en el mercado como CYTOSAR-U® y se lo conoce comúnmente como Ara-C. Se cree que la citarabina presenta especificidad de fase celular en la fase S, inhibiendo la elongación de la cadena de ADN mediante la incorporación terminal de citarabina en la cadena de ADN que se está sintetizando. La citarabina está indicada como único agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. Otros análogos de citidina incluyen 5-azacitidina y 2',2'-difluorodesoxicitidina (gemcitabina). La mercaptopurina, 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona monohidrato, está disponibles en el mercado como PURINETHOL®. La mercaptopurina presenta especificidad de fase celular en la fase S inhibiendo la síntesis de ADN mediante un mecanismo aún no especificado. La mercaptopurina está indicada como único agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. Un análogo de la mercaptopurina útil es la azatioprina. La tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponibles en el mercado como TABLOID®. La tioguanina presenta especificidad de fase celular en la fase S inhibiendo la síntesis de ADN mediante un mecanismo todavía no especificado. La tioguanina está indicada como único agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. Otros análogos de purina incluyen pentostatina, eritrohidroxinoniladenina, fosfato de fludarabina y cladribina. La gemcitabina, 2'-desoxi-2', 2'-difluorocitidina monohidrato (β-isómero), está disponible en el mercado como GEMZAR®. La gemcitabina presenta especificidad de fase celular en la fase S y por bloqueo de la progresión de las células a través del límite G1/S. La gemcitabina está indicada en combinación con cisplatino en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado y sola en el tratamiento del cáncer de páncreas localmente avanzado. El metotrexato, ácido N-[4[[[(2,4-diamino-6-pteridinil) metil]metilamino] benzoil]-L-glutámico, está disponible en el mercado como metotrexato de sodio. El metotrexato presenta efectos de fase celular, específicamente en la fase S, inhibiendo la síntesis de ADN, la reparación y/o la replicación, a través de la inhibición de la ácido dihidrofólico reductasa, que es necesaria para la síntesis de los nucleótidos purínicos y el timidilato. El metotrexato está indicado como único agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento del coriocarcinoma, la leucemia meníngea, el linfoma de no Hodgkin y carcinomas de mama, de cabeza, de cuello, ovario y vejiga.
- Las camptotecinas, incluyendo la camptotecina y los derivados de camptotecina, están disponibles o en desarrollo como inhibidores de la Topoisomerasa I. Se cree que la actividad citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibidora de la Topoisomerasa I. Los ejemplos de camptotecinas incluyen, pero sin limitación, irinotecán, topotecán y las diversas formas óptica de 7-(4-metilpiperazino-metilen)-10,11-etilendioxi-20-camptotecina, descritos a continuación. El irinotecán HCl, clorhidrato de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[[4-piperidinopiperidino] carbonilo]xi]-1 H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona, está disponible en el mercado como la solución inyectable CAMPTOSAR®. El irinotecán es un derivado de la camptotecina que se une, junto con su metabolito activo SN-38, al complejo topoisomerasa I-ADN. Se cree que la citotoxicidad se produce como resultado de rupturas irreparables de la doble cadena provocadas por la interacción con el complejo ternario topoisomerasa I: ADN: irinotecán o SN-38 con las enzimas de replicación. El irinotecán está indicado para el tratamiento del cáncer metastásico del colon o el recto. El topotecán HCl, monohidrato de (S)-10-[[dimetilamino]metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1 H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14-(4H,12H)-diona, está disponible en el mercado como la solución inyectable HYCAMTI N®. El topotecán es un derivado de la camptotecina que se une al complejo topoisomerasa I-ADN e impide el religamiento de las rupturas monocatenarias provocadas por la Topoisomerasa I en respuesta a la tensión torsional de la molécula de ADN. El topotecán está indicado para el tratamiento de segunda línea del carcinoma metastásico de ovario y el cáncer de pulmón microcítico.
- Las hormonas y los análogos hormonales son compuestos útiles para el tratamiento de cánceres en los que existe una relación entre la hormona (u hormonas) y el crecimiento, y/o la falta de crecimiento del cáncer. Los ejemplos de hormonas y de análogos hormonales útiles en el tratamiento del cáncer incluyen, pero sin limitación, los adrenocorticosteroides tales como la prednisona y la prednisolona, que son útiles en el tratamiento del linfoma maligno y la leucemia aguda en niños; la aminoglutetimida y otros inhibidores de la aromatasa, tales como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano, útiles en el tratamiento del carcinoma corticosuprarrenal y del carcinoma de mama dependiente de hormonas que contiene receptores de estrógenos; progestrinas tales como el acetato de megestrol, útiles en el tratamiento del cáncer de mama dependiente de hormonas y el carcinoma de endometrio; estrógenos, andrógenos y anti andrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona y 5α-reductasas, tales como finasterida y dutasterida, útiles en el tratamiento del carcinoma prostático y de la hipertrofia prostática benigna; antiestrógenos tales como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, así como moduladores de los receptores de estrógenos selectivos (los MSRE), tales como los descritos en las Patentes de Estados Unidos n.º 5.681.835, 5.877.219 y 6.207.716, útiles en el tratamiento del carcinoma de mama dependiente de hormonas y otros cánceres susceptibles; y la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y

análogos de la misma que estimulan la liberación de la hormona luteinizante (LH) y/o la hormona estimulante de folículos (FSH), para el tratamiento del carcinoma prostático, por ejemplo, los agonistas de LHRH y los antagonistas tales como el acetato de goserelina y luprolida.

5 Los inhibidores de las rutas de transducción de señales son los inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que suscita un cambio intracelular. Como se usa en el presente documento, este cambio es proliferación celular o diferenciación. Los inhibidores de la transducción de señales útiles en la presente invención incluyen inhibidores de las tirosina quinasas receptoras, las tirosina quinasas no receptoras, los bloqueantes del dominio SH2/SH3, las serina/treonina quinasas, las fosfatidil inositol-3 quinasas, la señalización de mio-inositol y los
10 oncogenes Ras.

Varias proteína tirosina quinasas catalizan la fosforilación de restos tirosil específicos en diversas proteínas implicadas en la regulación del crecimiento celular. Tales proteína tirosina quinasas pueden clasificarse en líneas generales como quinasas receptoras o no receptoras.

15 Las tirosina quinasas receptoras son proteínas transmembrana que tienen un dominio de unión a ligando extracelular, un dominio transmembrana y un dominio tirosina quinasa. Las tirosina quinasas receptoras están implicadas en la regulación del crecimiento celular y en general se denominan receptores de factores de crecimiento. Se ha demostrado que una activación inapropiada o descontrolada de muchas de estas quinasas, es decir, la actividad quinasa anómala del receptor de factores de crecimiento, por ejemplo mediante la expresión aumentada o la mutación, da como resultado el crecimiento celular descontrolado. Por consiguiente, la actividad anómala de tales quinasas se ha vinculado al crecimiento de tejidos malignos. Por consiguiente, los inhibidores de tales quinasas podrían proporcionar métodos de tratamiento para el cáncer. Los receptores de factores de crecimiento incluyen, por ejemplo, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr), el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFr), erbB2, erbB4, ret, el receptor de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFr), la tirosina quinasa con dominios de tipo inmunoglobulina y con homología con el factor de crecimiento epidérmico (TIE-2), el receptor del factor de crecimiento insulina-I (IGFI), factor estimulante de colonias de macrófagos (cfms), BTK, ckit, cmet, receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), receptores Trk (TrkA, TrkB y TrkC), receptores de efrina (eph) y el protooncogén RET. Están en desarrollo varios inhibidores de receptores de crecimiento e incluyen
20 antagonistas de ligandos, anticuerpos, inhibidores de tirosina quinasa y oligonucleótidos antisentido. Se describen receptores de factores de crecimiento y agentes que inhiben la función del receptor de factores de crecimiento, en, por ejemplo, Kath, John C, Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818; Shawver *et al.* DDT Vol 2, n.º 2, febrero de 1997; y Lofts, F. J. *et al.*, "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul y Kerr, David, CRC press 1994, Londres.
25
30
35

Las tirosina quinasas, que son quinasas no receptoras de factores de crecimiento y se denominan tirosina quinasas no receptoras. Las tirosina quinasas no receptoras útiles en la presente invención que son dianas o posibles dianas de fármacos contra el cáncer incluyen cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (quinasa de adhesión Focal), la tirosina quinasa de Brutons y Bcr-Abl. Tales quinasas no receptoras y agentes que inhiben la función de las tirosinas quinasas no receptoras se describen en Sinh, S. y Corey, S. J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5): 465 - 80; y Bolen, J. B., Brugge, J. S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404. Los bloqueantes de dominio SH2/SH3 son agentes que rompen la unión del dominio SH2 o SH3 en varias enzimas o de proteínas adaptadoras, que incluyen la subunidad p85 de PI3-K, la familia Src, las moléculas adaptadoras (Shc, Crk, Nek, Grb2) y Ras-GAP. Los dominios SH2/SH3 son dianas para fármacos contra el cáncer y se discuten en Smithgall, T. E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34(3) 125-32.
40
45

Los inhibidores de Serina/Treonina Quinasas, incluyendo los bloqueantes de la cascada de MAP quinasa que incluyen los bloqueantes de las Raf quinasas (rafk), la Quinasa Regulada por Mitógeno o por señales Extracelulares (las MEK) y las Quinasas Reguladas por señales Extracelulares (ERK); y los bloqueantes de los miembros de la familia de las Proteína quinasas C que incluyen bloqueantes de las PKC (alfa, beta, gamma, epsilon, mu, lambda, iota, zeta). La familia de las Ikb quinasa (IKKa, IKKb), las quinasas de la familia PKB, los miembros de la familia akt quinasa y las quinasas receptoras de TGF beta. Tales Serina/Treonina quinasas y los inhibidores de las mismas se describen en Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), Journal of Biochemistry. 126 (5) 799-803; Brodt, P, Samani, A. y Navab, R. (2000), Biochemical Pharmacology, 60. 1 101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) Cancer Surveys. 27:41-64; Philip, P.A. y Harris, A.L. (1995), Cancer Treatment and Research. 78: 3-27, Lackey, K. *et al.* Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (10), 2000, 223-226; patente de los Estados Unidos n.º 6.268.391; y Martinez-Iacaci, L., *et al.* Int. J. Cancer (2000), 88(1), 44-52.
50
55

Los inhibidores de los miembros de la familia de las Fosfatidil inositol-3 Quinasas que incluyen bloqueantes de PI3-quinasa, ATM, DNA-PK y Ku, también son útiles en la presente invención. Tales quinasas se discuten en Abraham, RT. (1996), Current Opinion in Immunology. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), Oncogene 17 (25) 3301-3308; Jackson, S. P. (1997), International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 29 (7):935-8; y Zhong, H. *et al.*, Cancer res, (2000) 60(6), 1541-1545.
60
65

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

5 Otro grupo de inhibidores de las rutas de transducción de señales son los inhibidores del oncogén Ras. Tales inhibidores incluyen inhibidores de la farnesiltransferasa, la geranil-geranil transferasa y las CAAX proteasas, así como oligonucleótidos antisentido, las ribozimas y la inmunoterapia. Se ha demostrado que tales inhibidores bloquean la activación de ras en células que contienen ras mutante de tipo silvestre actuando, de este modo, como
10 agentes antiproliferación. La inhibición del oncogén Ras se discute en Scharovsky, O. G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9 (2) 99 - 102; y *BioChim. Biophys. Acta*, (1989) 1423(3):19-30.

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

25 También pueden ser útiles los agentes antiangiogénicos, incluyendo los inhibidores de la angiogénesis no de quinasa receptora. Los agentes antiangiogénicos, tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo anti factor de crecimiento celular endotelial vascular bevacizumab [Avastin™] y los compuestos que trabajan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomida, los inhibidores de la función de la integrina $\alpha\beta_3$, la endostatina y la angiostatina).

30 También pueden ser útiles en combinación con los compuestos de fórmula (I) los agentes utilizados en los regímenes inmunoterapéuticos. Las estrategias de inmunoterapia incluyendo, por ejemplo, las estrategias *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como la transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocito-macrófago, las estrategias para disminuir la anergia de los linfocitos T, las estrategias que utilizan células inmunitarias
35 transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citocinas, las estrategias que utilizan líneas celulares tumorales transfectadas con citocinas y las estrategias que utilizan anticuerpos antidiotípicos.

Los agentes utilizados en los regímenes proapoptóticos (por ejemplo, oligonucleótidos antisentido de bcl-2) también pueden utilizarse en la combinación de la presente invención.

40 Los inhibidores de la señalización del ciclo celular inhiben moléculas implicadas en el control del ciclo celular. Una familia de proteína quinasa llamada quinasa dependientes de ciclina (las CDK) y su interacción con una familia de proteínas denominadas ciclinas, controla la progresión a través del ciclo celular eucariota. La activación coordinada y la inactivación de distintos complejos ciclina/CDK son necesarias para la progresión normal a través del ciclo celular.
45 Están en desarrollo varios inhibidores de la señalización del ciclo celular. Por ejemplo, se describen ejemplos de quinasa dependientes de ciclina, incluyendo CDK2, CDK4 y CDK6, y los inhibidores para las mismas, en, por ejemplo, Rosania *et al.*, *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10(2): 215-230.

50 Para el tratamiento o la profilaxis de trastornos pulmonares, anticolinérgicos de uso potencial en el tratamiento del asma, EPOC, bronquitis y similares, y por lo tanto útiles como agente terapéutico adicional, se incluyen antagonistas del receptor muscarínico (particularmente del subtipo M3) que han mostrado eficacia en el hombre para el control del tono colinérgico en la EPOC (Witek, 1999); (1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 1-{4-hidroxi-1-[3,3,3-tris-(4-fluorofenil)-propionil]-pirrolidin-2-carbonil}-pirrolidin-2-carboxílico; (lpratropio-N,N-dietilglicinato) de 3-[3-(2-dietilaminoacetoxi)-2-fenil-propionilo]-8-isopropil-8-metil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano; 1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il éster del
55 ácido 1-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Solifenacin); 1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il éster ácido 2-hidroximetil-4-metanosulfinil-2-fenilbutírico (Revatropato); 2-{1-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-pirrolidin-3-il}-2,2-difenil-acetamida (Darifenacina); 4-azepan-1-il-2,2-difenil-butiramida (Buzepida); 7-[3-(2-dietilaminoacetoxi)-2-fenil-propionilo]-9-etil-9-metil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano (Oxitropio-N,N-dietilglicinato); 7-[2-(2-dietilaminoacetoxi)-2,2-ditiofen-2-il-acetoxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano (Tiotropio-N,N-dietilglicinato);
60 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-metil-fenil éster del ácido dimetilamino-acético (Tolterodina-N,N-dimetilglicinato); 3-[4,4-bis-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1-metil-1-(2-oxo-2-piridin-2-il-etil)-pirrolidinio; 1-[1-(3-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-4,4-bis-(4-fluorofenil)-imidazolidin-2-ona; 1-ciclooctil-3-(3-metoxi-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il)-1-fenil-prop-2-in-1-ol; 3-[2-(2-dietilaminoacetoxi)-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi]-1-(3-fenoxi-propil)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano (Aclidinio-N,N-dietilglicinato); o 1-metil-1-(2-fenoxi-etil)-piperidin-4-il éster del ácido (2-dietilaminoacetoxi)-di-tiofen-2-il-acético; agonistas beta-2 usados para tratar la bronco-constricción en el asma, EPOC y bronquitis incluyen salmeterol y albuterol; moduladores de la transducción de señales anti-inflamatorias para
65

el asma.

Con respecto al asma, una afección pulmonar, los expertos en la materia aprecian que el asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que es el resultado de la infiltración de células proinflamatorias, en su mayoría eosinófilos y linfocitos T activados, en la mucosa y la submucosa bronquiales. La secreción de potentes mediadores químicos, incluyendo citocinas, por parte de estas células proinflamatorias, modifica la permeabilidad de la mucosa y la producción de mucosidad, y provoca la contracción del músculo liso. Todos estos factores conducen a una reactividad aumentada de las vías respiratorias frente a una amplia diversidad de estímulos irritantes (Kaliner, 1988). El direccionamiento a las rutas de transducción de señales es una estrategia atractiva para tratar enfermedades inflamatorias, dado que habitualmente las mismas rutas están implicadas en varios tipos celulares y regulan varios procesos inflamatorios coordinados, por lo tanto, los moduladores tienen la perspectiva de un amplio espectro de efectos beneficiosos. Múltiples señales inflamatorias activan varios receptores de superficie celular que activan un limitado número de rutas de transducción de señales, la mayoría de las cuales implican cascadas de quinasas. Estas quinasas, a su vez, pueden activar factores de transcripción que regulan múltiples genes inflamatorios. La aplicación de "moduladores antiinflamatorios de transducción de señal" (denominados en este texto como MAITS), como los inhibidores de la fosfodiesterasa (por ejemplo, específico para PDE-4, PDE-5 o PDE-7), inhibidores de factores de transcripción (por ejemplo, bloqueando NFκB a través de la inhibición de IKK) o los inhibidores de quinasas (por ejemplo, bloqueando P38 MAP, JNK, PI3K, EGFR o Syk), es una estrategia lógica para la interrupción de la inflamación dado que estas moléculas pequeñas se dirigen a un número limitado de rutas intracelulares comunes, rutas de transducción de señales que son puntos críticos para la intervención terapéutica antiinflamatoria (véase la revisión de P.J. Barnes, 2006).

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

Además, el asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias producida por la infiltración de células proinflamatorias, en su mayoría eosinófilos y linfocitos T activados (Poston, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 145 (4 Pt 1), 918-921, 1992; Walker, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 88 (6), 935-42, 1991) en la mucosa y la submucosa bronquiales. La secreción de potentes mediadores químicos, incluyendo citocinas, por parte de estas células proinflamatorias, modifica la permeabilidad de la mucosa y la producción de mucosidad, y provoca la contracción del músculo liso. Todos estos factores conducen a una reactividad aumentada de las vías respiratorias frente a una amplia diversidad de estímulos irritantes (Kaliner, "Bronchial asthma, Immunologic diseases" E. M. Samter, Boston, Little, Brown and Company: 117-118. 1988).

Los glucocorticoides, que se introdujeron por primera vez en una terapia para el asma en 1950 (Carrier, *Journal of Allergy*, 21, 282-287, 1950), siguen siendo la terapia más potente y consistentemente eficaz para esta enfermedad, aunque su mecanismo de acción aún no se entiende completamente (Morris, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 75 (1 Pt) 1-13, 1985). Desafortunadamente, las terapias con glucocorticoides orales se asocian con profundos efectos secundarios indeseables, tales como obesidad de predominio troncal, hipertensión, glaucoma, intolerancia a la glucosa, aceleración de la formación de cataratas, la pérdida de minerales en el hueso y efectos fisiológicos, todos los cuales limitan su uso como agentes terapéuticos de uso prolongado (Goodman y Gilman, 10ª edición, 2001). Una solución para los efectos secundarios sistémicos es suministrar fármacos esteroides directamente en sitio de la inflamación. Los corticosteroides inhalados (CSI) se han desarrollado para mitigar los graves efectos adversos de los esteroides orales. Aunque los CSI son muy eficaces en el control de la inflamación del asma, tampoco se suministran de forma precisa en el sitio óptimo de acción en los pulmones y producen efectos secundarios no deseados en la boca y la faringe (candidiasis, dolor de garganta, disfonía). También se utilizan combinaciones de broncodilatadores agonistas del adrenorreceptor β2 inhalados, tales como formoterol o salmeterol, con los CSI, para tratar tanto la broncoconstricción como la inflamación asociadas con el asma y la EPOC (Symbicort® y Advair®, respectivamente). Sin embargo, estas combinaciones tienen efectos secundarios tanto de los CSI como del agonista del adrenorreceptor β2, debido a la absorción sistémica (taquicardia, disritmias ventriculares, hipocalemias), principalmente debido a que ninguno de los agentes se suministra en los sitios óptimos de acción en los pulmones. En consideración de todos los problemas y desventajas relacionados con el perfil de efectos secundarios adversos de los CSI y los β2-agonistas, sería altamente ventajoso proporcionar un profármaco esteroide-β2-agonista común para enmascarar las propiedades farmacológicas tanto de los esteroides como del β2-agonista, hasta que tal profármaco alcance los pulmones, mitigando de este modo los efectos secundarios orofaríngeos del CSI y los efectos secundarios cardiovasculares de los β2-agonistas. En un aspecto, tal profármaco esteroide-β2-agonista

común se suministraría de forma eficaz al espacio endobronquial y se convertiría en fármacos activos mediante la acción de las enzimas pulmonares, entregando, de este modo, una cantidad terapéutica de ambos fármacos en el sitio de la inflamación y la broncoconstricción. Un agente antiinflamatorio para la terapia de combinación incluye dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, fluorometolona, acetato de fluorometolona, loteprednol, etabonato de loteprednol, hidrocortisona, prednisolona, fludrocortisonas, triamcinolona, acetona de triamcinolona, betametasona, dipropionato de betametasona, metilprednisolona, fluocinolona, acetona de fluocinolona, flunisolida, flucortin-21-butilato, flumetasona, pivalato de flumetasona, budesonida, propionato de halobetasol, furoato de mometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5
- 10 En otra realización más, la presente solicitud divulga composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente activo adicional, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En otra realización más, la presenta solicitud proporciona un agente farmacéutico de combinación con dos o más agentes terapéuticos en una forma farmacéutica unitaria. Por lo tanto, también es posible combinar cualquier compuesto de la invención con uno o más agentes activos en una forma farmacéutica unitaria.
- 15

La terapia de combinación puede administrarse como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra de forma secuencial, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones.

- 20 La coadministración de un compuesto de la invención con uno o más agentes activos se refiere generalmente a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención y uno o más agentes activos, de forma que las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de la invención y de uno o más agentes activos están presentes en el cuerpo del paciente.
- 25 La coadministración incluye la administración de dosificaciones unitarias de los compuestos de la invención antes o después de la administración de dosificaciones unitarias de uno o más agentes activos, por ejemplo, la administración de los compuestos de la invención al cabo de segundos, minutos u horas de la administración de uno o más de otros agentes activos. Por ejemplo, puede administrarse en primer lugar una dosis unitaria de un compuesto de la invención seguido, al cabo de segundos o minutos, de la administración de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes activos. Como alternativa, se puede administrar en primer lugar una dosis unitaria de uno o más de otros agentes activos, seguido de la administración al cabo de segundos o minutos de una dosis unitaria de un compuesto de la invención. En algunos casos, puede ser conveniente administrar en primer lugar una dosis unitaria de un compuesto de la invención seguido, después de un periodo de horas (por ejemplo, 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes activos. En otros casos, puede ser conveniente administrar en primer lugar una dosis unitaria de uno o más de otros agentes activos seguido, después de un periodo de horas (por ejemplo, 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención.
- 30
- 35

- 40 La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y "efecto sinérgico", es decir, el efecto conseguido cuando los principios activos se utilizan juntos es mayor que la suma de los efectos resultantes de utilizar los compuestos de forma separada. Se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los principios activos se: (1) coformulan y administran, o suministran, de manera simultánea en una formulación combinada; (2) dispensan de manera alternante o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante algún otro régimen. Cuando se administran en terapia alternante, puede conseguirse un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o suministran de forma secuencial, por ejemplo, en comprimidos, píldoras o cápsulas, o mediante inyecciones distintas en jeringas separadas. En general, durante la terapia alternante se administra de forma secuencial una dosificación eficaz de cada principio activo, es decir, en serie, mientras que en la terapia de combinación se administran juntas las dosificaciones eficaces de dos o más principios activos.
- 45

- 50 Como se usa en el presente documento, un "agonista" es una sustancia que estimula a su compañero de unión, normalmente un receptor. La estimulación se define en el contexto del ensayo particular, o puede ser evidente en la bibliografía a partir de una discusión en el presente documento, que haga una comparación con un factor o sustancia que se acepta como un "agonista" o un "antagonista" del compañero de unión particular en circunstancias sustancialmente similares, según aprecia un experto en la materia. La estimulación puede definirse con respecto a un aumento en un efecto particular o función, que se induce mediante la interacción del agonista o agonista parcial con un compañero de unión y puede incluir efectos alostéricos.
- 55

- 60 Como se usa en el presente documento, un "antagonista" es una sustancia que inhibe a su compañero de unión, normalmente un receptor. Inhibición se define en el contexto del ensayo particular, o puede ser obvia en la bibliografía a partir de una discusión en el presente documento, que haga una comparación con un factor o sustancia que se acepta como un "agonista" o un "antagonista" del logando particular en circunstancias sustancialmente similares, según aprecia un experto en la materia. La inhibición puede definirse con respecto a un aumento en un efecto particular o función que se induce por la interacción del antagonista con un compañero de unión y puede incluir efectos alostéricos.
- 65

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

Como se usa en el presente documento, "actividad intrínseca" o "eficacia" se refiere a alguna medida de la eficacia biológica del complejo de compañeros de unión. Con respecto a la farmacología del receptor, el contexto en el que la actividad intrínseca o eficacia debería definirse, dependerá del contexto del complejo de compañeros de unión (por ejemplo, receptor/ligando) y la consideración de una actividad importante para un resultado biológico particular. Por ejemplo, en algunas circunstancias, la actividad intrínseca puede variar dependiendo del sistema de segundos mensajeros particular implicado. Será obvio para un experto en la materia, cuando tales evaluaciones específicas de forma contextual son importantes y cómo podrían ser importantes en el contexto de la presente invención.

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

Como apreciarán los expertos en la materia, cuando se trata de una infección vírica tal como por el VHC, VHB o VIH, tal tratamiento puede caracterizarse en varios modos y medirse mediante varios criterios.

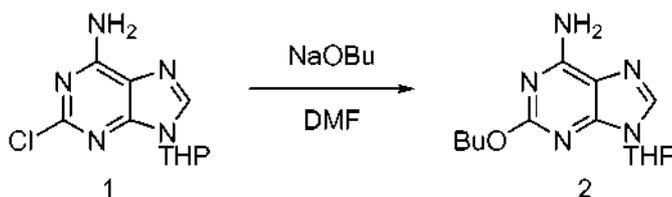
La inducción de una respuesta inmunitaria frente a una infección vírica puede evaluarse utilizando cualquier técnica que sea conocida para un experto en la materia, para la determinación de si una respuesta inmunitaria se ha producido. Los métodos de detección de una respuesta inmunitaria adecuados incluyen, entre otros, la detección de una disminución de la carga vírica o del antígeno en el suero de un sujeto, la detección de linfocitos T específicos de péptido secretores de interferón-gamma y la detección de niveles elevados de una o más enzimas hepáticas, tales como alanina transferasa (ALT) y aspartato transferasa (AST). En una realización, la detección de los linfocitos T específicos de péptido secretores de IFN-gamma se lleva a cabo utilizando un ensayo de ELISPOT. Otra realización incluye reducir la carga vírica asociada con la infección por VHB, incluyendo una reducción medida mediante análisis por PCR.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento del cáncer o tumores (incluyendo displasias, tal como displasia uterina). Estos incluyen cánceres hematológicos, carcinomas orales (por ejemplo del labio, lengua o faringe), de órganos digestivos (por ejemplo de esófago, estómago, intestino delgado, colon, intestino grueso o recto), de hígado y vías biliares, de páncreas, del sistema respiratorio, tal como de laringe o pulmón (microcítico y no microcítico), óseo, de tejido conectivo, cutáneo (por ejemplo, melanoma), de mama, de órganos reproductores (útero, cuello uterino, testículos, ovario o próstata), del tracto urinario (por ejemplo, vejiga o riñón), de cerebro y glándulas endocrinas tales como la tiroides. En resumen, los compuestos de la presente invención se emplean para tratar cualquier neoplasia, incluyendo no solo los cánceres hematológicos sino también tumores sólidos de todo tipo.

Los cánceres hematológicos se definen generalmente como trastornos proliferativos de las células sanguíneas y/o sus progenitores, en los que estas células proliferan de una manera descontrolada. Anatómicamente, los cánceres hematológicos se dividen en dos grupos principales: linfomas - masas malignas de células linfoides, principalmente, pero no exclusivamente, en los ganglios linfáticos, y leucemias - neoplasias derivadas normalmente de células linfoides o mieloides, y que afectan principalmente a la médula ósea y a la sangre periférica. Los linfomas pueden subdividirse en enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin (LNH). El último grupo comprende varias entidades distintas, que pueden distinguirse de forma clínica (por ejemplo, linfoma agresivo, linfoma de escasa malignidad), de forma histológica (por ejemplo, linfoma folicular, linfoma de células del manto) o a base del origen de la célula maligna (por ejemplo, linfocito B, linfocito T). Las leucemias y los cánceres relacionados incluyen la leucemia mielógena aguda (LMA), la leucemia mielógena crónica (LMC), la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y la leucemia linfocítica crónica (LLC). Otros cánceres hematológicos incluyen las discrasias de células plasmáticas, incluyendo el mieloma múltiple y los síndromes mielodisplásicos.

Ejemplos de síntesis

55



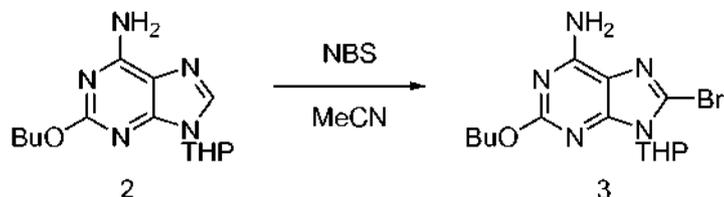
A una solución de la cloropurina **1** (2,54 g, 10,0 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió una solución de butóxido sódico (1 M en nBuOH, 20 ml, 20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de NH₄Cl (100 ml) y EtOAc (80 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se

60

extrajo con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera con salmuera (75 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se recogió en la siguiente etapa sin purificación adicional.

2: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 7,87 (s, 1H), 5,58-5,68 (m, 3H), 4,33 (t, 2H, *J* = 7 Hz), 4,15 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 1,5-2,1 (m, 10H), 0,97 (t, 3H, *J* = 7 Hz).

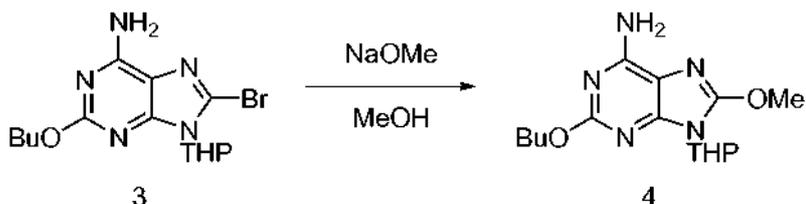
CLEM-IEN⁺: calc. para C₁₄H₂₂N₅O₂: 292,4 (M+H⁺); Encontrado: 292,2 (M+H).



10 A una solución de la alcoxi purina **2** (~2,9 g, 10,0 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se le añadió en porciones *N*-bromosuccinimida (2,6 g). La reacción se agitó a ta durante 2 h y después se vertió en una solución al 20 % de sulfato sódico (50 ml) y EtOAc (50 ml). Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (25 ml), después se secó, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/hexanos).

15 **3**: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 5,60 (m, 3H), 4,31 (m, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,47-1,80 (m, 8H), 0,98 (t, 3H, *J* = 7 Hz).

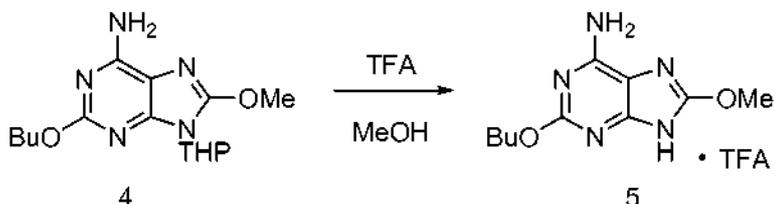
CLEM-IEN⁺: calc. para C₁₄H₂₁BrN₅O₂: 371,2 (M+H⁺); Encontrado: 370,0 [372,0] (M+H) - isótopos de bromo.



20 A una solución del bromuro **3** (1,85 g, 5,00 mmol) en MeOH (25 ml) se le añadió una solución de metóxido sódico (1 M en MeOH, 10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 6 h. La mezcla se concentró al vacío, después se añadió agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (25 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/hexanos).

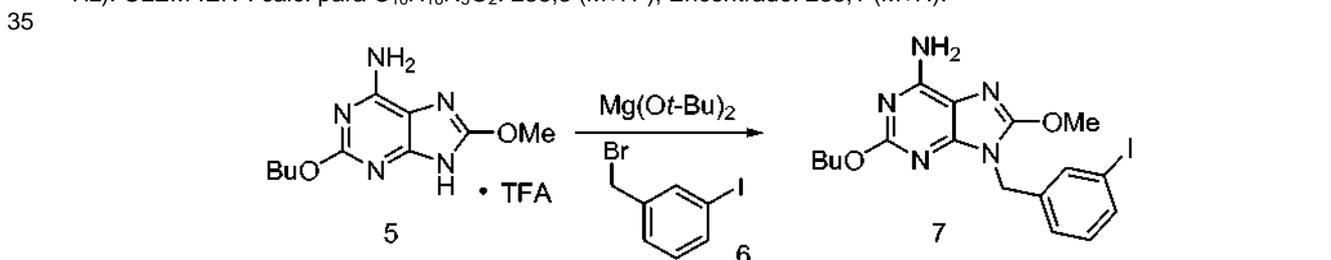
25 **4**: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 5,51 (m, 1H), 5,29 (s a, 2H), 4,29 (t, 2H, *J* = 7 Hz), 4,12 (m, 4H), 3,71 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,47-1,80 (m, 8H), 0,98 (t, 3H, *J* = 7 Hz).

CLEM-IEN⁺: calc. para C₁₅H₂₄N₅O₃: 322,4 (M+H⁺); Encontrado: 322,2 (M+H).



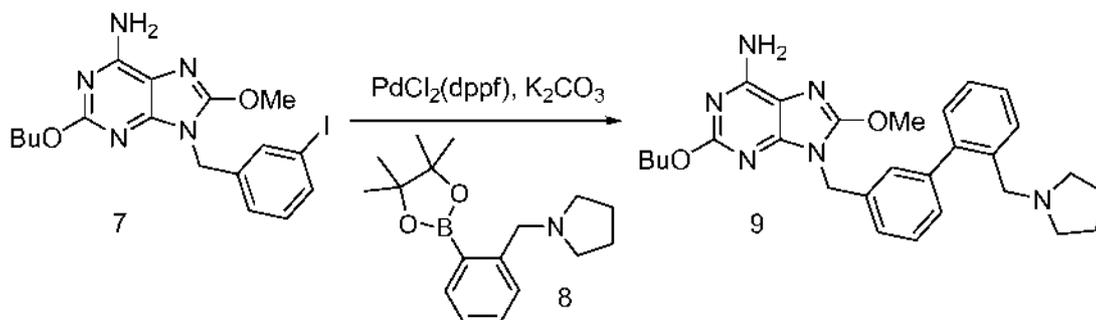
30 A una solución del imidato de metilo **4** (1,2 g) en MeOH (15 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 días y se concentró al vacío. El sólido se filtró y se lavó MeOH/EtOAc.

5: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 4,48 (t, 2H, *J* = 7 Hz), 4,14 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,98 (t, 3H, *J* = 7 Hz). CLEM-IEN⁺: calc. para C₁₀H₁₆N₅O₂: 238,3 (M+H⁺); Encontrado: 238,1 (M+H).



40 A una solución de la sal purina **5** (1,76 g, 5,00 mmol) en DMF (25 ml) se le añadieron Mg(OT-Bu)₂ (2,13 g, 12,5 mmol) y bromuro de 3-yodobencilo (**6**) (1,63 g, 5,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de NH₄Cl (50 ml) y EtOAc (50 ml). Las capas se separaron

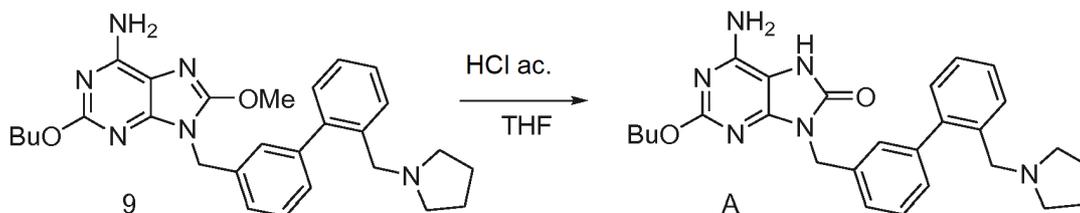
y la capa orgánica se lavó con salmuera (25 ml). La solución orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH_2Cl_2 y EtOAc que contenía MeOH al 2 %).



5

A una solución del haluro de arilo **7** (40 mg, 0,098 mmol) y 1-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2il)benzil)pirrolidina (**8**) (31 mg, 0,11 mmol) en tolueno (750 ml), etanol (375 ml) y agua (375 ml) se le añadió carbonato potásico (K_2CO_3) (41 mg, 0,29 mmol) y [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (2,1 mg, 0,0029 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (1 ml) y EtOAc (1 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$).

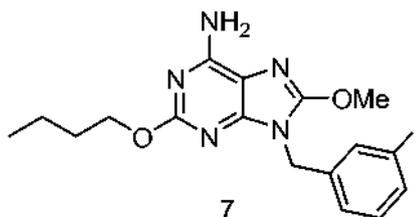
10



15

A una solución del imidato de metilo **9** (28 mg, 0,057 mmol) en THF (1 ml) se le añadió una solución 1 M de HCl (120 ml). La reacción se agitó a 55 °C durante 3 h. El THF se retiró al vacío. El aceite restante se diluyó con agua (~2 ml), se congeló y se dejó en un liofilizador durante una noche.

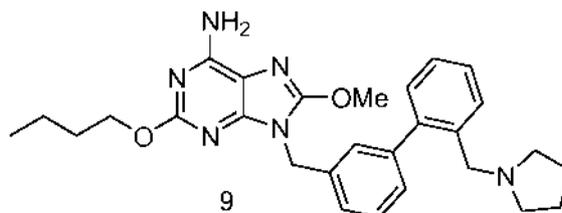
20



7: RMN ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 7,25-7,60 (m, 4H), 5,34 (s a, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,31 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 4,07 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,50 (m, 2 H), 0,98 (t, $J = 7$ Hz).

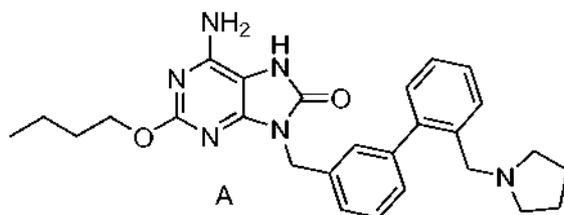
CLEM-IEN $^+$: calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{IN}_5\text{O}_2$: 454,3 (M+H $^+$); Encontrado: 454,0 (M+H).

25



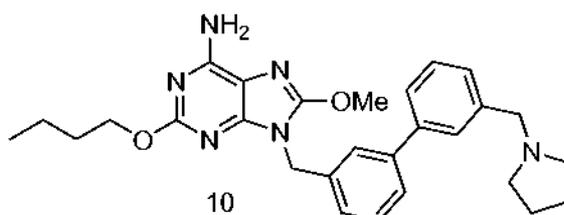
9: RMN ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 7,59 (d, 1 H, $J = 7$ Hz), 7,26-7,35 (m, 6H), 7,20 (d, 1 H, $J = 7$ Hz), 5,30 (s a, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,27 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 4,09 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 2,39 (s a, 4H), 1,69-1,77 (m, 6H), 1,45 (m, 2H), 0,94 (t, 3H, $J = 7$ Hz). CLEM-IEN $^+$: calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_2$: 487,6 (M+H $^+$); Encontrado: 487,1 (M+H).

30



A: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,77 (m a, 1H), 7,33-7,55 (m, 7H), 5,14 (s, 2H), 4,55 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,81 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 0,98 (t, 3H, J = 7 Hz).

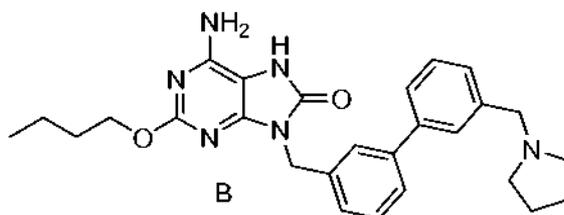
5 CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₇H₃₃N₆O₂: 473,6 (M+H⁺); Encontrado: 473,2 (M+H).



Sintetizado a partir del compuesto **7** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)pirrolidina.

10 **10:** RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 7,27-7,61 (m, 8H), 5,31 (s a, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,31 (t, 2H, J = 7 Hz), 4,10 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 2,55 (s a, 4H), 1,71-1,81 (m, 6H), 1,44 (m, 2H), 0,95 (t, 3H, J = 7 Hz).

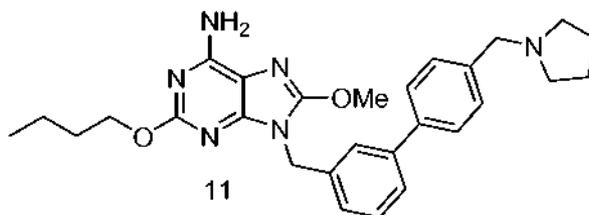
CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₈H₃₅N₆O₂: 487,6 (M+H⁺); Encontrado: 487,1 (M+H).



15 Sintetizado a partir del compuesto **10** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

B: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,89 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,42-7,67 (m, 6H), 5,11 (s, 2H), 4,50 (m, 4H), 3,52 (m a, 2H), 3,22 (m a, 2H), 2,19 (m a, 2H), 2,04 (m a, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,94 (t, 3H, J = 7 Hz).

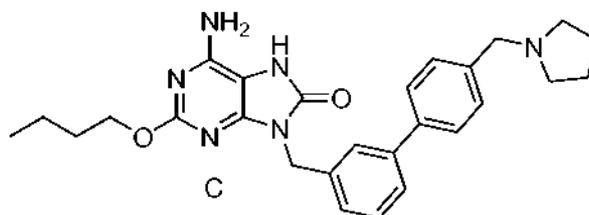
20 CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₇H₃₃N₆O₂: 473,6 (M+H⁺); Encontrado: 473,2 (M+H).



25 Sintetizado a partir del compuesto **7** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)pirrolidina.

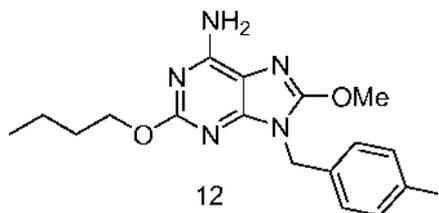
11: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 7,60 (s, 1H), 7,27-7,51 (m, 7H), 5,30 (s a, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,31 (t, 2H, J = 7 Hz), 4,10 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 2,55 (s a, 4H), 1,72-1,81 (m, 6H), 1,48 (m, 2H), 0,95 (t, 3H, J = 7 Hz).

CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₈H₃₅N₆O₂: 487,6 (M+H⁺); Encontrado: 487,1 (M+H).



30 Sintetizado a partir del compuesto **11** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

C: RMN ^1H : 300 MHz, (CD_3OD δ : 7,44-7,74 (m, 8H), 5,11 (s a, 2H), 4,52 (s a, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,54 (s a, 2H), 3,24 (s a, 2H), 2,21 (m a, 2H), 2,04 (m a, 2H), 1,77 (m a, 2H), 1,45 (m a, 2H), 0,95 (m a, 3H).
 CLEM-IEN $^+$: calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 473,6 (M+H $^+$); Encontrado: 473,2 (M+H).

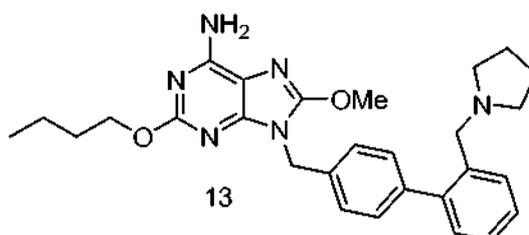


5

Sintetizado a partir del compuesto **5** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, usando bromuro de 4-yodobencilo.

12: RMN ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 7,64 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,07 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 5,34 (s a, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,31 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 4,09 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,97 (t, $J = 7$ Hz).
 CLEM-IEN $^+$: calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{IN}_5\text{O}_2$: 454,3 (M+H $^+$); Encontrado: 454,0 (M+H).

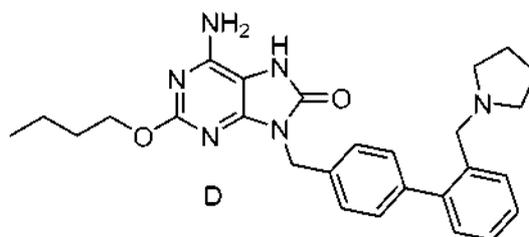
10



15 Sintetizado a partir del compuesto **12** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil)pirrolidina.

13: RMN ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 7,56 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,19-7,36 (m, 7H), 5,27 (s a, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,33 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 4,13 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 2,43 (m, 4H), 1,72-1,81 (m, 6H), 1,49 (m, 2H), 0,97 (t, 3H, $J = 7$ Hz).
 CLEM-IEN $^+$: calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_2$: 487,6 (M+H $^+$); Encontrado: 487,1 (M+H).

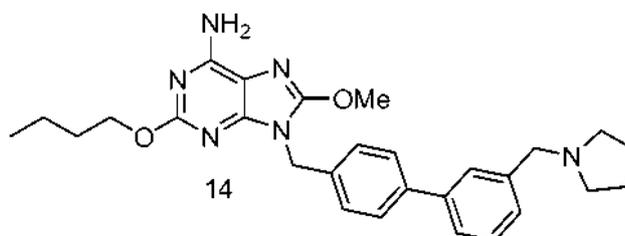
20



Sintetizado a partir del compuesto **13** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

D: RMN ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,77 (m, 1H), 7,50-7,59 (m, 4H), 7,32-7,7,49 (m, 3H), 5,14 (s, 2H), 4,59 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,39 (m a, 2H), 2,85 (m a, 2H), 1,81-1,91 (m, 6H), 1,51 (m, 2H), 1,00 (t, 3H, $J = 7$ Hz).
 CLEM-IEN $^+$: calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 473,6 (M+H $^+$); Encontrado: 473,2 (M+H).

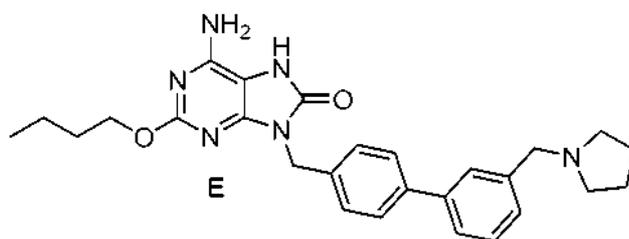
25



30 Sintetizado a partir del compuesto **12** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil)pirrolidina.

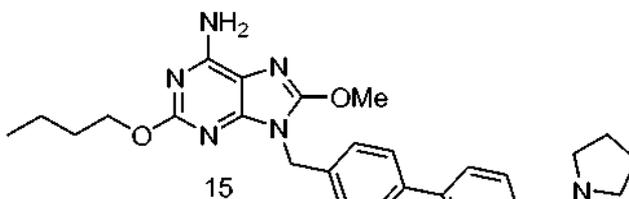
14: RMN ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 7,26-7,56 (m, 8H), 5,28 (s a, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,32 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 4,11 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 2,54 (s a, 4H), 1,74-1,83 (m, 6H), 1,51 (m, 2H), 0,97 (t, 3H, $J = 7$ Hz).
 CLEM-IEN $^+$: calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_2$: 487,6 (M+H $^+$); Encontrado: 487,1 (M+H).

35



Sintetizado a partir del compuesto **14** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

E: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,88 (s a, 1H), 7,70 (m a, 3H), 7,53 (m a, 4H), 5,09 (s, 2H), 4,55 (m a, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,53 (m a, 2H), 3,23 (m a, 2H), 2,19 (m a, 2H), 2,04 (m a, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,99 (t, 3H, J = 7 Hz). CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₇H₃₃N₆O₂: 473,6 (M+H⁺); Encontrado: 473,2 (M+H).

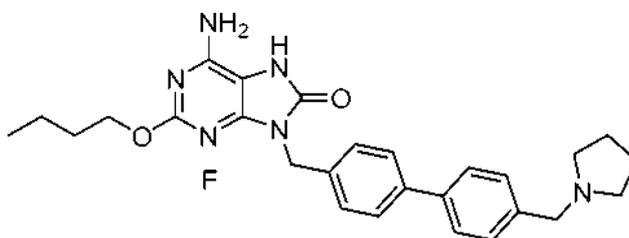


10 Sintetizado a partir del compuesto **12** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil)pirrolidina.

15: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 7,51 (m, 4H), 7,38 (m, 4H), 5,42 (s a, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,32 (t, 2H, J = 7 Hz), 4,10 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 2,54 (s a, 4H), 1,78 (m, 6H), 1,50 (m, 2H), 0,97 (t, 3H, J = 7 Hz).

CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₈H₃₅N₆O₂: 487,6 (M+H⁺); Encontrado: 487,1 (M+H).

15

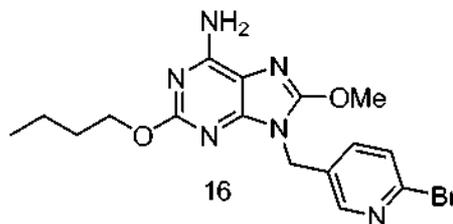


Sintetizado a partir del compuesto **15** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

F: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,44-7,80 (m, 8H), 5,10 (s a, 2H), 4,55 (m a, 2H), 4,42 (s a, 2H), 3,52 (m a, 2H), 3,23 (m a, 2H), 2,20 (m a, 2H), 2,04 (m a, 2H), 1,81 (m a, 2H), 1,50 (m a, 2H), 0,98 (m a, 3H).

CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₇H₃₃N₆O₂: 473,6 (M+H⁺); Encontrado: 473,2 (M+H).

20

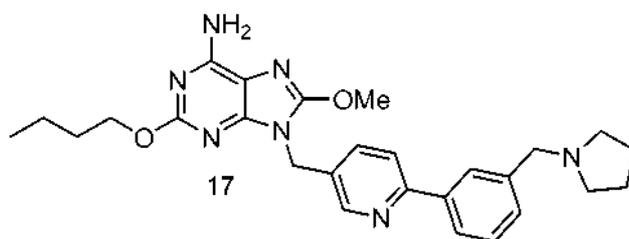


25 Sintetizado a partir del compuesto **5** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, usando 2-bromo-5-(bromometil)piridina.

16: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 8,44 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,58 (dd, 1H, J = 8, 2 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 8 Hz), 5,26 (s a, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,30 (t, 2H, J = 7 Hz), 4,11 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,98 (t, 3H, J = 7 Hz).

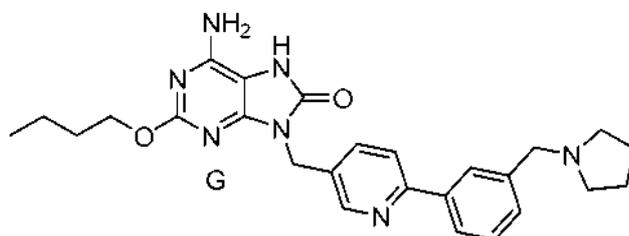
CLEM-IEN⁺: calc. para C₁₆H₂₀BrN₆O₂: 408,3 (M+H⁺); Encontrado: 407,0 [409,0] (M+H) - isótopos de bromo.

30

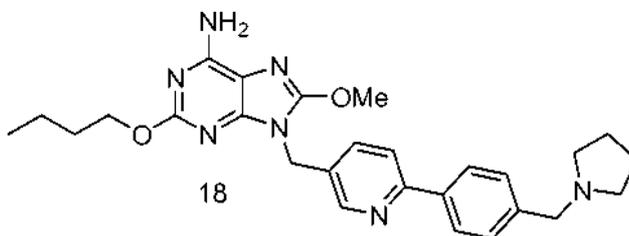


Sintetizado a partir del compuesto **16** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil)pirrolidina.

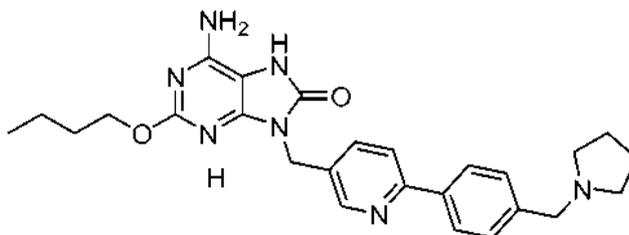
- 5 **17**: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 8,72 (s, 1H), 7,65-7,92 (m, 4H), 7,40 (m, 2H), 5,31 (s a, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,32 (t, 2H, *J* = 7 Hz), 4,11 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 2,55 (s a, 4H), 1,78 (m, 6H), 1,51 (m, 2H), 0,97 (t, 3H, *J* = 7 Hz).
CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₇H₃₄N₇O₂: 488,6 (M+H⁺); Encontrado: 488,2 (M+H).



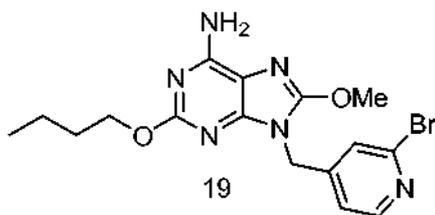
- 10 Sintetizado a partir del compuesto **17** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.
G: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 9,03 (s a, 1H), 8,74 (s a, 1H), 8,53 (s a, 1H), 8,36 (s a, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,92 (m a, 1H), 7,79 (m a, 1H), 5,37 (s a, 2H), 4,59 (m a, 4H), 3,57 (m a, 2H), 3,20 (m a, 2H), 2,22 (m a, 2H), 2,05 (m a, 2H), 1,84 (m a, 2H), 1,53 (m a, 2H), 1,00 (m a, 3H).
15 CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₆H₃₂N₇O₂: 474,6 (M+H⁺); Encontrado: 474,2 (M+H).



- 20 Sintetizado a partir del compuesto **16** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil)pirrolidina.
18: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 8,71 (s, 1H), 7,89 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7,74 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7,65 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7,42 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 5,41 (s a, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,31 (t, 2H, *J* = 7 Hz), 4,10 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 2,55 (s a, 4H), 1,77 (m, 6H), 1,50 (m, 2H), 0,97 (t, 3H, *J* = 7 Hz).
25 CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₇H₃₄N₇O₂: 488,6 (M+H⁺); Encontrado: 488,2 (M+H).

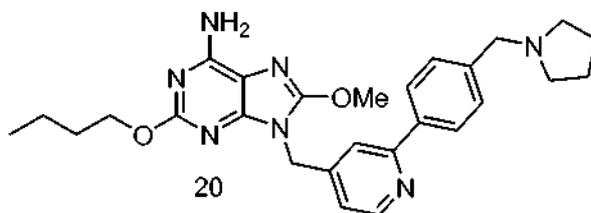


- 30 Sintetizado a partir del compuesto **18** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.
H: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 8,98 (s a, 1H), 8,61 (s a, 1H), 8,36 (s a, 1H), 8,11 (s a, 2H), 7,88 (s a, 2H), 5,33 (s a, 2H), 4,55 (m a, 4H), 3,56 (m a, 2H), 3,27 (m a, 2H), 2,22 (m a, 2H), 2,05 (m a, 2H), 1,83 (m a, 2H), 1,52 (m a, 2H), 1,00 (m a, 3H).
CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₆H₃₂N₇O₂: 474,6 (M+H⁺); Encontrado: 474,2 (M+H).



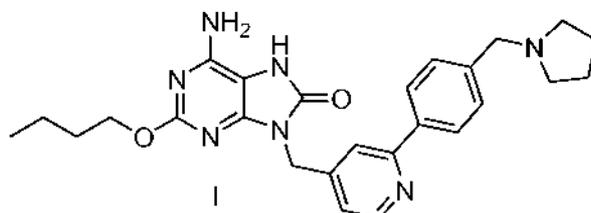
Sintetizado a partir del compuesto **5** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, usando 2-bromo-4-(bromometil)piridina.

- 5 **19**: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 8,31 (d, 1H, J = 5 Hz), 7,38 (s, 1H), 7,13 (d, 1H, J = 5 Hz), 5,39 (s a, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,29 (t, 2H, J = 7 Hz), 4,11 (s, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,96 (t, 3H, J = 7 Hz).
CLEM-IEN⁺: calc. para C₁₆H₂₀BrN₆O₂: 408,3 (M+H⁺); Encontrado: 407,0 [409,0] (M+H) - isótopos de bromo.



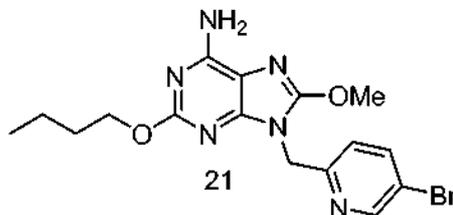
- 10 Sintetizado a partir del compuesto **19** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil)pirrolidina.

- 15 **20**: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 8,60 (d, 1 H, J = 5 Hz), 7,88 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,62 (s, 1 H), 7,43 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,09 (d, 1 H, J = 5 Hz), 5,36 (s a, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,28 (t, 2H, J = 7 Hz), 4,09 (t, 3H), 3,69 (s, 2H), 2,56 (s a, 4H), 1,74 (m, 6H), 1,49 (m, 2H), 0,94 (t, 3H, J = 7 Hz).
CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₇H₃₄N₇O₂: 488,6 (M+H⁺); Encontrado: 488,2 (M+H).



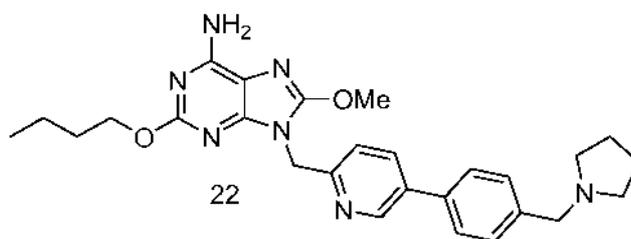
- 20 Sintetizado a partir del compuesto **20** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.
I: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 8,84 (s a, 1H), 8,40 (s a, 1H), 8,09 (s a, 2H), 7,90 (m a, 3H), 5,43 (s a, 2H), 4,56 (s a, 2H), 4,47 (m a, 2H), 3,56 (m a, 2H), 3,27 (m a, 2H), 2,22 (m a, 2H), 2,05 (m a, 2H), 1,76 (m a, 2H), 1,46 (m a, 2H), 0,95 (m a, 3H).
CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₆H₃₂N₇O₂: 474,6 (M+H⁺); Encontrado: 474,2 (M+H).

25



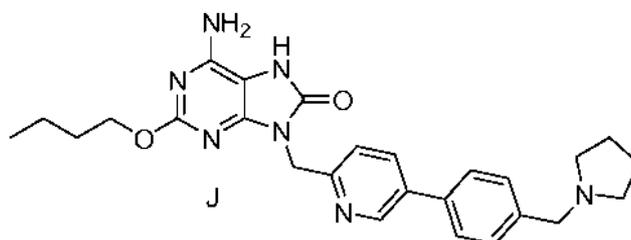
Sintetizado a partir del compuesto **5** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, usando 5-bromo-2-(bromometil)piridina.

- 30 **21**: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 8,61 (s, 1H), 7,73 (d, 1 H, J = 8 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 8 Hz), 5,32 (s a, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,25 (t, 2H, J = 7 Hz), 4,08 (s, 3H), 1,71 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 0,94 (t, 3H, J = 7 Hz).
CLEM-IEN⁺: calc. para C₁₆H₂₀BrN₆O₂: 408,3 (M+H⁺); Encontrado: 407,0 [409,0] (M+H) - isótopos de bromo.

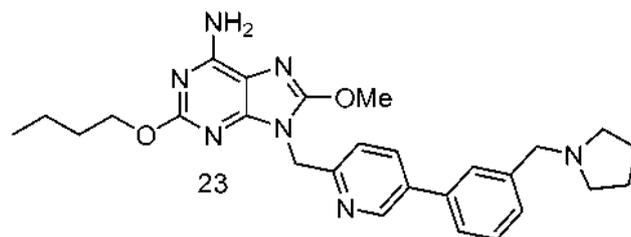


Sintetizado a partir del compuesto **21** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil)pirrolidina.

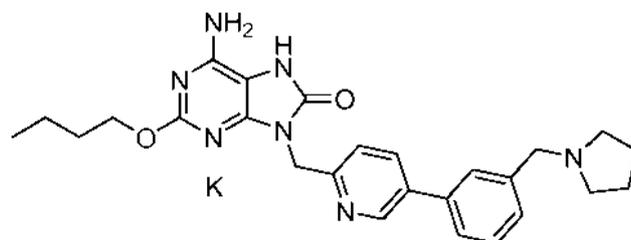
- 5 **22**: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 8,77 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7,48 (m, 4H), 7,12 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 4,26 (t, 2H, *J* = 7 Hz), 4,10 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 2,63 (m, 4H), 1,84 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 0,94 (t, 3H, *J* = 7 Hz). CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₇H₃₄N₇O₂: 488,6 (M+H⁺); Encontrado: 488,2 (M+H).



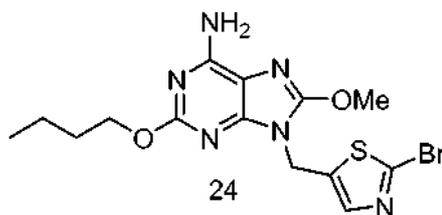
- 10 Sintetizado a partir del compuesto **22** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.
J: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 9,19 (s, 1H), 8,87 (s a, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,95 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7,80 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 5,52 (s, 2H), 4,50 (m, 4H), 3,55 (m a, 2H), 3,26 (m a, 2H), 2,21 (m a, 2H), 2,06 (m a, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 0,95 (t, 3H, *J* = 7 Hz).
 15 CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₆H₃₂N₇O₂: 474,6 (M+H⁺); Encontrado: 474,2 (M+H).



- 20 Sintetizado a partir del compuesto **21** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil)pirrolidina.
23: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 8,78 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,12 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 5,37 (s a, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,26 (t, 2H, *J* = 7 Hz), 4,09 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 2,56 (m a, 4H), 1,74 (m, 6H), 1,47 (m, 2H), 0,93 (t, 3H, *J* = 7 Hz).
 25 CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₇H₃₄N₇O₂: 488,6 (M+H⁺); Encontrado: 488,2 (M+H).



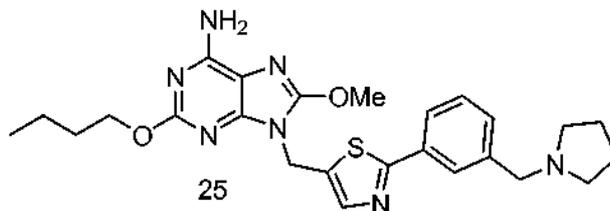
- Sintetizado a partir del compuesto **23** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.
K: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 9,31 (s, 1H), 9,02 (m, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,97 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 5,55 (s, 2H), 4,52 (m, 4H), 3,56 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 0,96 (t, 3H, *J* = 7 Hz).
 30 CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₆H₃₂N₇O₂: 474,6 (M+H⁺); Encontrado: 474,2 (M+H).



Sintetizado a partir del compuesto **5** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, usando 2-bromo-5-(bromometil)tiazol.

5 **24**: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 7,58 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,33 (t, 2H, *J* = 7 Hz), 4,14 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 0,99 (t, 3H, *J* = 7 Hz).

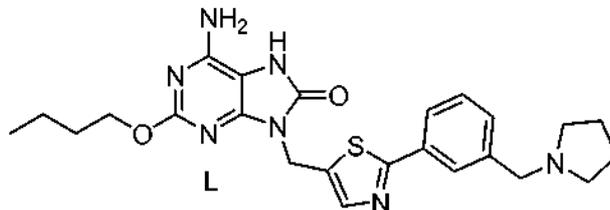
CLEM-IEN⁺: calc. para C₁₄H₁₈BrN₆O₂S: 414,3 (M+H⁺); Encontrado: 413,0 [415,0] (M+H) - isótopos de bromo.



10 Sintetizado a partir del compuesto **24** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)pirrolidina.

25: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 7,74-7,82 (m, 3H), 7,33-7,44 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,34 (t, 2H, *J* = 7 Hz), 4,15 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 2,54 (m, 4H), 1,79 (m, 6H), 1,54 (m, 2H), 0,99 (t, 3H, *J* = 7 Hz).

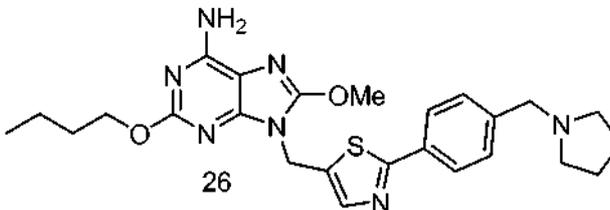
15 CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₅H₃₂N₇O₂S: 494,6 (M+H⁺); Encontrado: 494,1 (M+H).



Sintetizado a partir del compuesto **25** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

20 **L**: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 8,22 (s a, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,03 (m, 1 H), 7,77 (m, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 5,38 (s, 2H), 4,65 (m a, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,54 (m a, 2H), 3,25 (m a, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,01 (t, 3H, *J* = 7 Hz).

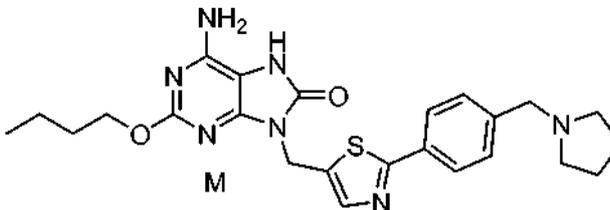
CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₄H₃₀N₇O₂S: 480,6 (M+H⁺); Encontrado: 480,1 (M+H).



25 Sintetizado a partir del compuesto **24** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)pirrolidina.

30 **26**: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 7,80 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 5,42 (s a, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,34 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,52 (m, 4H), 1,79 (m, 6H), 1,51 (m, 2H), 0,97 (m, 3H).

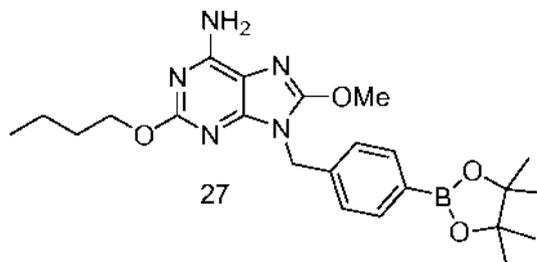
CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₅H₃₂N₇O₂S: 494,6 (M+H⁺); Encontrado: 494,1 (M+H).



Sintetizado a partir del compuesto **26** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

M: RMN ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 8,10 (s a, 1H), 8,03 (m a, 2H), 7,75 (m a, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,64 (m a, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,54 (m a, 2H), 3,23 (m a, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,02 (t, 3H, $J = 7$ Hz).
CLEM-IEN $^+$: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$: 480,6 (M+H $^+$); Encontrado: 480,2 (M+H).

5



Sintetizado a partir del compuesto **5** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, usando 2-(4-(bromometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

10 **27**: RMN ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 7,74 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,30 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 5,28 (s a, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,30 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 4,08 (s, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,33 (s, 12H), 1,00 (t, 3H, $J = 7$ Hz).
CLEM-IEN $^+$: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{BN}_5\text{O}_4$: 454,3 (M+H $^+$); Encontrado: 454,1 (M+H).



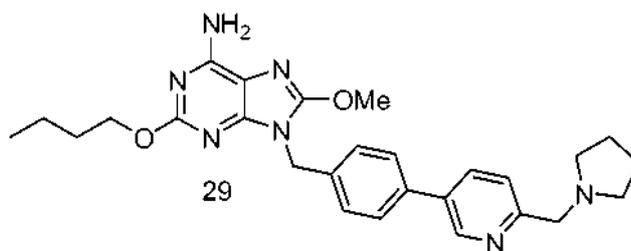
15

A una solución de 5-bromopicolinaldehído (558 mg, 3,00 mmol) en MeOH (8 ml) se le añadieron ácido acético (400 μl), pirrolidina (273 μl , 3,30 mmol), y triacetoxiborohidruro sódico (634 mg, 3,00 mmol). Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de NH_4Cl (15 ml) y EtOAc (15 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 510 mg del **28**.

20

28: RMN ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 8,61 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,32 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 3,74 (s, 2H), 2,57 (m, 4H), 1,81 (m, 4H).

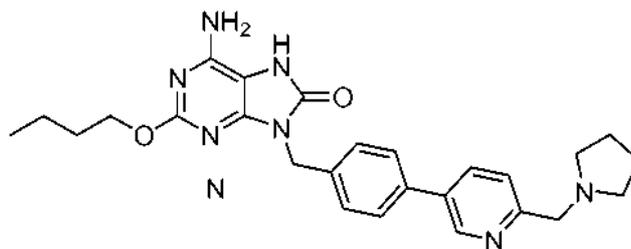
CLEM-IEN $^+$: calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{BrN}_2$: 242,1 (M+H $^+$); Encontrado: 241,1 [243,1] (M+H) - isótopos de bromo.



25

Sintetizado a partir del compuesto **27** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando **28**.

29: RMN ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 8,75 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,42-7,53 (m, 5H), 5,20 (s a, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,32 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 4,11 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,75-1,85 (m, 6H), 1,51 (m, 2H), 0,97 (t, 3H, $J = 7$ Hz).
30 CLEM-IEN $^+$: calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_2$: 488,6 (M+H $^+$); Encontrado: 488,1 (M+H).

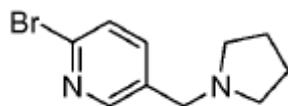


35

Sintetizado a partir del compuesto **29** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

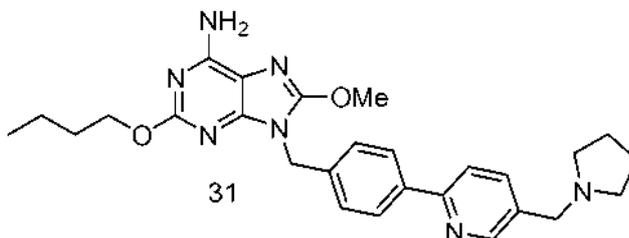
N: RMN ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 9,14 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8,08 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,81 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,62 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 5,15 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,56 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 3,73 (m a, 2H), 3,22 (m a, 2H), 2,18 (m a, 4H), 1,82 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,98 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₆H₃₂N₇O₂: 474,6 (M+H⁺); Encontrado: 474,2 (M+H).



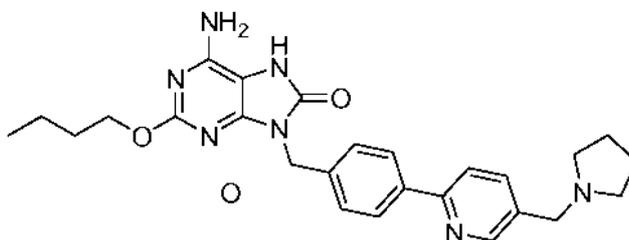
30

- 5 Sintetizado a partir de 6-bromonicotinaldehído de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **28**.
30: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃): δ: 8,30 (s, 1H), 7,58 (d, 1 H, J = 8 Hz), 7,44 (d, 1 H, J = 8 Hz), 3,59 (s, 2H), 2,51 (m, 4H), 1,80 (m, 4H).
 CLEM-IEN⁺: calc. para C₁₀H₁₄BrN₂: 242,1 (M+H⁺); Encontrado: 241,1 [243,1] (M+H) - isótopos de bromo.

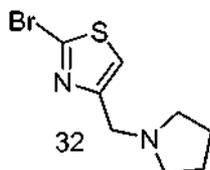


31

- 10 Sintetizado a partir del compuesto **27** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando **30**.
31: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃): δ: 8,60 (s, 1 H), 7,92 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,81 (d a, 1 H J = 8 Hz), 7,66 (d, 1 H, J = 8 Hz), 7,42 (d, 2H, J = 8 Hz), 5,15 (s a, 4H), 4,32 (t, 2H, J = 7 Hz), 4,09 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 2,61 (m, 4H), 1,73-1,84 (m, 6H), 1,50 (m, 2H), 0,97 (t, 3H, J = 7 Hz).
 15 CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₇H₃₄N₇O₂: 488,6 (M+H⁺); Encontrado: 488,2 (M+H).

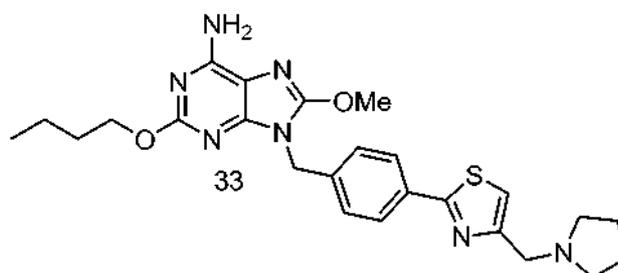


- 20 Sintetizado a partir del compuesto **31** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.
O: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD δ: 9,20 (s, 1H), 8,94 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,50 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,04 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,74 (d, 2H, J = 8 Hz), 5,21 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,55 (t, 2H, J = 7 Hz), 3,68 (m a, 2H), 3,31 (m a, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 0,99 (t, 3H, J = 7 Hz).
 25 CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₆H₃₂N₇O₂: 474,6 (M+H⁺); Encontrado: 474,1 (M+H).



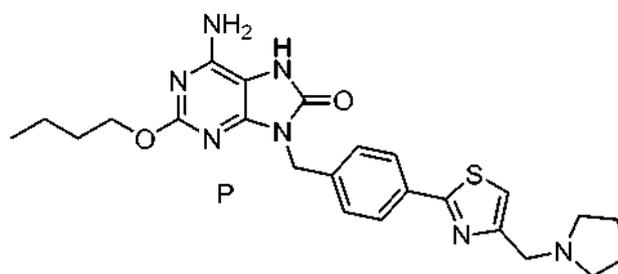
32

- Sintetizado a partir de 2-bromotiazol-4-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **28**.
32: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃): δ: 7,11 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,60 (m, 4H), 1,80 (m, 4H).
 30 CLEM-IEN⁺: calc. para C₈H₁₂BrN₂S: 248,2 (M+H⁺); Encontrado: 247,0 [249,0] (M+H) - isótopos de bromo.

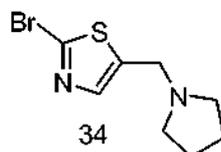


Sintetizado a partir del compuesto **27** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando **32**.

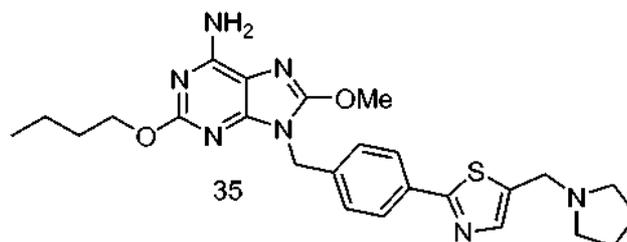
33: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 7,88 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,37 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,16 (d, 1 H), 5,25 (s a, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,30 (t, 2H, J = 7 Hz), 4,08 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 2,67 (m, 4H), 1,75-1,82 (m, 6H), 1,50 (m, 2H), 0,97 (t, 3H, J = 7 Hz). CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₅H₃₂N₇O₂S: 494,6 (M+H⁺); Encontrado: 494,1 (M+H).



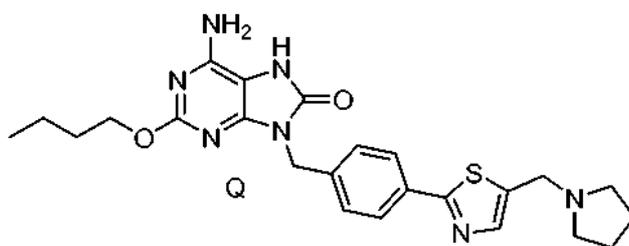
10 Sintetizado a partir del compuesto **33** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.
P: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 8,01 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,82 (s, 1H), 7,54 (d, 2H, J = 8 Hz), 5,11 (s, 2H), 4,54 (m, 4H), 3,64 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,19 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 0,97 (t, 3H, J = 7 Hz). CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₄H₃₀N₇O₂S: 480,6 (M+H⁺); Encontrado: 480,1 (M+H).



15 Sintetizado a partir de 2-bromotiazol-5-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **28**.
34: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 7,38 (s, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,56 (m, 4H), 1,80 (m, 4H).
 CLEM-IEN⁺: calc. para C₈H₁₂BrN₂S: 248,2 (M+H⁺); Encontrado: 247,0 [249,0] (M+H) - isótopos de bromo.



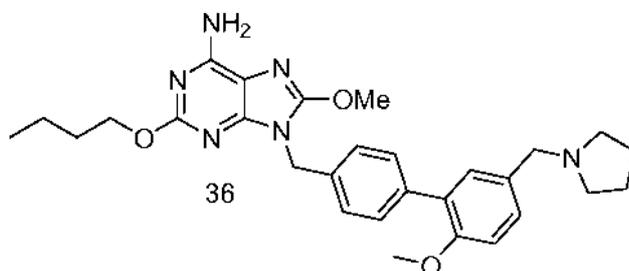
25 Sintetizado a partir del compuesto **27** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando **34**.
35: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 7,85 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,63 (s, 1H), 7,37 (d, 2H, J = 8 Hz), 5,20 (s a, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,30 (t, 2H, J = 7 Hz), 4,09 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 2,60 (m, 4H), 1,75-1,81 (m, 6H), 1,50 (m, 2H), 0,96 (t, 3H, J = 7 Hz).
 CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₅H₃₂N₇O₂S: 494,6 (M+H⁺); Encontrado: 494,1 (M+H).



Sintetizado a partir del compuesto **35** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

Q: RMN ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 8,15 (s a, 1H), 7,98 (m a, 2H), 7,58 (m a, 2H), 5,12 (s a, 2H), 4,80 (s a, 2H), 4,54 (m a, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,98 (t a, 3H, $J = 7$ Hz).

CLEM-IEN $^+$: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$: 480,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 480,2 ($\text{M}+\text{H}$).



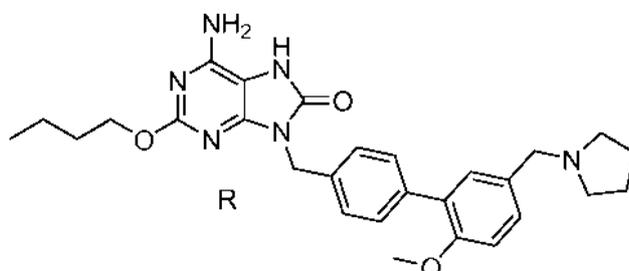
10

Sintetizado a partir del compuesto **27** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(3-bromo-4-metoxibencil)pirrolidina.

36: RMN ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 7,47 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,37 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,26 (m, 3H), 6,85 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 5,29 (s a, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,32 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 4,10 (s, 3H), 3,79 (s, 5H), 3,59 (s, 3H), 2,53 (m, 4H), 1,79 (m, 6H), 1,51 (m, 2H), 0,97 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

15

CLEM-IEN $^+$: calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_3$: 517,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 517,2 ($\text{M}+\text{H}$).

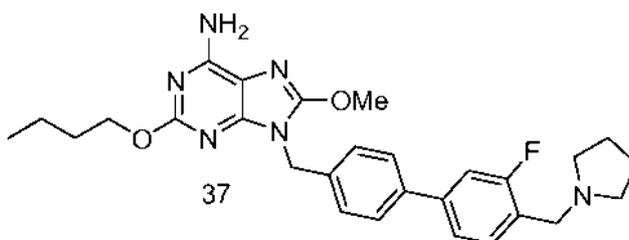


20

Sintetizado a partir del compuesto **36** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

R: RMN ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,49 (m, 5H), 7,00 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 5,09 (s, 2H), 4,57 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,97 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

CLEM-IEN $^+$: calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_3$: 503,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 503,1 ($\text{M}+\text{H}$).



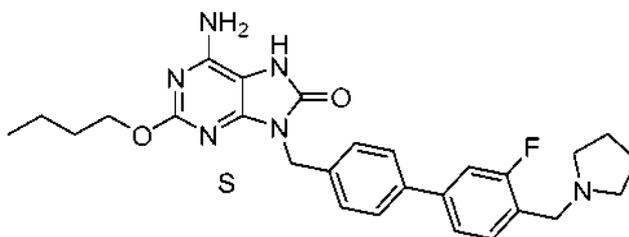
25

Sintetizado a partir del compuesto **27** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(4-bromo-2-fluorobencil)pirrolidina.

37: RMN ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 7,20-7,51 (m, 7H), 5,30 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,31 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 4,10 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 2,59 (m, 4H), 1,78 (m, 6H), 1,50 (m, 2H), 0,97 (t, 2H, $J = 7$ Hz).

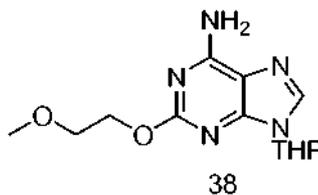
30

CLEM-IEN $^+$: calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{FN}_6\text{O}_2$: 505,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 505,1 ($\text{M}+\text{H}$).

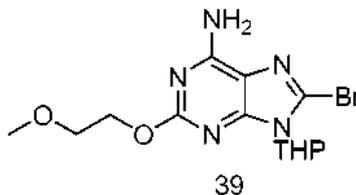


Sintetizado a partir del compuesto **37** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

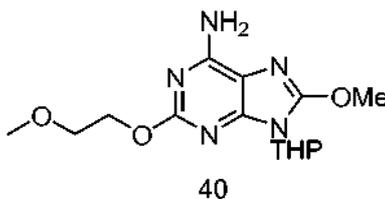
- 5 **S**: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,46-7,73 (m, 7H), 5,10 (s a, 2H), 4,52 (m a, 4H), 3,59 (m a, 2H), 3,28 (m a, 2H), 2,21 (m a, 2H), 2,08 (m a, 2H), 1,80 (m a, 2H), 1,50 (m a, 2H), 0,98 (m a, 3H).
CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₇H₃₂FN₆O₂: 491,6 (M+H⁺); Encontrado: 491,2 (M+H).



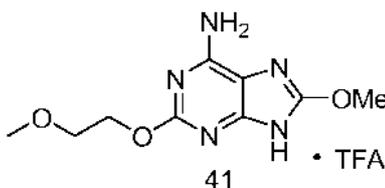
- 10 Sintetizado a partir del compuesto **1** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **2**.
38: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 7,88 (s, 1H), 5,62-5,65 (m, 2H), 4,51 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 4,14-4,17 (m, 1H), 3,77 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,44 (s, 3H), 1,66-2,11 (m, 6H).
CLEM-IEN⁺: calc. para C₁₃H₁₉N₅O₃: 294,3 (M+H⁺); Encontrado: 294,0 (M+H).



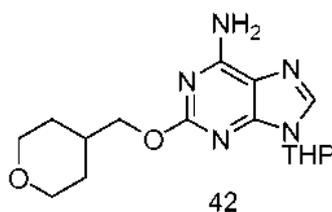
- 15 Sintetizado a partir del compuesto **38** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **3**.
39: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 5,78 (m a, 2H), 4,49 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 4,14-4,18 (m, 1H), 3,77 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,44 (s, 3H), 1,60-1,83 (m, 6H).
20 CLEM-IEN⁺: calc. para C₁₃H₁₈BrN₅O₃: 372,1 (M+H⁺); Encontrado: 371,8 (M+H).



- 25 Sintetizado a partir del compuesto **39** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **4**.
40: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 5,44-5,52 (m, 2H), 4,47 (m a, 2H), 4,10-4,15 (m, 4H), 3,66-3,77 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,56-1,76 (m, 6H).
30 CLEM-IEN⁺: calc. para C₁₄H₂₁N₅O₄: 324,1 (M+H⁺); Encontrado: 323,9 (M+H).

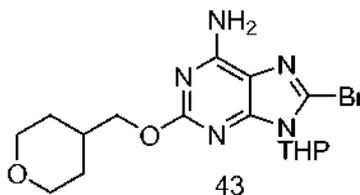


- 30 Sintetizado a partir del compuesto **40** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **5**.
41: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 4,66 (m a, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,79 (m a, 2H), 3,44 (s, 3H).
CLEM-IEN⁺: calc. para C₉H₁₃N₅O₃: 240,1 (M+H⁺); Encontrado: 240,0 (M+H).



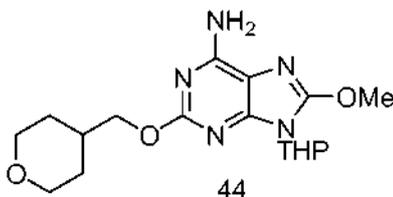
Sintetizado a partir del compuesto 1 de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 2.
 CLEM-IEN⁺: calc. para C₁₆H₂₄N₅O₃: 334,4 (M+H⁺); Encontrado: 334,1 (M+H).

5



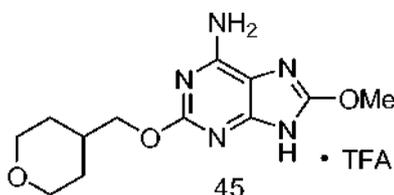
Sintetizado a partir del compuesto 42 de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 3.
 CLEM-IEN⁺: calc. para C₁₆H₂₃BrN₅O₃: 413,3 (M+H⁺); Encontrado: 412,1 (M+H).

10



Sintetizado a partir del compuesto 43 de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 4.
 CLEM-IEN⁺: calc. para C₁₇H₂₆N₅O₄: 364,4 (M+H⁺); Encontrado: 346,2 (M+H).

15

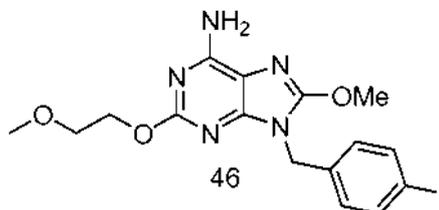


Sintetizado a partir del compuesto 44 de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 5.

45: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 4,33 (d, 2H, J = 6 Hz), 4,16 (s, 3H), 3,98 (m, 2H), 3,46 (t, 2H, J = 12 Hz), 2,11 (m, 1 H), 1,73 (m, 2H), 1,47 (m, 2H).

20

CLEM-IEN⁺: calc. para C₁₂H₁₈N₅O₃: 280,3 (M+H⁺); Encontrado: 280,1 (M+H).

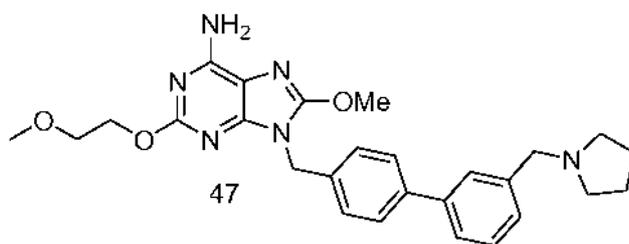


Sintetizado a partir del compuesto 40 de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 7, usando bromuro de 4-yodobencilo.

46: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 7,03-7,62 (m, 2H), 7,24-7,06 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,46 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,75 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H).

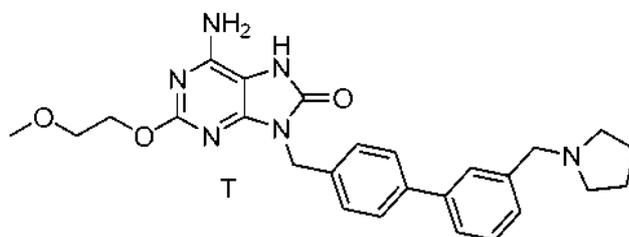
30

CLEM-IEN⁺: calc. para C₁₆H₁₈N₅O₃: 456,0 (M+H⁺); Encontrado: 456,0 (M+H).



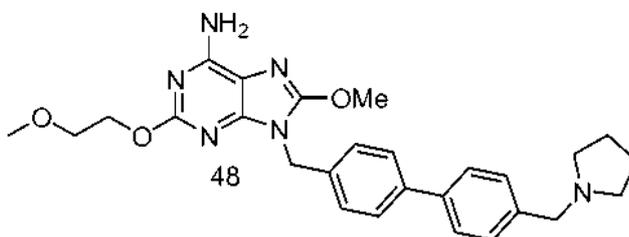
Sintetizado a partir del compuesto **46** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)pirrolidina.

5 **47**: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,77-7,43 (m, 8H), 5,23 (s, 2H), 4,59 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,76 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,52 (m a, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,24 (m a, 2H), 2,20 (m a, 2H), 2,02 (m a, 2H).
CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₇H₃₂N₆O₃: 489,6 (M+H⁺); Encontrado: 489,2 (M+H).



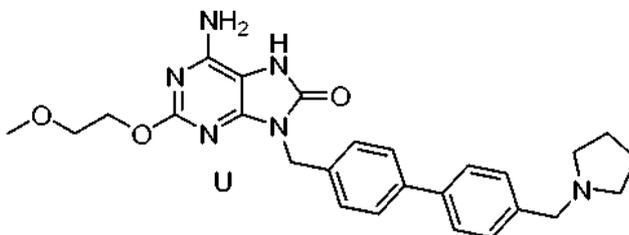
10 Sintetizado a partir del compuesto **47** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.
T RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,71-7,54 (m, 8H), 5,09 (s, 2H), 4,67 (m a, 2H), 4,46(s, 2H), 3,77 (m a, 2H), 3,53 (m a, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,24 (m a, 2H), 2,19 (m a, 2H), 2,04 (m a, 2H).
CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₆H₃₀N₆O₃: 475,6 (M+H⁺); Encontrado: 475,2 (M+H).

15



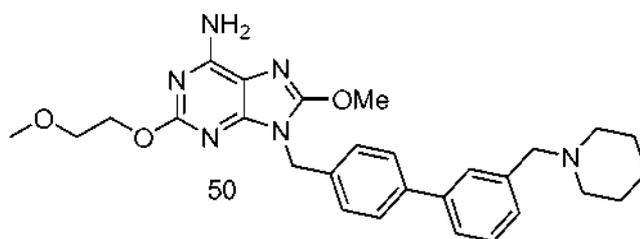
Sintetizado a partir del compuesto **46** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)pirrolidina.

20 **48**: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,75-7,43 (m, 8H), 5,23 (s, 2H), 4,59 (m a, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,76 (m a, 2H), 3,52 (m a, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,24 (m a, 2H), 2,20 (m a, 2H), 2,02 (m a, 2H).
CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₇H₃₂N₆O₃: 489,6 (M+H⁺); Encontrado: 489,2 (M+H).



25 Sintetizado a partir del compuesto **48** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.
U: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,73-7,51 (m, 8H), 5,10 (s, 2H), 4,64 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,76 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 3,53 (m a, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,24 (m a, 2H), 2,20 (m a, 2H), 2,04 (m a, 2H).
CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₆H₃₀N₆O₃: 475,6 (M+H⁺); Encontrado: 475,1 (M+H).

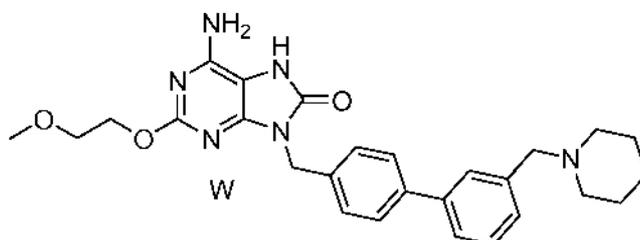
30



Sintetizado a partir del compuesto **46** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil)piperidina.

5 **50**: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,76-7,46 (m, 8H), 5,23 (s, 2H), 4,60 (s a, 2H), 4,35 (s a, 2H), 4,19 (s a, 3H), 3,77 (m a, 2H), 3,47 (m a, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,98 (m a, 2H), 1,72-1,92 (m, 6H).

CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₈H₃₄N₆O₃: 503,6 (M+H⁺); Encontrado: 503,2 (M+H⁺).



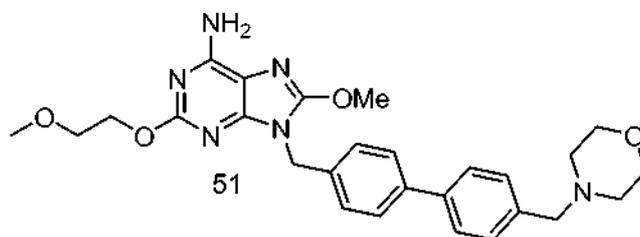
10

Sintetizado a partir del compuesto **50** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

W: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,85-7,50 (m, 8H), 5,10 (s, 2H), 4,66 (m a, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,76 (m a, 2H), 3,46-3,50 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,98-3,02 (m, 2H), 1,79-1,97 (m, 6H).

CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₇H₃₂N₆O₃: 489,6 (M+H⁺); Encontrado: 489,2 (M+H⁺).

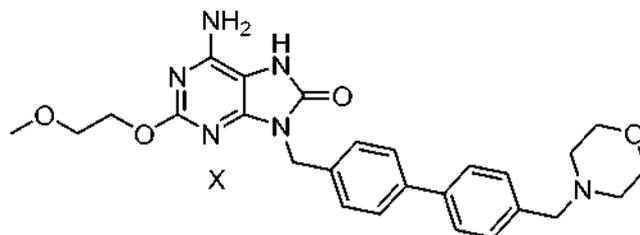
15



Sintetizado a partir del compuesto **46** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil)morfolina.

20 **51**: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,76-7,44 (m, 8H), 5,23 (s, 2H), 4,62 (m a, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,03 (m a, 2H), 3,77 (m a, 4H), 3,31-3,41 (m, 7H).

CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₇H₃₂N₆O₄: 505,6 (M+H⁺); Encontrado: 505,2 (M+H⁺).



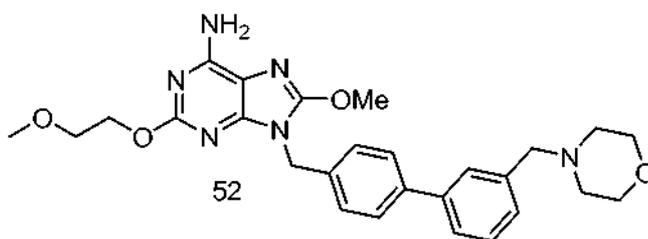
25

Sintetizado a partir del compuesto **51** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

X: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,76-7,51 (m, 8H), 5,10 (s, 2H), 4,64 (m a, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,08-4,03 (m, 2H), 3,84-3,76 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 3,30-3,21 (m, 4H).

CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₆H₃₀N₆O₄: 491,6 (M+H⁺); Encontrado: 491,1 (M+H⁺).

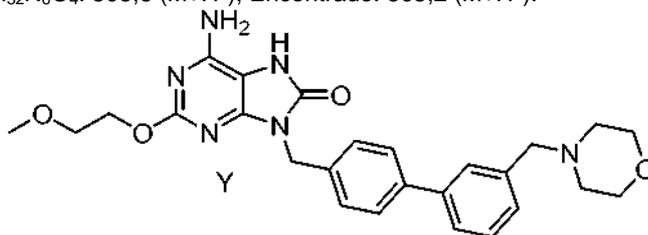
30



Sintetizado a partir del compuesto **46** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)morfolina.

5 **52**: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,78-7,44 (m, 8H), 5,23 (s, 2H), 4,61 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,03 (m a, 2H), 3,78-3,75 (m, 4H), 3,40 (s, 3H), 3,30-3,21 (m a, 4H).

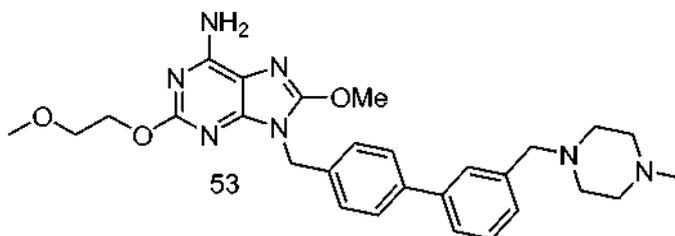
CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₇H₃₂N₆O₄: 505,6 (M+H⁺); Encontrado: 505,2 (M+H⁺).



10 Sintetizado a partir del compuesto **52** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

Y: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,87-7,52 (m, 8H), 5,10 (s, 2H), 4,65 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,06 - 4,03 (m, 2H), 3,80-3,75 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 3,30-3,21 (m a, 4H).

CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₆H₃₀N₆O₄: 491,6 (M+H⁺); Encontrado: 491,2 (M+H⁺).

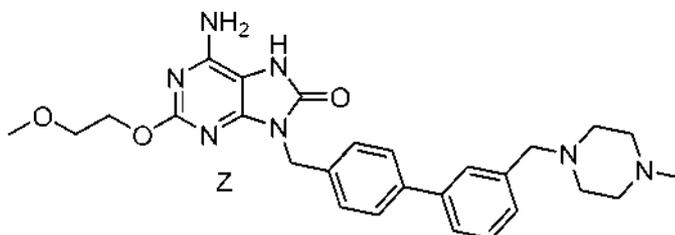


15

Sintetizado a partir del compuesto **46** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)-4-metilpiperazina.

20 **53**: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,64-7,39 (m, 8H), 5,23 (s, 2H), 4,63-4,65 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 3,76 (m a, 2H), 3,31-3,40 (m, 11 H), 2,88 (s, 3H).

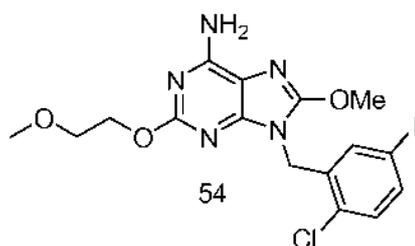
CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₈H₃₅N₇O₃: 518,6 (M+H⁺); Encontrado: 518,3 (M+H⁺).



25 Sintetizado a partir del compuesto **53** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

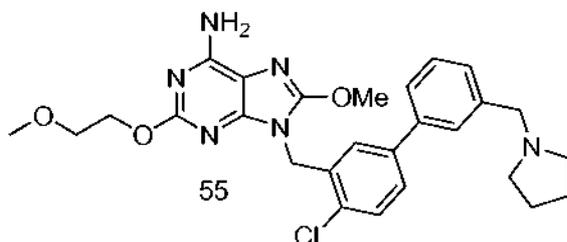
Z: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,74-7,52 (m, 8H), 5,10 (s, 2H), 4,66 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,78-3,65 (m, 10H), 3,38 (s, 3H), 3,01 (s, 3H).

CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₇H₃₃N₇O₃: 504,6 (M+H⁺); Encontrado: 504,3 (M+H⁺).



Sintetizado a partir del compuesto **40** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, usando 1-(bromometil)-2-cloro-5-yodobenceno.

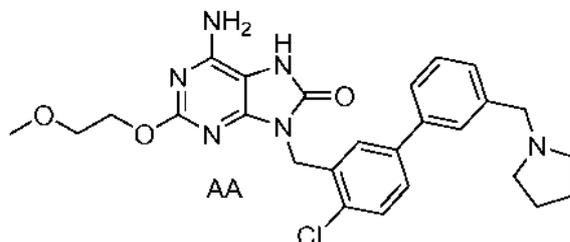
5 **54**: CLEM-IEN⁺: calc. para C₁₆H₁₇ClN₅O₃: 490,0 (M+H⁺); Encontrado: 490,0 (M+H⁺).



10 Sintetizado a partir del compuesto **54** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil)pirrolidina.

55: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 7,75-7,30 (m, 7H), 5,30 (s, 2H), 4,48 (m a, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,72-3,66 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 2,87 (m a, 2H), 2,11 (m a, 4H).

CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₇H₃₁ClN₆O₃: 523,0 (M+H⁺); Encontrado: 523,2 (M+H⁺).

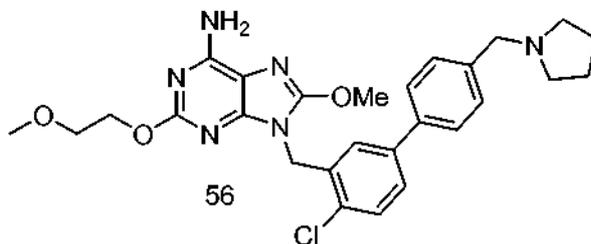


15

Sintetizado a partir del compuesto **55** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

AA: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,74-7,54 (m, 7H), 5,23 (s, 2H), 4,43 (m a, 2H), 3,63-3,51 (m, 6H), 3,34 (s, 3H), 3,20-3,23 (m, 2H), 2,20 (m a, 2H), 2,03 (m a, 2H).

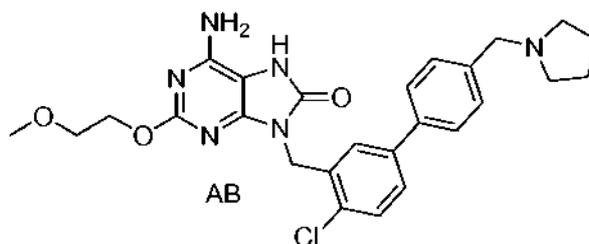
20 CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₆H₂₉ClN₆O₃: 509,2 (M+H⁺); Encontrado: 509,1 (M+H⁺).



25 Sintetizado a partir del compuesto **54** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil)pirrolidina.

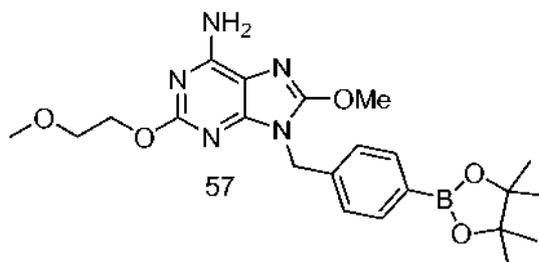
56: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 7,51-7,42 (m, 6H), 7,18 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,50 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,69 (m a, 4H), 3,37 (s, 3H), 2,89 (m a, 2H), 2,11 (m a, 4H).

CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₇H₃₁ClN₆O₃: 523,0 (M+H⁺); Encontrado: 523,2 (M+H⁺).



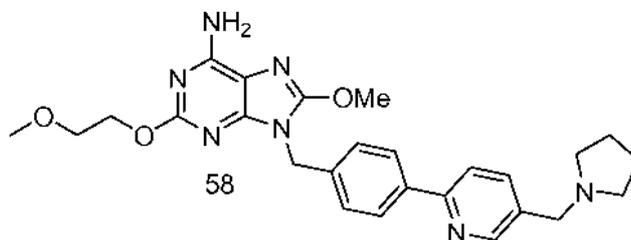
Sintetizado a partir del compuesto **56** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

- AB** RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,72-7,53 (m, 7H), 5,25 (s, 2H), 4,45 (m a, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,62 (m a, 2H), 3,52 (m a, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,20-3,23 (m, 2H), 2,20 (m a, 2H), 2,04 (m a, 2H).
 CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₆H₂₉ClN₆O₃: 509,2 (M+H⁺); Encontrado: 509,1 (M+H⁺).



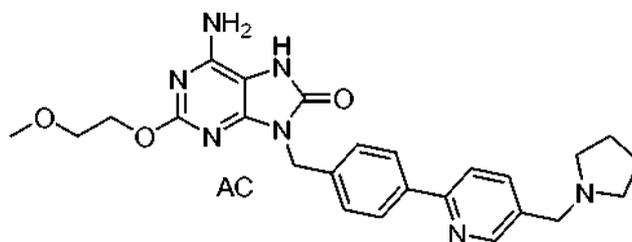
- 10 Sintetizado a partir del compuesto **40** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, usando 2-(4-(bromometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.
57: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 7,75 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,47 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,75 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 1,33 (s, 12H).
 CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₂H₃₀BN₅O₅: 456,3 (M+H⁺); Encontrado: 456,2 (M+H⁺).

15

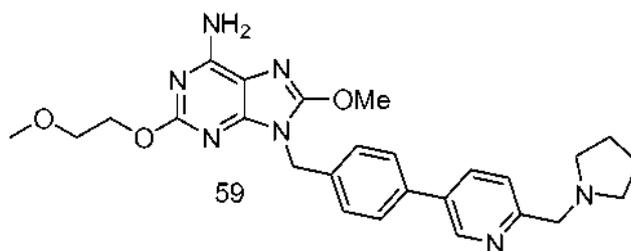


Sintetizado a partir del compuesto **57** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando **30**.

- 20 **58**: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 8,76 (s, 1H), 8,05-7,97 (m, 4H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,64 (t, J = 3,9 Hz, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,77 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,54 (m a, 4H), 3,39 (s, 3H), 2,20 (m a, 2H), 2,06 (m a, 2H).
 CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₆H₃₁N₇O₃: 490,6 (M+H⁺); Encontrado: 490,1 (M+H⁺).



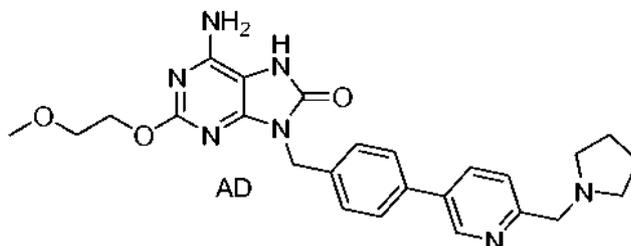
- 25 Sintetizado a partir del compuesto **58** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.
AC: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 9,11 (s, 1 H), 8,76 (d, J = 4,2 Hz, 1 H), 8,40 (d, J = 4,2 Hz, 1 H), 8,03 (d, J = 3,9 Hz, 2 H), 7,72 (dd, J = 3,9 Hz, 2 H), 5,20 (s, 2 H), 4,70 (s, 2H), 4,67 (m a, 2H), 3,76 (m a, 2H), 3,66-3,57 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 2,24-2,22 (m, 2H), 2,09 (m a, 2H).
 30 CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₅H₂₉N₇O₃: 476,5 (M+H⁺); Encontrado: 476,1 (M+H⁺).



Sintetizado a partir del compuesto **57** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando **28**.

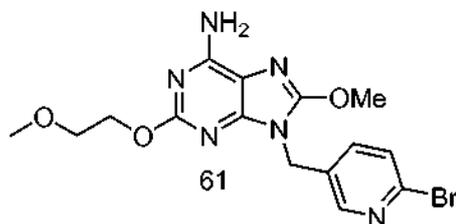
59: RMN ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 8,92 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,21 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,65-4,59 (m, 4H), 4,19 (s, 3H), 3,78-3,70 (m, 6H), 3,39 (s, 3H), 2,15 (m a, 4H).

CLEM-IEN $^+$: calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_3$: 490,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 490,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



10 Sintetizado a partir del compuesto **59** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.
AD: RMN ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 9,01 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,78-7,33 (m, 2H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,40 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,68 (m a, 4H), 3,75-3,58 (m, 6H), 3,38 (s, 3H), 2,16 (m a, 4H).

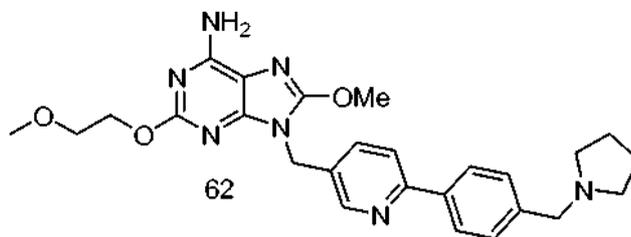
15 CLEM-IEN $^+$: calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_3$: 476,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 476,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



20 Sintetizado a partir del compuesto **40** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, usando 2-bromo-5-(bromometil)piridina.

61: RMN ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 8,42 (s, 1H), 7,58-7,41 (m, 2H), 5,17 (s a, 2H, NH_2), 5,06 (s, 2H), 4,46 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,76 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 3,44 (s, 3H).

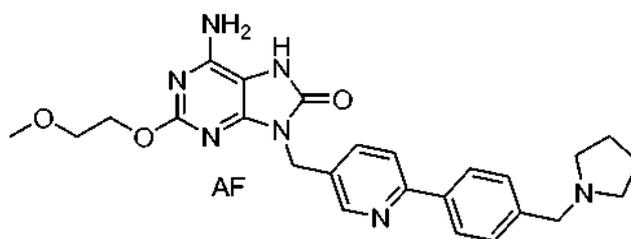
CLEM-IEN $^+$: calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrN}_6\text{O}_3$: 409,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 409,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).



25 Sintetizado a partir del compuesto **61** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil)pirrolidina.

62: RMN ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 8,64 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 4,2$ Hz, 2H), 7,84 (m, 2H, 2H), 7,48 (d, $J = 4,2$ Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,46 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,74-3,72 (m, 4H), 3,40 (s, 3H), 2,63 (m a, 4H), 1,84 (m a, 4H).

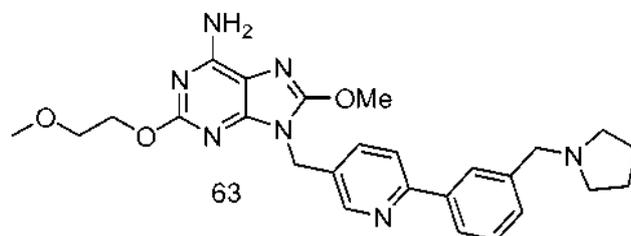
30 CLEM-IEN $^+$: calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_3$: 490,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 490,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **62** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

AF: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 8,97 (s, 1 H), 8,60 (m a, 1 H), 8,36 (m a, 1 H), 8,02 (m a, 2H), 7,85 (m a, 2H), 5,32 (s, 2 H), 4,69 (m a, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,78 (m a, 2H), 3,57 (m a, 4H), 3,40 (s, 3H), 2,22 (m a, 2H), 2,04 (m a, 2H).

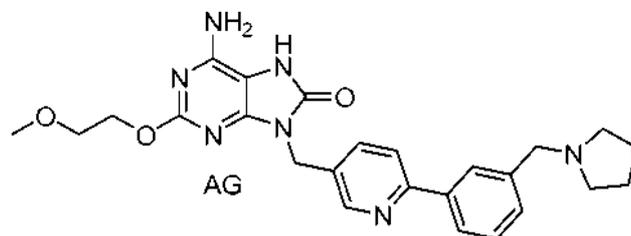
CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₅H₂₉N₇O₃: 476,5 (M+H⁺); Encontrado: 476,1 (M+H⁺).



10 Sintetizado a partir del compuesto **61** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil)pirrolidina.

63: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 8,69 (s, 1H), 7,97-7,44 (m, 6 H), 5,15 (s, 2 H), 4,48 (m a, 2H), 4,13 (s, 3 H), 3,79 (m a, 4H), 3,46 (s, 3H), 2,70 (m a, 4H), 1,87 (m a, 4H).

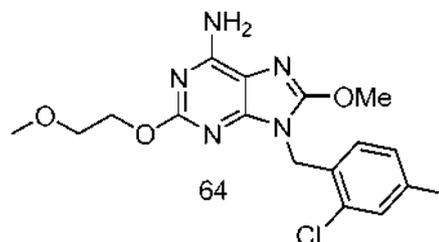
15 CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₆H₃₁N₇O₃: 490,6 (M+H⁺); Encontrado: 490,2 (M+H⁺).



Sintetizado a partir del compuesto **63** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

20 **AG**: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 8,99 (s, 1 H), 8,64 (m a, 1 H), 8,42 (m a, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,07 (m a, 1 H), 7,87-7,77 (m, 2H), 5,34 (s, 2 H), 4,70 (m a, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,79 (m a, 2H), 3,57 (m a, 4H), 3,40 (s, 3H), 2,22 (m a, 2H), 2,07 (m a, 2H).

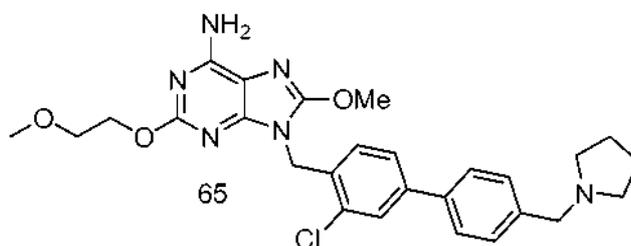
CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₅H₂₉N₇O₃: 476,5 (M+H⁺); Encontrado: 476,2 (M+H⁺).



25 Sintetizado a partir del compuesto **40** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, usando 1-(bromometil)-2-cloro-4-yodobenceno.

64: CLEM-IEN⁺: calc. para C₁₆H₁₇ClN₅O₃: 490,0 (M+H⁺); Encontrado: 490,0 (M+H⁺).

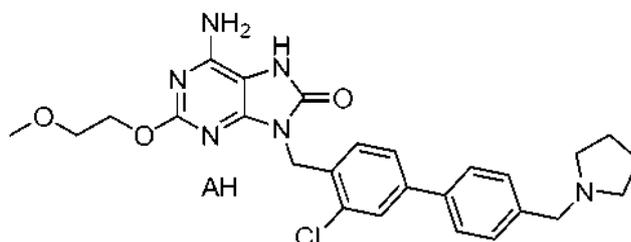
30



Sintetizado a partir del compuesto **64** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)pirrolidina.

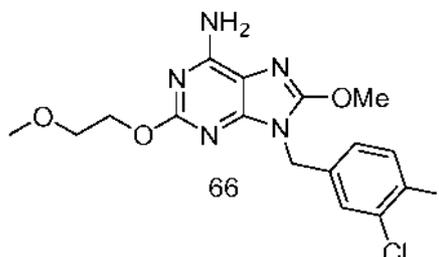
5 **65**: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,67-7,38 (m, 7H), 5,25 (s, 2 H), 4,37 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,67-3,64 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 2,56 (m a, 4H), 1,81 (m a, 4H).

CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₇H₃₁ClN₆O₃: 523,0 (M+H⁺); Encontrado: 523,1 (M+H⁺).



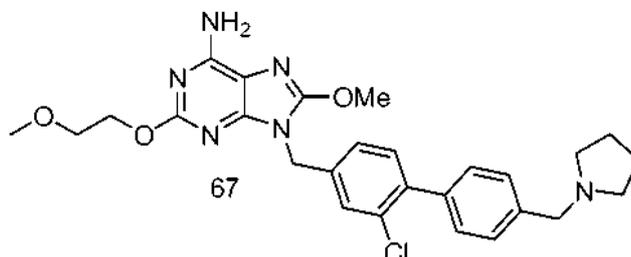
10 Sintetizado a partir del compuesto **65** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.
AH: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,76-7,44 (m, 7H), 5,23 (s, 2 H), 4,58 (m a, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,70 (m a, 2H), 3,56-3,50 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,26-3,23 (m, 2H), 2,20 (m a, 2H), 2,04 (m a, 2H).

15 CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₆H₂₉ClN₆O₃: 509,9 (M+H⁺); Encontrado: 509,1 (M+H⁺).



Sintetizado a partir del compuesto **40** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, usando 1-(bromometil)-3-cloro-4-yodobenceno.

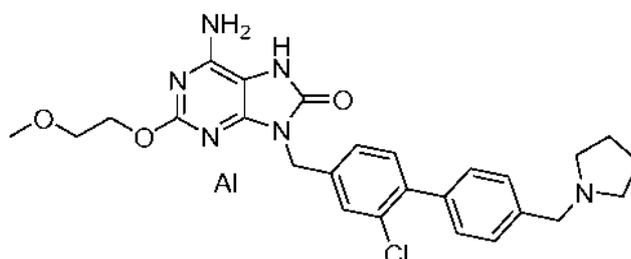
20 **66**: CLEM-IEN⁺: calc. para C₁₆H₁₇ClN₅O₃: 490,0 (M+H⁺); Encontrado: 490,0 (M+H⁺).



25 Sintetizado a partir del compuesto **66** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)pirrolidina.

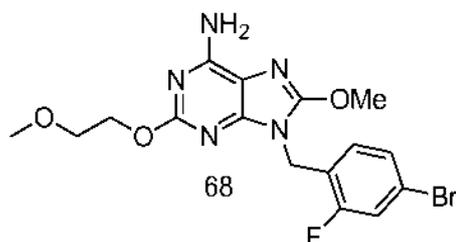
67: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,47-7,30 (m, 7H), 5,14 (s, 2 H), 4,54 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,73 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,60 (m a, 4H), 1,83 (m a, 4H).

CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₇H₃₁ClN₆O₃: 523,0 (M+H⁺); Encontrado: 523,2 (M+H⁺).

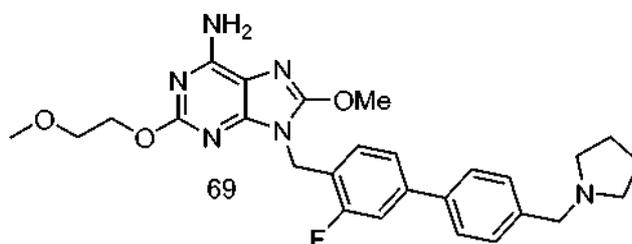


Sintetizado a partir del compuesto **67** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

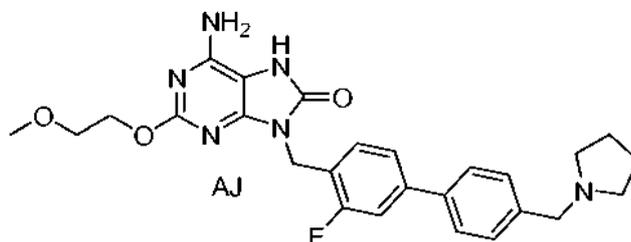
- 5 **AI**: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,67-7,36 (m, 7H), 5,23 (s, 2 H), 4,70 (m a, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,78 (m a, 2H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,27-3,23 (m, 2H), 2,20 (m a, 2H), 2,04 (m a, 2H).
 CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₆H₂₉ClN₆O₃: 509,9 (M+H⁺); Encontrado: 509,1 (M+H⁺).



- 10 Sintetizado a partir del compuesto **40** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, usando 1-(bromometil)-2-fluoro-4-bromobenceno.
68: CLEM-IEN⁺: calc. para C₁₆H₁₇BrN₅O₃: 426,0; (M+H⁺); Encontrado: 426,0 (M+H⁺).

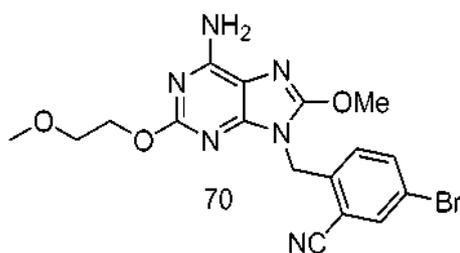


- 15 Sintetizado a partir del compuesto **68** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)pirrolidina.
69: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,58 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 7,43-7,36 (m, 4H), 7,23 (t, J = 9 Hz, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 4,42 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,72-3,68 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 2,62 (m a, 4H), 1,86-1,82 (m, 4H).
 20 CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₇H₃₁FN₆O₃: 507,2 (M+H⁺); Encontrado: 507,2 (M+H⁺).



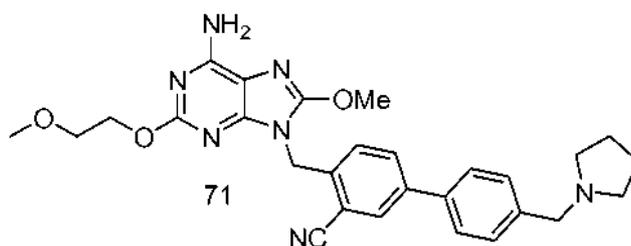
Sintetizado a partir del compuesto **69** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

- 25 **AJ**: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,67-7,44 (m, 7H), 5,17 (s, 2 H), 4,64 (m a, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,74-3,72 (m, 2H), 3,56-3,52 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,28-3,23 (m, 2H), 2,22-2,20 (m, 2H), 2,04 (m a, 2H).
 CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₆H₂₉FN₆O₃: 493,5 (M+H⁺); Encontrado: 493,1 (M+H⁺).



Sintetizado a partir del compuesto **40** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, usando 1-(bromometil)-2-ciano-4-bromobenceno.

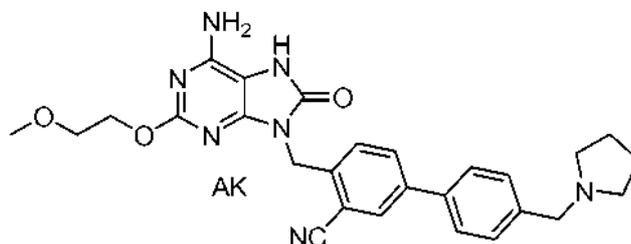
5 **70**: CLEM-IEN⁺: calc. para C₁₇H₁₇BrN₆O₃: 433,0; (M+H⁺); Encontrado: 433,0 (M+H⁺).



Sintetizado a partir del compuesto **70** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)pirrolidina.

10 **71**: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 8,02-7,38 (m, 7H), 5,36 (s, 2 H), 4,41 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,70-3,66 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 2,59 (m a, 4H), 1,84-1,82 (m, 4H).

CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₈H₃₁N₇O₃: 514,6 (M+H⁺); Encontrado: 514,2 (M+H⁺).

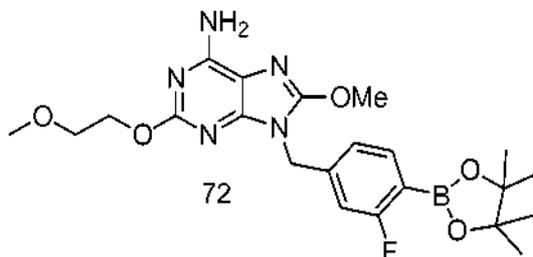


15

Sintetizado a partir del compuesto **71** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

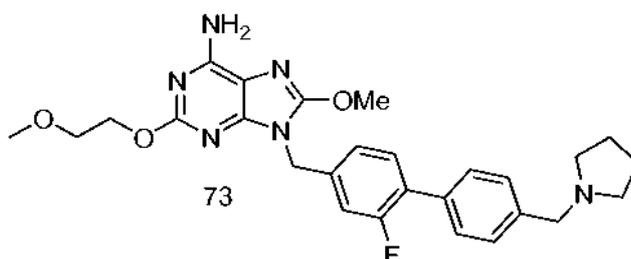
AK: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 8,09-7,69 (m, 7H), 5,32 (s, 2 H), 4,68 (m a, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,73 (m a, 2H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,28-3,23 (m, 2H), 2,21 (m a, 2H), 2,06 (m a, 2H).

20 CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₇H₂₉N₇O₃: 500,5 (M+H⁺); Encontrado: 500,1 (M+H⁺).



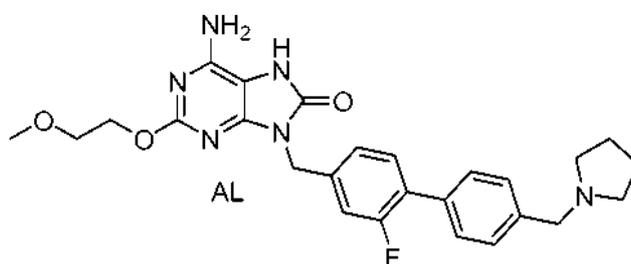
Sintetizado a partir del compuesto **40** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, usando 2-(4-(bromometil)-2-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

25 **72**: CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₂H₂₉BFN₅O₅: 474,2; (M+H⁺); Encontrado: 474,2 (M+H⁺).

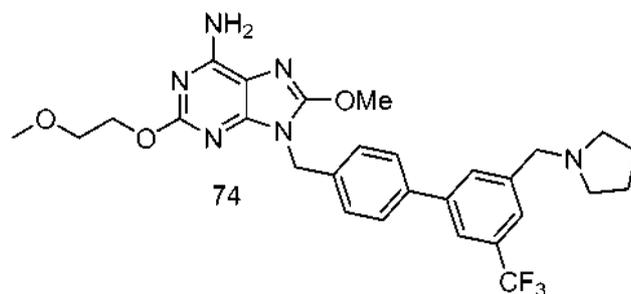


Sintetizado a partir del compuesto **72** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(4-yodobencil)pirrolidina.

- 5 **73**: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,57 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 7,42-7,36 (m, 4H), 7,23 (t, J = 9 Hz, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 4,42 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,72-3,68 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 2,59 (m a, 4H), 1,84-1,81 (m, 4H).
CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₇H₃₁FN₇O₃: 507,6 (M+H⁺); Encontrado: 507,1 (M+H⁺).

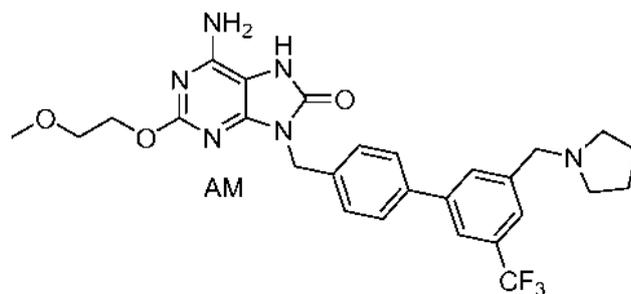


- 10 Sintetizado a partir del compuesto **73** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.
AL: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,75-7,44 (m, 7H), 5,17 (s, 2 H), 4,63 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,74 (t, J = 3 Hz, 2H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,28-3,23 (m, 2H), 2,20 (m a, 2H), 2,04 (m a, 2H).
CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₆H₂₉FN₆O₃: 493,5 (M+H⁺); Encontrado: 493,1 (M+H⁺).



Sintetizado a partir del compuesto **46** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)bencil)pirrolidina.

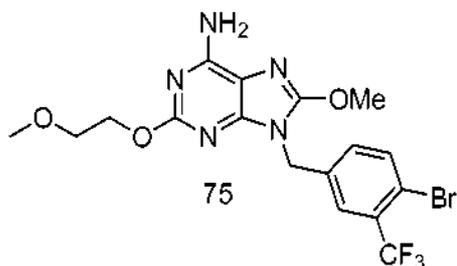
- 20 **74**: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,82 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63-7,40 (m, 5H), 5,16 (s, 2 H), 4,44 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,75-3,70 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 2,57 (m a, 4H), 1,83-1,81 (m, 4H).
CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₈H₃₁F₃N₆O₃: 557,6 (M+H⁺); Encontrado: 557,2 (M+H⁺).



Sintetizado a partir del compuesto **74** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

- 25 **AM**: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 8,20-7,57 (m, 7H), 5,13 (s, 2 H), 4,68 (m a, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,77 (m a, 2H), 3,59-3,56 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,28-3,23 (m, 2H), 2,22 (m a, 2H), 2,06 (m a, 2H).
CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₇H₂₉F₃N₆O₃: 543,5 (M+H⁺); Encontrado: 543,2 (M+H⁺).

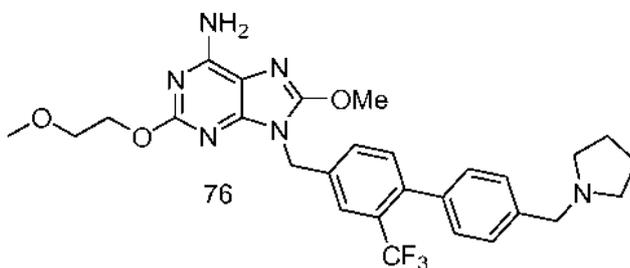
30



Sintetizado a partir del compuesto **40** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, usando 1-(bromometil)-3-trifluorometil-4-bromobenceno.

5 **75**: RMN ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,69-7,33 (m, 3H), 5,07 (s, 2 H), 4,44 (m a, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,73 (m a, 2H), 3,41(s, 3H).

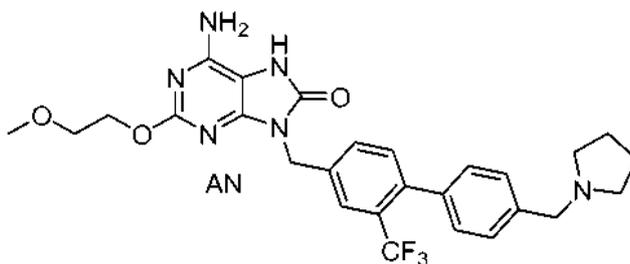
CLEM-IEN $^+$: calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrF}_3\text{N}_5\text{O}_3$: 476,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 476,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).



10 Sintetizado a partir del compuesto **75** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil)pirrolidina.

76: RMN ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,79 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,39-7,24 (m, 5H), 5,23 (s, 2 H), 4,45 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,74-3,71 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 2,60 (m a, 4H), 1,85-1,82 (m, 4H).

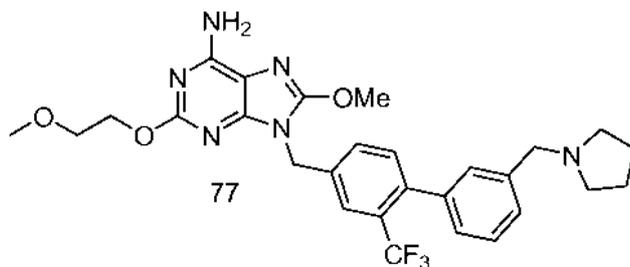
15 CLEM-IEN $^+$: calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$: 557,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 557,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **76** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

20 **AN**: RMN ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,93-7,39 (m, 7H), 5,13 (s, 2 H), 4,69 (m a, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,77 (m a, 2H), 3,59-3,54 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,28-3,23 (m, 2H), 2,22 (m a, 2H), 2,06 (m a, 2H).

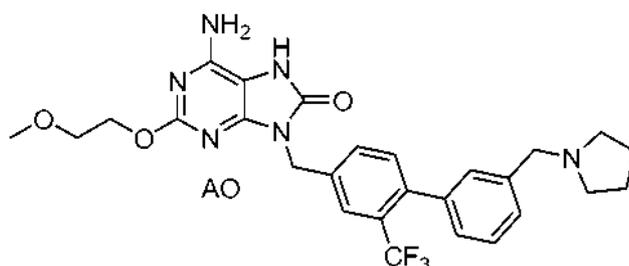
CLEM-IEN $^+$: calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$: 543,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 543,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



25 Sintetizado a partir del compuesto **75** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil)pirrolidina.

77: RMN ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,79 (s, 1 H), 7,56 (d, $J = 3,9$ Hz, 1 H), 7,39-7,24 (m, 5H), 5,23 (s, 2 H), 4,45 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,72 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,69(s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,58 (m a, 4H), 1,83-1,81 (m, 4H).

30 CLEM-IEN $^+$: calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$: 557,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 557,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

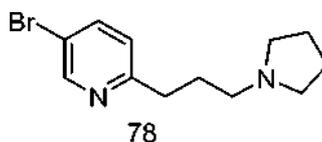


Sintetizado a partir del compuesto **77** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

AO: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,93-7,39 (m, 7H), 5,19 (s, 2 H), 4,69 (m a, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,79 (m a, 2H), 3,50 (m a, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,28-3,23 (m, 2H), 2,21-2,18 (m, 2H), 2,04 (m a, 2H).

5

CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₇H₂₉F₃N₆O₃: 543,5 (M+H⁺); Encontrado: 543,2 (M+H⁺).

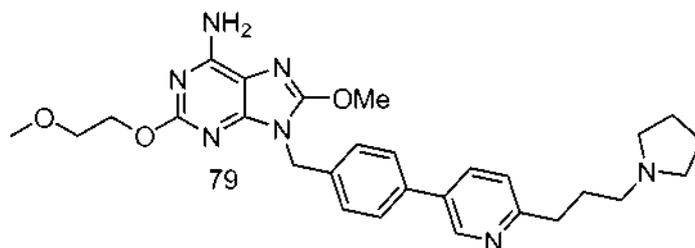


78

10 Sintetizado a partir de 3-(5-bromopiridin-2-il)propanal de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **28**.

78: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 8,57 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,70 (dd, 1H, J = 8, 2 Hz), 7,07 (d, 1 H, J = 8 Hz), 2,80 (t, 2H, J = 7 Hz), 2,55 (m, 6H), 1,94 (m, 2H), 1,80 (m, 4H).

CLEM-IEN⁺: calc. para C₁₂H₁₈BrN₂: 270,2 (M+H⁺); Encontrado: 269,1 [271,1] (M+H⁺) - isótopos de bromo.



79

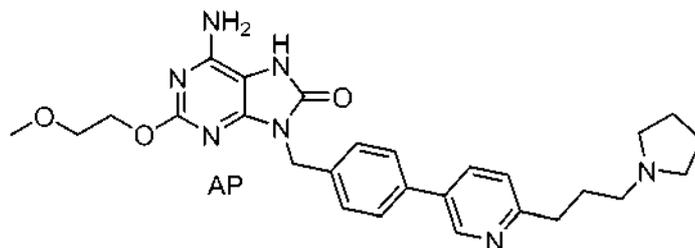
15

Sintetizado a partir del compuesto **46** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando **78**.

79: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 8,71 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 8Hz), 7,49 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,42 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 8 Hz), 5,17 (s a, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,78 (t, 2H, J = 7 Hz), 4,12 (s, 3H), 3,76 (d, 2H, J = 7 Hz), 3,43 (s, 3H), 2,87 (t, 2H, J = 7 Hz), 2,54 (m, 6H), 1,99 (m, 2H), 1,79 (m, 4H).

20

CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₈H₃₆N₇O₃: 518,3 (M+H⁺); Encontrado: 518,2 (M+H⁺).



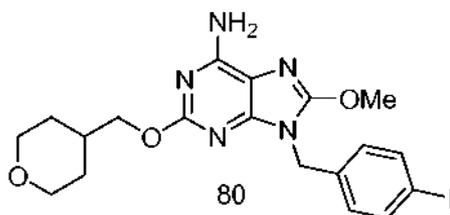
AP

25 Sintetizado a partir del compuesto **79** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

AP: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 9,07 (s, 1H), 8,86 (m a, 1H), 8,15 (m a, 1H), 7,84 (d a, 2H, J = 8 Hz), 7,65 (d a, 2H, J = 8 Hz), 5,16 (s, 2H), 4,67 (m a, 2H), 3,73 (m a, 4H), 3,39 (s, 3H) 3,30 (m, 2H), 3,14 (m a, 4H), 2,06-2,32 (m a, 6H).

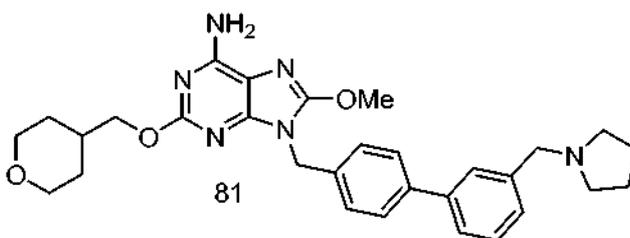
30

CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₇H₃₄N₇O₃: 504,3 (M+H⁺); Encontrado: 504,1 (M+H⁺).



Sintetizado a partir del compuesto **45** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, usando bromuro de 4-yodobencilo.

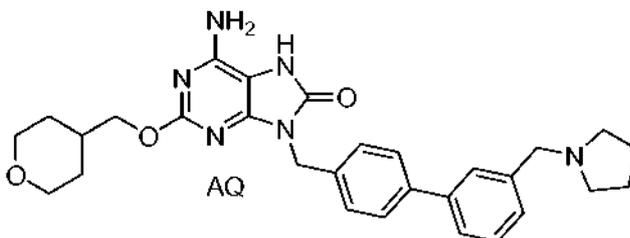
5 **80**: CLEM-IEN⁺: calc. para C₁₉H₂₂I N₅O₃: 496,1; (M+H⁺); Encontrado: 496,0 (M+H⁺).



Sintetizado a partir del compuesto **80** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)pirrolidina.

10 **81**: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,60-7,33 (m, 8H), 5,16 (s, 2 H), 4,19-4,17 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,42-3,35 (m, 2H), 2,63 (m a, 4H), 2,01 (m a, 1 H), 1,85-1,82 (m, 4H), 1,76-1,72 (m, 2H), 1,43-1,40 (m, 2H).

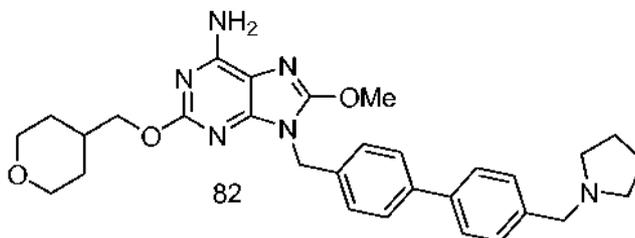
15 CLEM-IEN⁺: calc. para C₃₀H₃₆N₆O₃: 529,6 (M+H⁺); Encontrado: 529,2 (M+H⁺).



Sintetizado a partir del compuesto **81** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

20 **AQ**: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,90 (s, 1H), 7,17-7,54 (m, 7H), 5,16 (s, 2 H), 4,46-4,34 (m, 4H), 3,95-3,92 (m, 2H), 3,52 (m a, 2H), 3,44-3,37 (m, 2H), 3,28 (m a, 2H), 2,17-2,04 (m, 5H), 1,72-1,68 (m, 2H), 1,40 (m a, 2H).

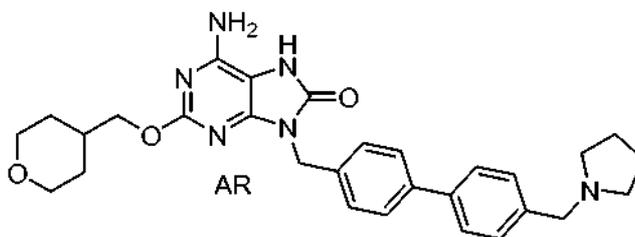
CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₉H₃₄N₆O₃: 515,6 (M+H⁺); Encontrado: 515,3 (M+H⁺).



25 Sintetizado a partir del compuesto **80** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)pirrolidina.

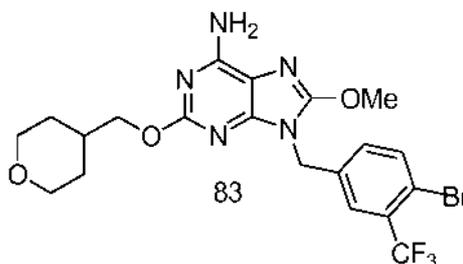
30 **82**: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,59-7,54 (m, 4H), 7,41-7,35 (m, 4H), 5,16 (s, 2 H), 4,19-4,17 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,45-3,38 (m, 2H), 2,57 (m a, 4H), 2,03 (m a, 1 H), 1,82 (m a, 4H), 1,77-1,72 (m, 2H), 1,45-1,40 (m, 2H).

CLEM-IEN⁺: calc. para C₃₀H₃₆N₆O₃: 529,6 (M+H⁺); Encontrado: 529,1 (M+H⁺).



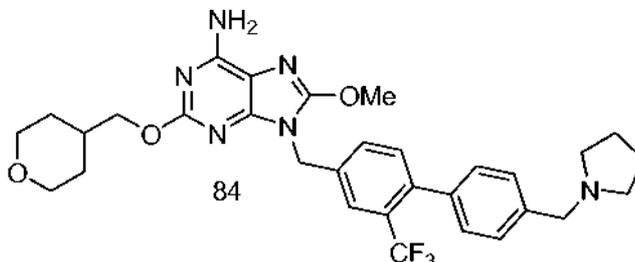
Sintetizado a partir del compuesto **82** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

- 5 **AR**: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,73-7,54 (m, 8H), 5,12 (s, 2 H), 4,43 (m a, 4H), 3,96-3,93 (m, 2H), 3,52 (m a, 2H), 3,44-3,37 (m, 2H), 3,22 (m a, 2H), 2,20-2,03 (m, 5H), 1,72-1,68 (m, 2H), 1,45-1,40 (m, 2H).
CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₉H₃₄N₆O₃: 515,6 (M+H⁺); Encontrado: 515,1 (M+H⁺).



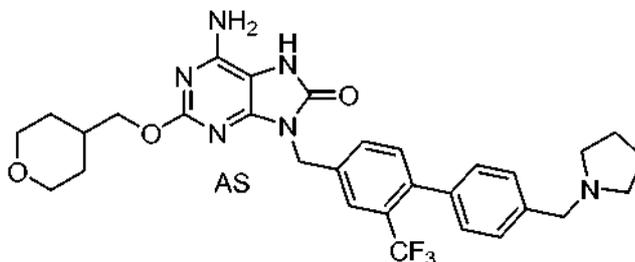
- 10 Sintetizado a partir del compuesto **45** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, usando 1-(bromometil)-3-trifluorometil-4-bromobenceno.
83: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,74-7,32 (m, 3H), 5,32-5,29 (m, 2H), 5,08 (s, 2 H), 4,14-3,98 (m, 5H), 3,45-3,38 (m, 2H), 2,08 (m a, 1 H), 1,80-1,76 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 2H).
CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₀H₂BrF₃N₅O₃: 516,1 (M+H⁺); Encontrado: 516,0 (M+H⁺).

15

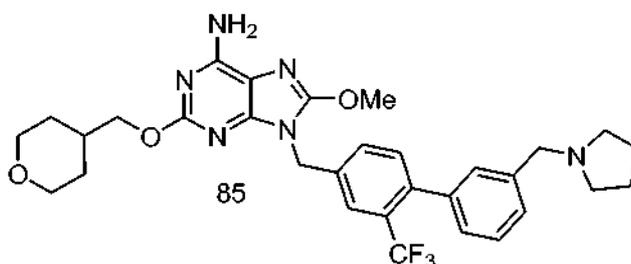


- 20 Sintetizado a partir del compuesto **83** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)pirrolidina.
84: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,80-7,23 (m, 7H), 5,23 (s, 2 H), 4,19-4,17 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,46-3,38 (m, 2H), 2,58 (m a, 4H), 2,03 (m a, 1 H), 1,84-1,80 (m, 4H), 1,77-1,72 (m, 2H), 1,45-1,39 (m, 2H).
CLEM-IEN⁺: calc. para C₃₁H₃₅F₃N₆O₃: 597,6 (M+H⁺); Encontrado: 597,2 (M+H⁺).

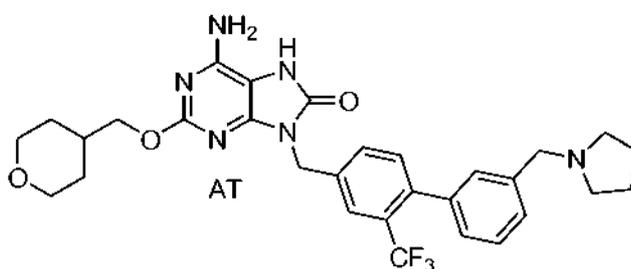
25



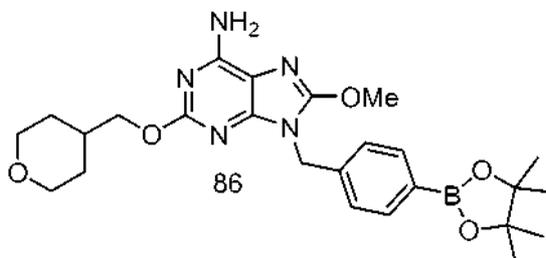
- 30 Sintetizado a partir del compuesto **84** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.
AS: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,93-7,38 (m, 7H), 5,19 (s, 2 H), 4,48-4,42 (m, 4H), 3,96-3,93 (m, 2H), 3,59-3,41 (m, 4H), 3,22 (m a, 2H), 2,21-2,05 (m, 5H), 1,75-1,72 (m, 2H), 1,46-1,39 (m, 2H).
CLEM-IEN⁺: calc. para C₃₀H₃₃F₃N₆O₃: 583,6 (M+H⁺); Encontrado: 583,2 (M+H⁺).



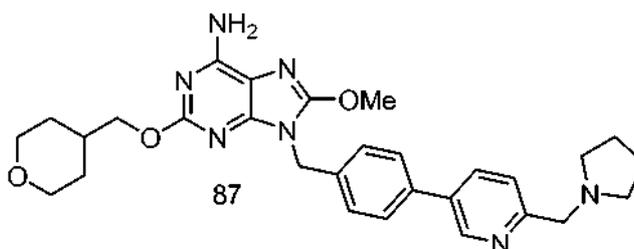
- Sintetizado a partir del compuesto **83** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)pirrolidina.
- 5 **85**: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,80 (s, 1 H), 7,57-7,23 (m, 6H), 5,24 (s, 2 H), 4,19-4,17 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,98-3,93 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,47-3,40 (m, 2H), 2,56 (m a, 4H), 2,03 (m a, 1 H), 1,82-1,73 (m, 6H), 1,44-1,34 (m, 2H).
 CLEM-IEN⁺: calc. para C₃₁H₃₅F₃N₆O₃: 597,6 (M+H⁺); Encontrado: 597,2 (M+H⁺).



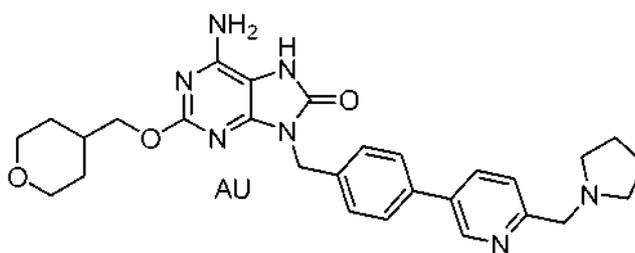
- 10 Sintetizado a partir del compuesto **85** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.
- AT**: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,94-7,42 (m, 7H), 5,20 (s, 2 H), 4,44 (m a, 4H), 3,99-3,96 (m, 2H), 3,59-3,44 (m, 4H), 3,22 (m a, 2H), 2,21-2,04 (m, 5H), 1,72 (m a, 2H), 1,43 (m, 2H).
- 15 CLEM-IEN⁺: calc. para C₃₀H₃₃F₃N₆O₃: 583,6 (M+H⁺); Encontrado: 583,2 (M+H⁺).



- 20 Sintetizado a partir del compuesto **45** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, usando 2-(4-(bromometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.
- 86**: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 7,74 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,28 (d, 2H, J = 8 Hz), 5,36 (s a, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,13 (d, 2H, J = 7 Hz), 4,06 (s, 2H), 3,98 (dd, 2H, J = 11,4 Hz), 3,41 (t, 2H, J = 11 Hz), 2,04 (m, 1 H), 1,77 (d, 2H, J = 11 Hz), 1,44 (m, 2H), 1,32 (s, 12H).
- 25 CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₅H₃₅BN₅O₅: 496,3 (M+H⁺); Encontrado: 496,2 (M+H⁺).



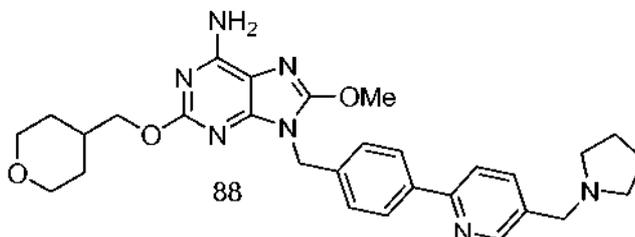
- 30 Sintetizado a partir del compuesto **86** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando **28**.
- 87**: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 8,74 (s, 1 H), 7,82 (d, 1 H, J = 8 Hz), 7,51 (m, 3H), 7,42 (d, 2H, J = 8 Hz), 5,16 (s a, 4H), 4,17 (d, 2H, J = 7 Hz), 4,10 (s, 3H), 4,00 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,42 (t, 2H, J = 12 Hz), 2,73 (s a, 4H), 2,10 (m a, 1 H), 1,83 (m, 6H), 1,46 (m, 2H).
- CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₉H₃₆N₇O₃: 530,3 (M+H⁺); Encontrado: 530,1 (M+H⁺).



Sintetizado a partir del compuesto **87** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

AU: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD δ: 8,99 (s, 1H), 8,27 (d, 2H, *J* = 6 Hz), 7,73 (m, 3H), 7,59 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 5,14 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,42 (d, 2H, *J* = 6 Hz), 3,94 (dd, 2H, *J* = 11, 3 Hz), 3,49 (m a, 4H), 3,41 (t, 2H, *J* = 11 Hz), 2,16 (m a, 4H), 1,70 (d, 2H, *J* = 11 Hz), 1,44 (m, 2H).

CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₈H₃₄N₇O₃: 516,3 (M+H⁺); Encontrado: 516,1 (M+H⁺).



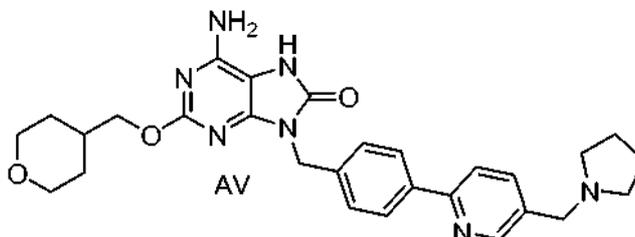
10

Sintetizado a partir del compuesto **86** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando **30**.

88: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 8,60 (s, 1H), 7,93 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7,80 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7,66 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7,41 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 5,20 (s a, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,17 (d, 2H, *J* = 7 Hz), 4,10 (s, 3H), 4,00 (d a, 2H, *J* = 7 Hz), 3,71 (s, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,60 (s a, 4H), 2,08 (m, 1H), 1,83 (m, 6H), 1,43 (m, 2H).

15

CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₉H₃₆N₇O₃: 530,3 (M+H⁺); Encontrado: 530,1 (M+H⁺).

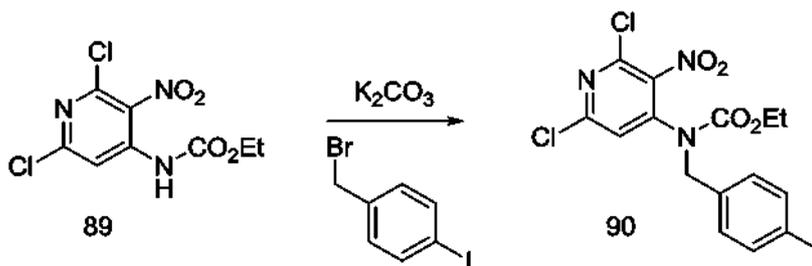


20

Sintetizado a partir del compuesto **88** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

AV: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 9,11 (s, 1H), 8,75 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 8,40 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 8,04 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7,71 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 5,20 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,41 (d, 2H, *J* = 7 Hz), 3,94 (m, 2H), 3,66 (m a, 2H), 3,42 (t, 2H, *J* = 11 Hz), 3,30 (m a, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,70 (d a, 2H, *J* = 11 Hz), 1,45 (m, 2H).

CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₈H₃₄N₇O₃: 516,3 (M+H⁺); Encontrado: 516,1 (M+H⁺).



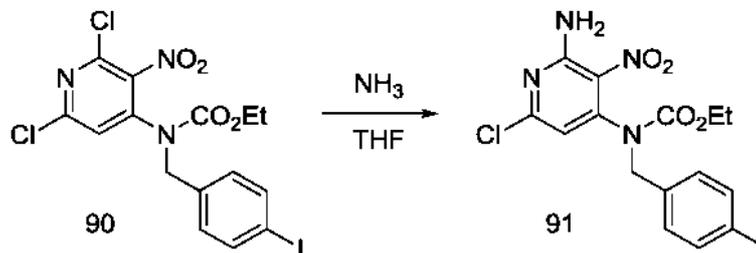
25

A una solución del carbamato **89** (1,40 g, 5,00 mmol) en acetonitrilo (12 ml) se le añadió carbonato potásico (1,38 g, 10,0 mmol) y bromuro de 4-yodobencilo (1,56 g, 5,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y a 45 °C durante 3 h, después se vertió en H₂O (15 ml) y EtOAc (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), después se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 5-10 %/hexanos) para dar 2,02 g del **90**.

30

90: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 7,67 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7,01 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 6,97 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,16 (c, 2H, *J* = 7 Hz), 1,21 (t, 3H, *J* = 7 Hz).

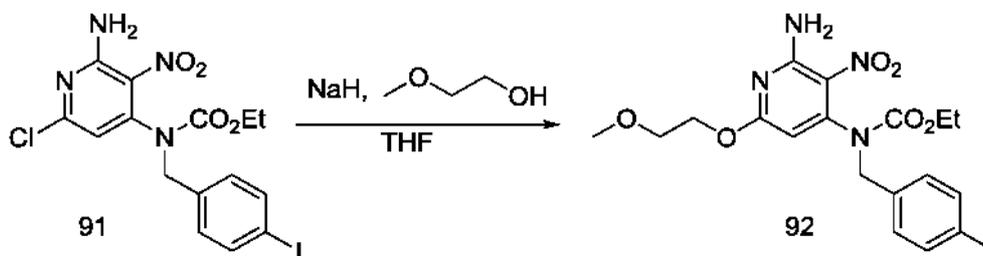
CLEM-IEN⁺: calc. para C₁₅H₁₃Cl₂IN₃O₄: 497,1 (M+H⁺); Encontrado: 496,9 (M+H⁺).



5 A una solución del dicloruro 90 (2,02 g, 4,07 mmol) en THF (16 ml) se le añadió una solución de NH₃ (4 ml, 7 M en MeOH). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió una solución saturada de NH₄Cl (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/hexanos) para dar 1,53 g del 91.

10 **91**: RMN ¹H: 300 MHz, (DMSO) δ: 7,67 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,12 (d, 2H, J = 8 Hz), 6,66 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,04 (m, 2H), 1,08 (t, 3H, J = 7 Hz).

CLEM-IEN⁺: calc. para C₁₅H₁₅ClIN₄O₄: 477,7 (M+H⁺); Encontrado: 476,9 (M+H⁺).

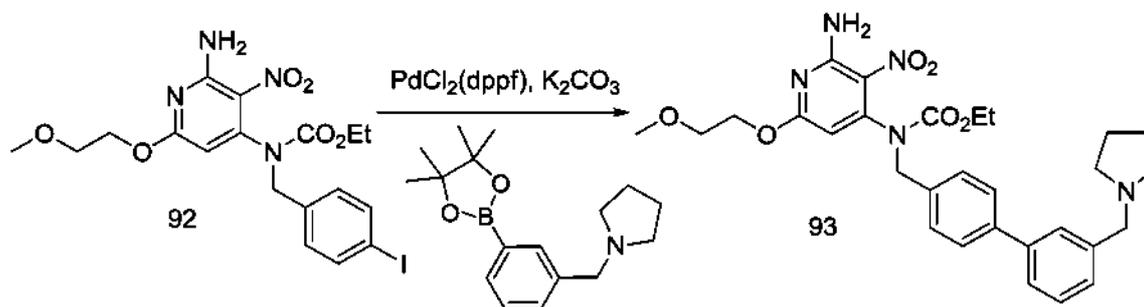


15 A una solución de 2-metoxietanol (301 ul, 3,82 mmol) in THF (7,6 ml) se le añadió hidruro sódico (153 mg, 3,82 mmol, 60 % en aceite mineral). Después de 30 min, se añadió la cloropiridina 91 (760 mg, 1,59 mmol) en THF (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una solución saturada de NH₄Cl (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/hexanos) para dar 701 mg del 92.

20 **92**: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 7,65 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,06 (d, 2H, J = 8 Hz), 6,60 (s a, 2H), 5,88 (s, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,41 (m, 3H), 4,12 (c, 2H, J = 7 Hz), 3,67 (t, 2H, J = 7 Hz), 3,41 (s, 3H), 1,26 (t, 3H, J = 7 Hz).

CLEM-IEN⁺: calc. para C₁₈H₂₂IN₄O₆: 517,3 (M+H⁺); Encontrado: 517,2 (M+H⁺).

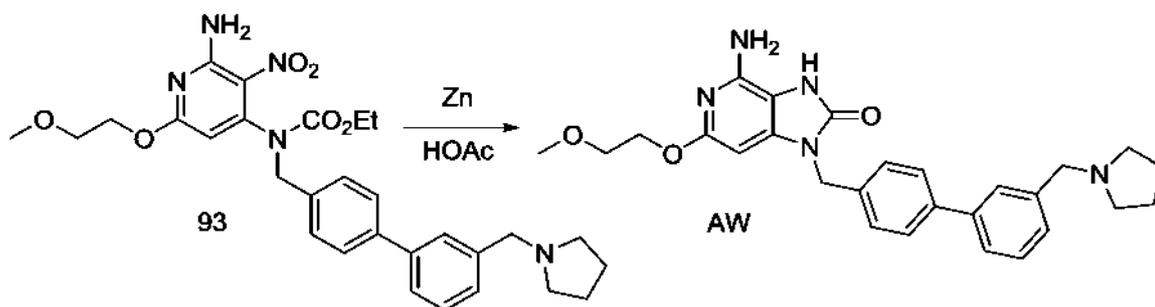
25



Sintetizado a partir del compuesto **92** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)pirrolidina.

30 **93**: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,34-7,61 (m, 8H), 5,84 (s, 1 H), 5,13 (m, 1 H), 4,30-4,51 (m, 3H), 4,11 (m, 2H), 3,78 (s a, 2H), 3,65 (m a, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,67 (s a, 4H), 1,85 (s a, 4H), 1,20 (m a, 3H).

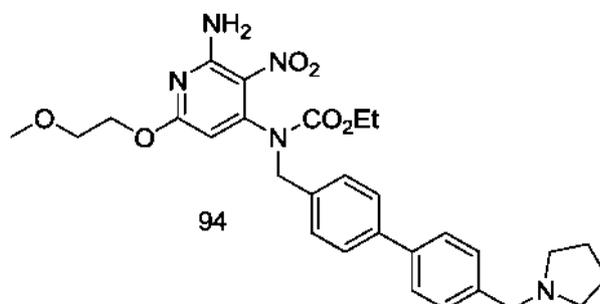
CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₉H₃₆N₅O₆: 550,6 (M+H⁺); Encontrado: 550,1 (M+H⁺).



A una solución de 93 (55 mg, 0,10 mmol) en ácido acético (2 ml) se le añadió polvo de zinc (65 mg). La mezcla se agitó a 60 °C 1,5 h y después se filtró con MeOH y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó en sílice C18 (MeCN/H₂O) para dar 41 mg.

AW: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,89 (s, 1H), 7,48-7,73 (m, 7H), 6,48 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,38 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,55 (m a, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,29 (m a, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,02 (m, 2H).

CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₇H₃₂N₅O₃: 474,6 (M+H⁺); Encontrado: 474,1 (M+H⁺).

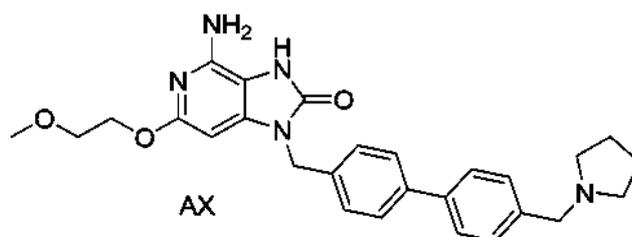


10

Sintetizado a partir del compuesto **92** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil)pirrolidina.

94: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,33-7,71 (m, 8H), 5,83 (s, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,30-4,57 (m, 3H), 4,11 (m, 2H), 3,65-3,73 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 2,60 (s a, 4H), 1,83 (s a, 4H), 1,16 (m a, 3H).

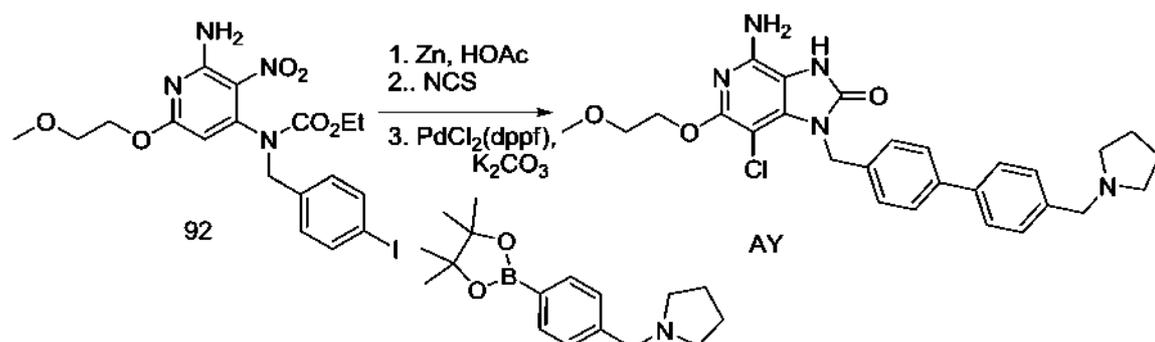
CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₉H₃₆N₅O₆: 550,6 (M+H⁺); Encontrado: 550,1 (M+H⁺).



20 Sintetizado a partir del 94 de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **AW**.

AX: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,48-7,73 (m, 8H), 6,49 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,36 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,53 (m a, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,29 (m a, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,02 (m, 2H).

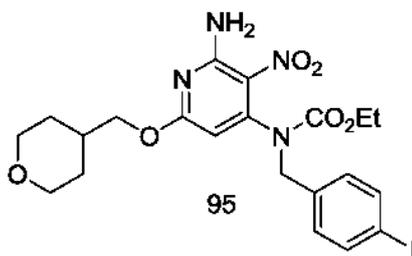
CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₇H₃₂N₅O₃: 474,6 (M+H⁺); Encontrado: 474,2 (M+H⁺).



25

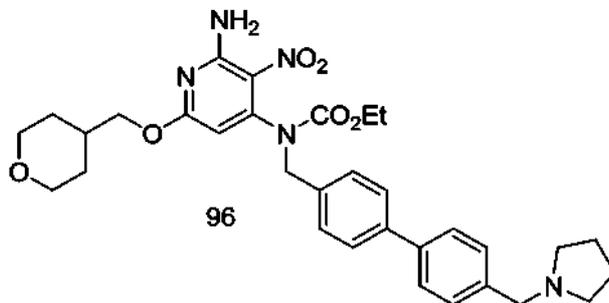
A una solución del 92 (180 mg) en ácido acético (5 ml) se le añadió polvo de zinc (100 mg). La mezcla se agitó a 60 °C 2 h. La mezcla se filtró. Después, la solución se diluyó con H₂O (10 ml) y EtOAc (10 ml). Las capas se separaron y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃ (10 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. Se añadieron CH₂Cl₂ (5 ml) y acetonitrilo (1 ml) seguido de *N*-clorosuccinimida (NCS) (50 mg). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. EtOAc (15 ml) y se añadió una solución saturada de sulfito sódico (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se usó en bruto en la reacción de acoplamiento de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 9, usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)pirrolidina.

10 **AY:** RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,70 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7,62 (d, 4H, *J* = 8 Hz), 7,34 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 5,46 (s, 2H), 4,49 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,52 (m a, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,22 (m a, 2H), 2,19 (m, 2H), 2,04 (m, 2H).
CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₇H₃₁ClN₅O₃: 508,0 (M+H⁺); Encontrado: 508,1 (M+H⁺).



15 Sintetizado a partir del compuesto 91 de acuerdo con el procedimiento para el 92, usando 4-tetrahidropiranmetanol.
95: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 7,65 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7,07 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 6,62 (s a, 2H), 5,77 (s, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,98-4,16 (m, 6H), 3,42 (t, 2H, *J* = 11 Hz), 2,00 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,28 (t, 3H, *J* = 7 Hz).

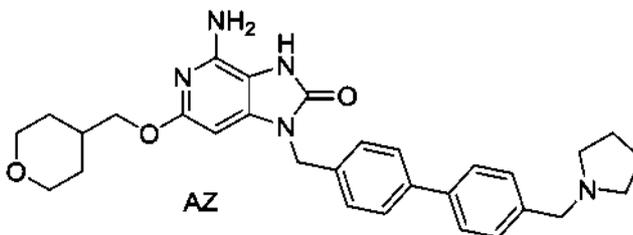
20 CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₁H₂₆IN₄O₆: 557,4 (M+H⁺); Encontrado: 557,2 (M+H⁺).



25 Sintetizado a partir del compuesto 95 de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 9, usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)pirrolidina.

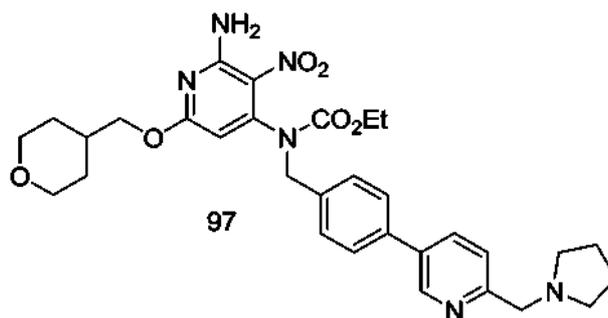
96: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 7,50-7,57 (m, 4H), 7,33-7,42 (m, 4H), 6,64 (s a, 2H), 5,82 (s, 1H), 5,24 (m a, 1H), 4,47 (m a, 1H), 4,06-4,24 (m, 6H), 3,96 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,38 (t, 2H, *J* = 11 Hz), 2,56 (m, 4H), 1,99 (m, 1H), 1,66 (m, 4H), 1,15-1,42 (m, 7H).

30 CLEM-IEN⁺: calc. para C₃₂H₄₀N₅O₆: 590,7 (M+H⁺); Encontrado: 590,1 (M+H⁺).

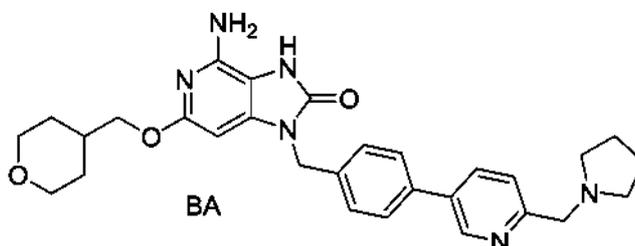


35 Sintetizado a partir del compuesto 96 de acuerdo con el procedimiento para el compuesto AW.
AZ: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,73 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7,65 (m, 4H), 7,47 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 6,44 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,08 (d, 2H, *J* = 6 Hz), 3,95 (dd, 2H, *J* = 11,4 Hz), 3,53 (m, 2H), 3,40 (t, 2H, *J* = 11 Hz), 3,22 (m, 2H), 2,02-2,21 (m, 5H), 1,72 (d, 2H, *J* = 11 Hz), 1,47 (m, 2H).

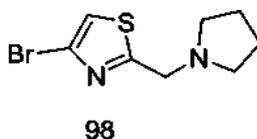
CLEM-IEN⁺: calc. para C₃₀H₃₆N₅O₃: 514,6 (M+H⁺); Encontrado: 514,1 (M+H⁺).



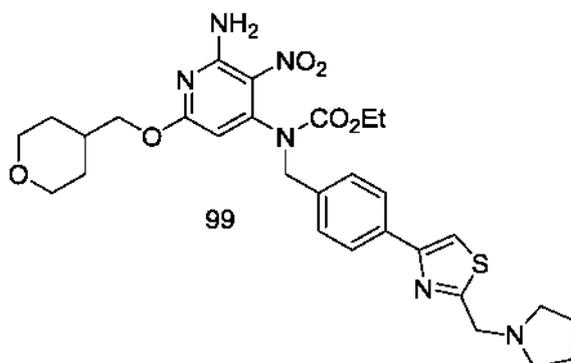
- 5 Sintetizado a partir del compuesto **95** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando **28**.
97: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 8,79 (s, 1H), 7,85 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,44-7,57 (m, 4H), 7,33-7,42 (m, 4H), 6,62 (s a, 2H), 5,86 (s, 1H), 5,20 (m a, 1H), 4,56 (m a, 1H), 3,96-4,24 (m, 6H), 3,85 (s, 2H), 3,39 (t, 2H, J = 11 Hz), 2,64 (m, 4H), 1,99 (m, 1H), 1,84 (m, 4H), 1,65 (m, 2H), 1,41 (m, 2H).
 CLEM-IEN⁺: calc. para C₃₁H₃₉N₆O₆: 591,7 (M+H⁺); Encontrado: 591,1 (M+H⁺).



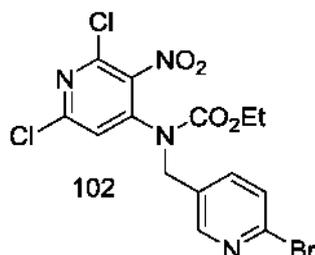
- 10 Sintetizado a partir del compuesto **97** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **AW**.
BA: CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₉H₃₅N₆O₃: 515,7 (M+H⁺); Encontrado: 515,2 (M+H⁺).



- 15 Sintetizado a partir de 4-bromotiazol-2-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **28**.
98: CLEM-IEN⁺: calc. para C₈H₁₂BrN₂S: 248,2 (M+H⁺); Encontrado: 246,9 (M+H⁺).



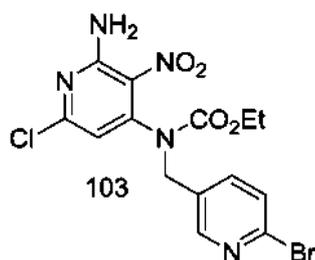
- 20 Sintetizado a partir del compuesto **95** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando **28**.
98: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 7,84 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,46 (s, 1H), 7,36 (d, 2H, J = 8 Hz), 6,61 (s a, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,20 (m a, 1H), 4,52 (m a, 1H), 3,97-4,22 (m, 8H), 3,39 (t, 2H, J = 11 Hz), 2,78 (m, 4H), 1,99 (m, 1H), 1,89 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,40 (m, 2H).
 25 CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₉H₃₇N₆O₆S: 597,7 (M+H⁺); Encontrado: 597,2 (M+H⁺).



Sintetizado a partir del compuesto **89** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **90**, usando 2-bromo-5-(bromometil)piridina.

102: RMN ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 8,27 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,18 (c, 2H, $J = 7$ Hz), 1,23 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

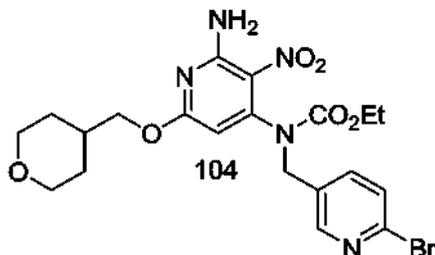
CLEM-IEN $^+$: calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrCl}_2\text{N}_4\text{O}_4$: 451,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 450,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **102** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **91**.

103: RMN ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 8,30 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,41 (s a, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,14 (c, 2H, $J = 7$ Hz), 1,26 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

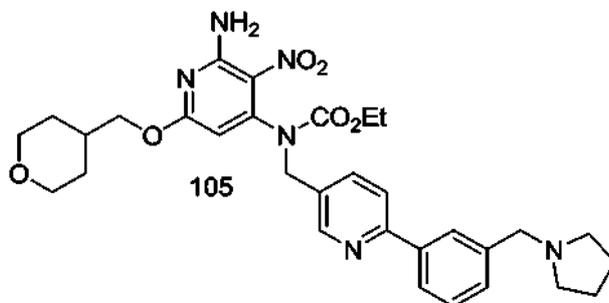
CLEM-IEN $^+$: calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrClN}_5\text{O}_4$: 431,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 431,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **103** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **92**, usando 4-tetrahidropiranmetanol.

104: RMN ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 8,25 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,48 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6,67 (s a, 2H), 5,80 (s, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,97-4,18 (m, 4H), 3,37-3,50 (m, 4H), 2,02 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,15 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

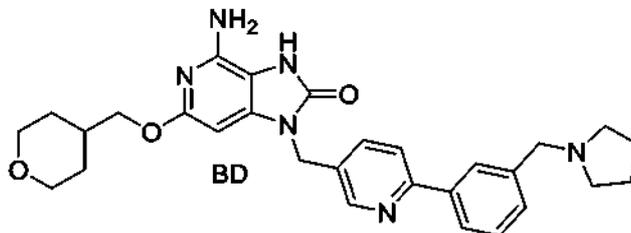
CLEM-IEN $^+$: calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{BrN}_5\text{O}_6$: 511,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Encontrado: 510,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **104** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)pirrolidina.

105: RMN ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 8,55 (s, 1H), 7,17-7,95 (m, 6H), 6,65 (s a, 2H), 5,85 (s, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,97-4,21 (m, 6H), 3,37-3,70 (m, 4H), 2,56 (m, 4H), 2,02 (m, 1H), 1,80 (m, 4H), 1,68 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,17 (m a, 3H).

CLEM-IEN⁺: calc. para C₃₁H₃₉N₆O₆: 591,7 (M+H⁺); Encontrado: 591,2 (M+H⁺).

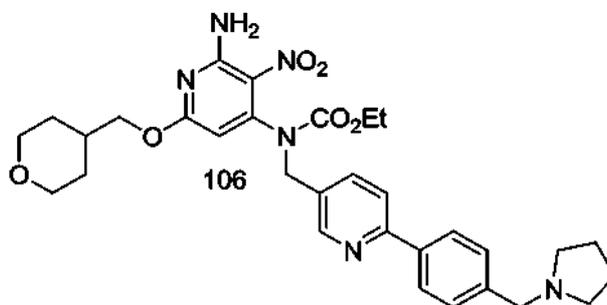


5 Sintetizado a partir del **105** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **AW**.

BD: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 8,94 (s, 1H), 8,46 (d, 1 H, J = 8 Hz), 8,30 (m, 2H), 8,07 (d, 1 H, J = 8 Hz), 7,79 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,16 (d, 2H, J = 7 Hz), 3,99 (m, 2H), 3,53 (m, 4H), 3,29 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,48 (m, 2H).

CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₉H₃₅N₆O₃: 515,6 (M+H⁺); Encontrado: 515,1 (M+H⁺).

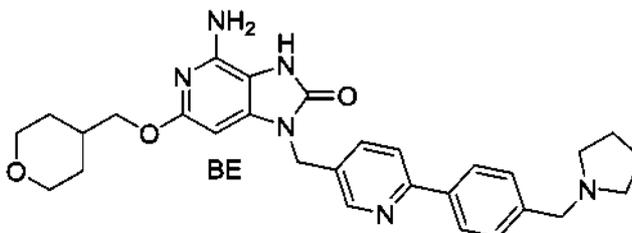
10



Sintetizado a partir del compuesto **104** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil)pirrolidina.

15 **106**: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 8,54 (s, 1H), 7,94 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,75 (m, 1H), 7,45 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,19 (m, 1H), 6,65 (s a, 2H), 5,85 (s, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,97-4,22 (m, 6H), 3,51 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,55 (m, 4H), 2,00 (m, 1H), 1,81 (m, 4H), 1,67 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,17 (m a, 3H).

CLEM-IEN⁺: calc. para C₃₁H₃₉N₆O₆: 591,7 (M+H⁺); Encontrado: 591,1 (M+H⁺).



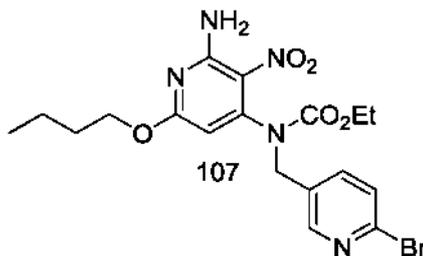
20

Sintetizado a partir del **106** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **AW**.

BE: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 9,03 (s, 1H), 8,70 (d, H, J = 8 Hz), 8,42 (d, H, J = 8 Hz), 8,10 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,90 (d, 2H, J = 8 Hz), 6,82 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,18 (d, 2H, J = 7 Hz), 3,99 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,49 (m, 2H).

25

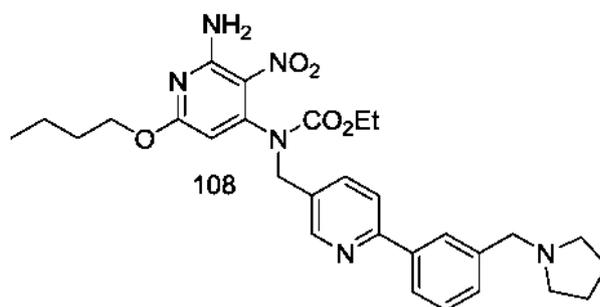
CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₉H₃₅N₆O₃: 515,6 (M+H⁺); Encontrado: 515,1 (M+H⁺).



30 Sintetizado a partir del compuesto **103** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **92**, usando 1-butanol.

107: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 8,26 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,47 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,67 (s a, 2H), 5,80 (s, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,08-4,28 (m, 4H), 1,72 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,15 (m, 3H), 0,97 (t, 3H, J = 7 Hz).

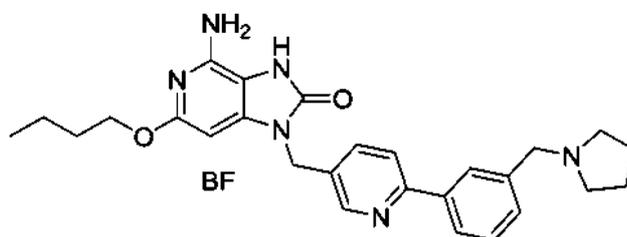
CLEM-IEN⁺: calc. para C₁₈H₂₃BrN₅O₅: 469,3 (M+H⁺); Encontrado: 468,1 (M+H⁺).



Sintetizado a partir del compuesto **107** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)pirrolidina.

5 **108**: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 8,56 (s, 1H), 7,19-7,95 (m, 6H), 6,65 (s a, 2H), 5,85 (s, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,23 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 2,57 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,67 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,17 (m a, 3H), 0,95 (t, 3H, J = 7 Hz).

CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₉H₃₇N₆O₅: 549,6 (M+H⁺); Encontrado: 549,1 (M+H⁺).

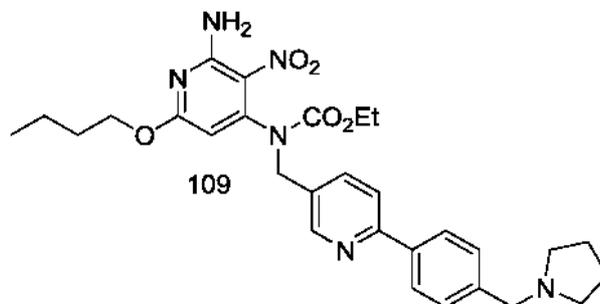


10

Sintetizado a partir del **108** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **AW**.

15 **BF**: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 8,99 (s, 1H), 8,61 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,42 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,29 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,78 (t, 1H, J = 8 Hz), 6,76 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,31 (t, 2H, J = 7 Hz), 3,60 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,01 (t, 3H, J = 7 Hz).

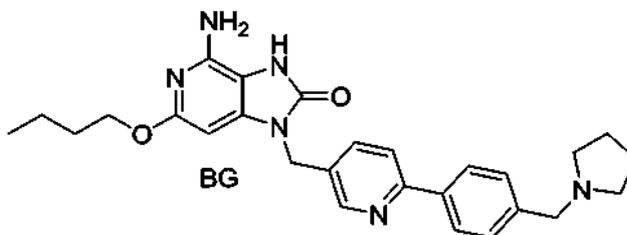
CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₇H₃₃N₆O₂: 473,6 (M+H⁺); Encontrado: 473,1 (M+H⁺).



20 Sintetizado a partir del compuesto **107** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)pirrolidina.

109: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 8,55 (s, 1H), 7,18-7,96 (m, 6H), 6,65 (s a, 2H), 5,85 (s, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,12 (c, 2H, J = 7 Hz), 3,69 (s, 2H), 2,55 (m, 4H), 1,81 (m, 4H), 1,68 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,17 (m a, 3H), 0,95 (t, 3H, J = 7 Hz).

25 CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₉H₃₇N₆O₅: 549,6 (M+H⁺); Encontrado: 549,1 (M+H⁺).



Sintetizado a partir del **109** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **AW**.

30 **BG**: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 8,99 (s, 1H), 8,61 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,37 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,10 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,87 (d, 2H, J = 8 Hz), 6,77 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,31 (t, 2H, J = 7 Hz), 3,56 (m, 2H), 3,27 (m, 2H),

2,22 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,01 (t, 3H, $J = 7$ Hz).
 CLEM-IEN⁺: calc. para C₂₇H₃₃N₆O₂: 473,6 (M+H⁺); Encontrado: 473,1 (M+H⁺).

Ejemplos biológicos

5

Protocolo de ensayo de CMSP

10 Se realizaron ensayos utilizando los compuestos de la presente invención, para determinar la estimulación de
 citocinas a las 24 horas a partir de células mononucleares de sangre periférica (CMSP). Los ensayos se ejecutaron
 por duplicado, con curvas de 8 puntos, de dilución semilogarítmica. Los compuestos de la presente invención se
 diluyeron a partir de una solución de DMSO 10 mM. Los sobrenadantes celulares se ensayaron de forma directa
 para IFN α y con una dilución de 1:10 para TNF α . Los ensayos se realizaron de un modo similar al que se describe
 en Bioorg. Med. Chem. Lett. 16, 4559, (2006). Concretamente, se descongelaron CMSP crioconservadas y se
 sembraron 750.000 células/pocillo en placas de 96 pocillos, en 190 μ l/pocillo de medio celular. Después, las CMSP
 15 se incubaron durante 1 hora a 37 °C y CO₂ al 5 %. A continuación, se añadieron los compuestos de la presente
 invención en 10 μ l de medio celular en una titulación de 8 puntos, de dilución semilogarítmica. Las placas se
 incubaron a 37 °C y CO₂ al 5 % durante 24 horas y, después, se centrifugaron a 1200 rpm durante 10 min, lo que se
 siguió de la recolección de sobrenadante y almacenamiento del mismo a -80 °C. Se ensayó la secreción de citocinas
 con los kits Luminex y Upstate multi-plex, utilizando un instrumento de análisis Luminex. El valor de CEM para IFN
 20 era la concentración mínima a la que la producción de IFN- α estimulada por el compuesto llegaba a tres veces por
 encima del fondo, según se determinó utilizando el método de ensayo anterior.

25 Los compuestos de la presente invención tienen valores de CEM para IFN (nM) en el intervalo de aproximadamente
 0,1 a aproximadamente 10.000, o aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1.000, o aproximadamente 0,1 a
 aproximadamente 300, o aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100, o aproximadamente 0,1 a
 aproximadamente 10, o aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5, o aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,
 o menos de aproximadamente 5000, o menos de aproximadamente 3000, o menos de aproximadamente 1000, o
 menos de aproximadamente 500, o menos de aproximadamente 400, o menos de aproximadamente 300, o menos
 30 de aproximadamente 200, o menos de aproximadamente 100, o menos de aproximadamente 50, o menos de
 aproximadamente 20, o menos de aproximadamente 10, o menos de aproximadamente 5 o menos de
 aproximadamente 1.

35 En una realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de CEM_{máx} para IFN (nM) de ≤ 1000 nM.
 La Tabla 1 muestra los valores de MEC para IFN para los compuestos divulgados en los Ejemplos A-I de la presente
 solicitud.

Tabla 1

Ejemplo	CEM
A	d
B	c
C	b
D	a
E	a
F	a
G	a
H	a
I	a
J	a
K	a
I	a
M	a
N	a
O	a
P	a
Q	a
R	a
S	a
T	a
U	a
W	a
X	a
Y	b
Z	a

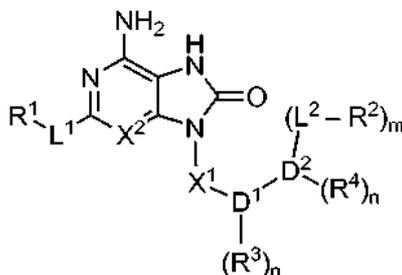
AA	d
AB	d
AC	a
AD	a
AF	a
AG	a
AH	a
AI	a
AJ	a
AK	a
AL	a
AM	c
AN	a
AO	a
AP	a
AQ	a
AR	a
AS	a
AT	a
AU	a
AV	a
AW	b
AX	b
AY	c
AZ	a
BA	a
BB	b
BC	a
BD	a
BE	a
BF	a
BG	a
CEM = concentración mínima para la inducción de IFN-alfa ≥ 3 veces por encima del fondo a: ≤ 1 nM b: 1 nM - 9 nM c: 10 nM - 99 nM d: 100 nM - 1000 nM e: ≥ 1000 nM	

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

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



5

I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

L¹ es -O-;

10 R¹ es H, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, carbocililo, carbocililo sustituido, heterocililo, heterocililo sustituido, carbociclilalquilo, carbociclilalquilo sustituido, heterociclilalquilo o heterociclilalquilo sustituido;

X¹ es alquileo;

D¹ es arilo o heteroarilo;

15 D² es arilo o heteroarilo;

n es 0, 1 o 2;

20 cada R³ y R⁴ es independientemente alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, =O, -OR⁸, -SR⁸, -NR⁹R¹⁰, =NR⁸, =NOR⁸, =NNR⁸R⁹, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -NR⁸C(=O)R⁹, -NR⁸C(=O)OR⁹, -NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)OR⁸, -OC(=O)NR⁹R¹⁰, -OC(=O)OR⁸, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂OR⁸, -S(=O)₂R⁸, -OS(=O)₂OR⁸, -S(=O)₂NR⁹R¹⁰, -S(=O)R⁸, -NR⁸S(=O)₂R⁹, -NR⁸S(=O)₂NR⁹R¹⁰, -NR⁸S(=O)₂OR⁹, -OS(O)₂NR⁹R¹⁰, -OP(=O)(OR⁸)₂, -P(=O)(OR⁸)₂, -P(O)(OR⁸)(R⁹), -P(O)R⁹R¹⁰, -OP(=O)R⁹R¹⁰, -C(=S)R⁸, -C(=S)OR⁸, -C(=O)SR⁸, -C(=S)SR⁸, -C(=S)NR⁹R¹⁰, -C(=NR⁸)NR⁹R¹⁰ o -NR⁸C(=NR⁸)NR⁹R¹⁰;

m es 1 o 2;

25 L² es alquileo;

X² es N o C-R⁵;

R⁵ es H, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, ciano, azido, -C(O)H, -C(O)R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂NR⁸R⁹, -C(O)OR⁸ o -C(O)NR⁹R¹⁰;

R² es -NR⁶R⁷;

30 R⁶ y R⁷ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 8 miembros, sustituido o sin sustituir, que puede contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O, S o P; y

R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, heteroalquilo,

heteroalquilo sustituido, carbocililo, carbocililo sustituido, carbociclilalquilo, carbociclilalquilo sustituido,

heterocililo, heterocililo sustituido, heterociclilalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido,

heterociclilalquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido,

35 carbociclilalqueno, carbociclilalqueno sustituido, carbociclilalquino, carbociclilalquino sustituido,

heterociclilalqueno, heterociclilalqueno sustituido, heterociclilalquino, heterociclilalquino sustituido,

arilalqueno, arilalqueno sustituido, arilalquino, arilalquino sustituido, heteroarilalqueno, heteroarilalqueno

sustituido, heteroarilalquino, heteroarilalquino sustituido, carbociclilheteroalquilo, carbociclilheteroalquilo

40 sustituido, heterociclilheteroalquilo, heterociclilheteroalquilo sustituido, arilheteroalquilo, arilheteroalquilo

sustituido, heteroarilheteroalquilo o heteroarilheteroalquilo sustituido.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X² es N.

45 3. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en donde X² es C-R⁵.

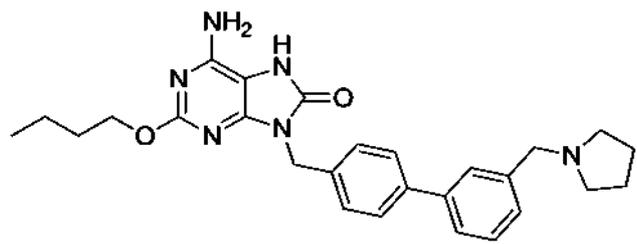
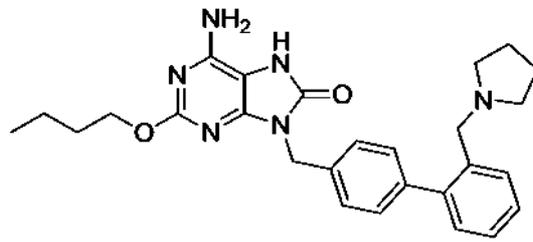
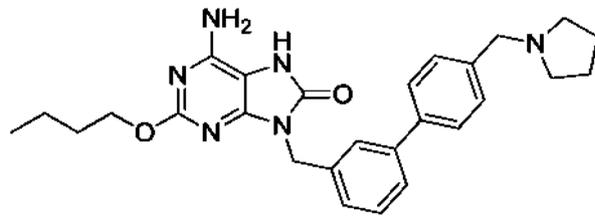
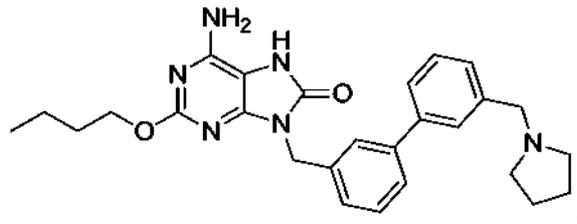
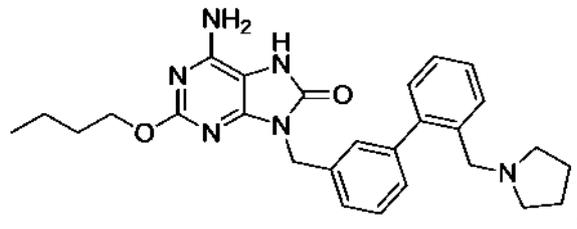
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en donde D¹ es arilo.

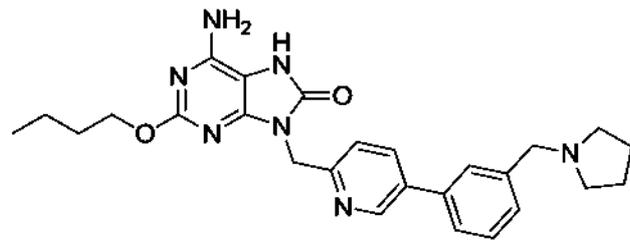
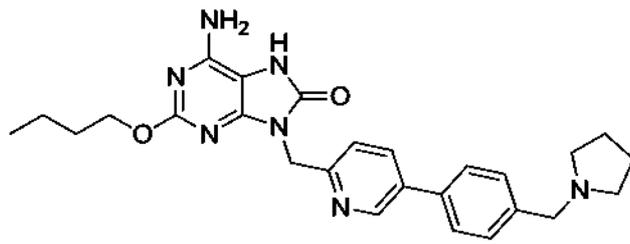
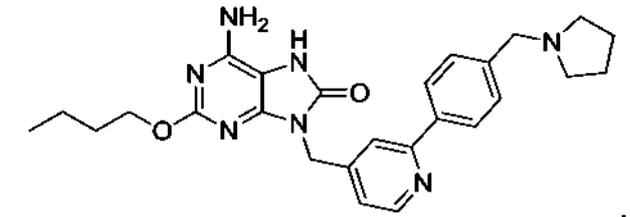
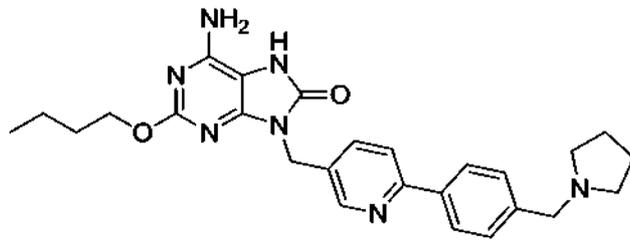
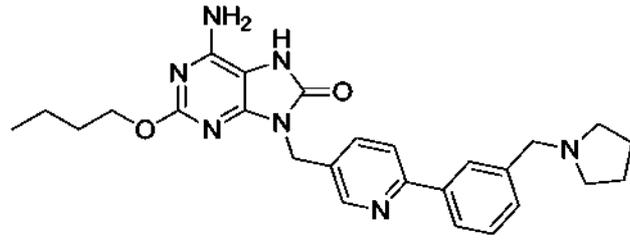
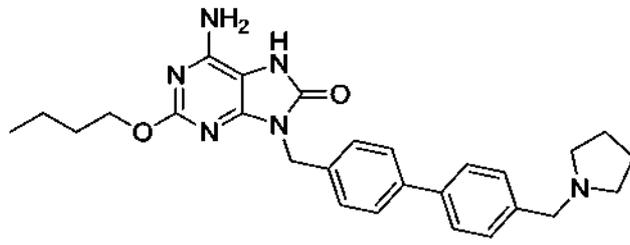
5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde D¹ es fenilo.

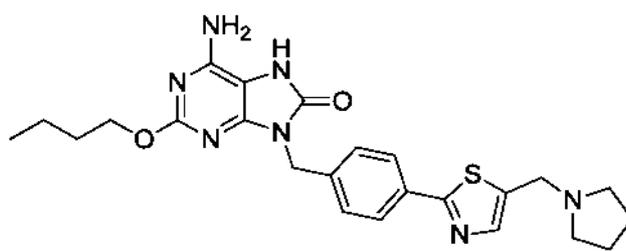
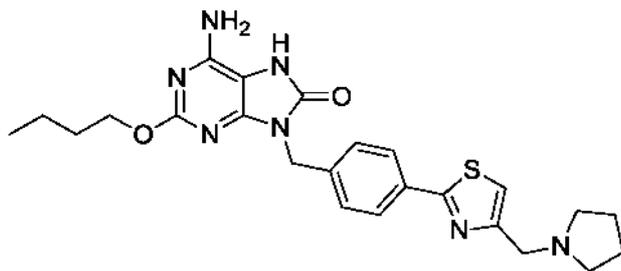
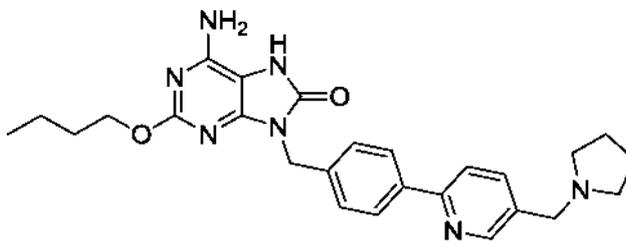
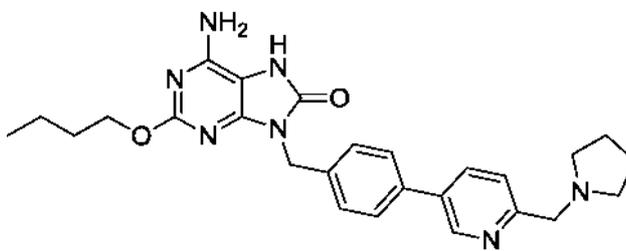
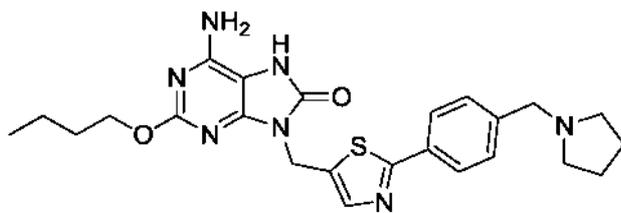
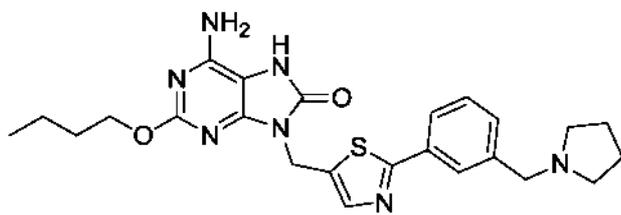
50

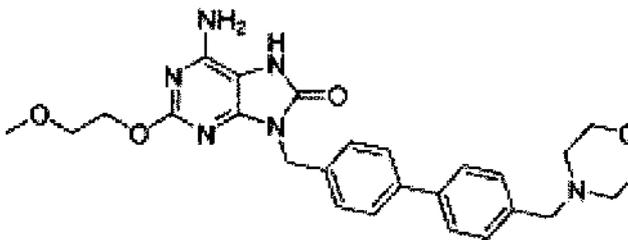
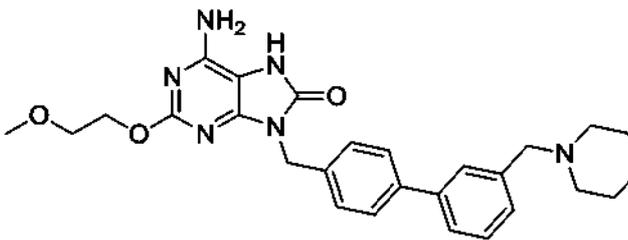
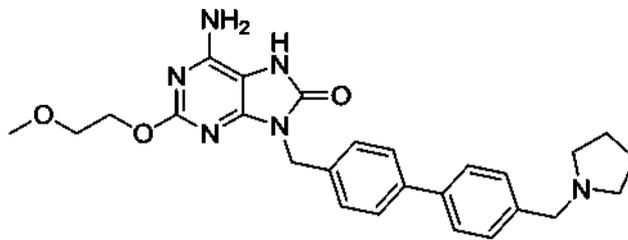
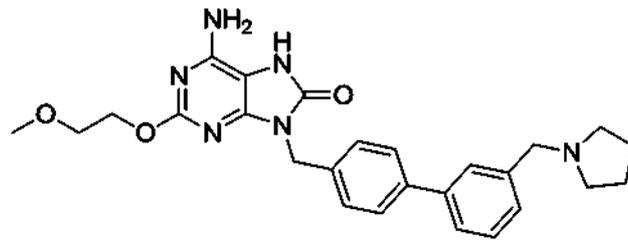
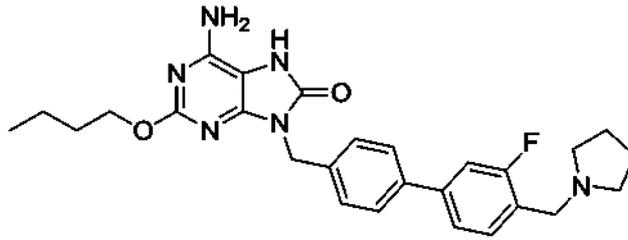
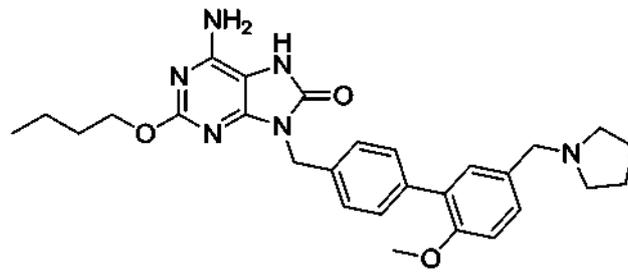
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en donde D² es arilo.

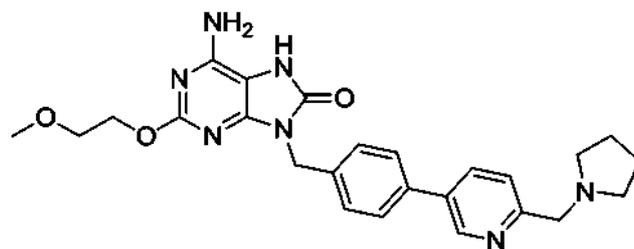
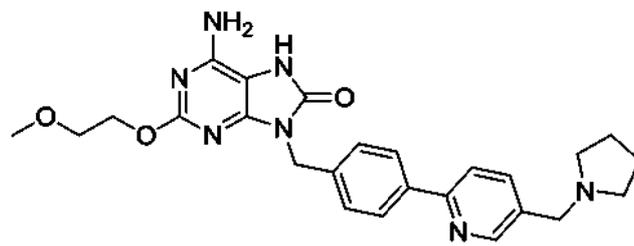
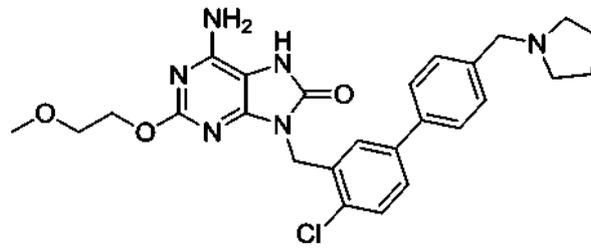
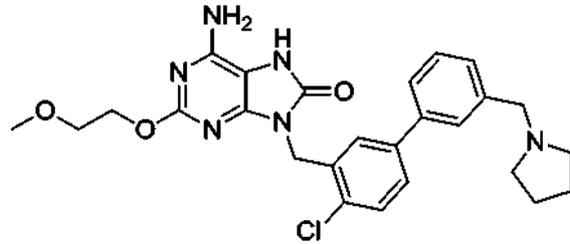
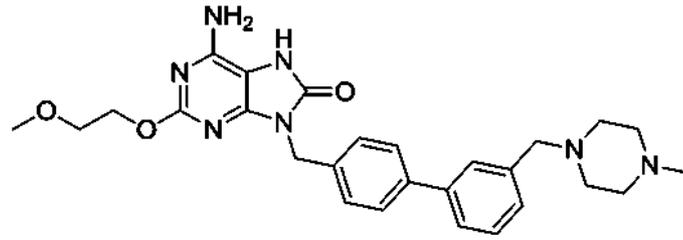
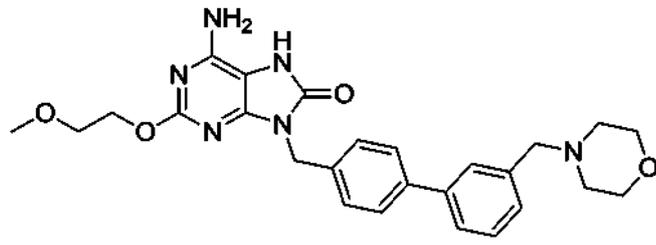
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

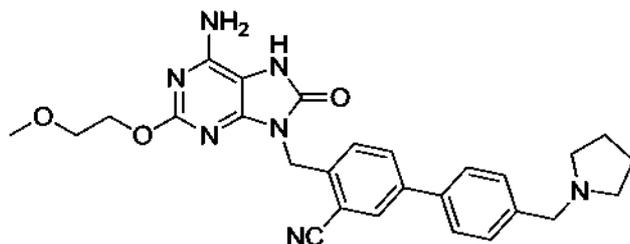
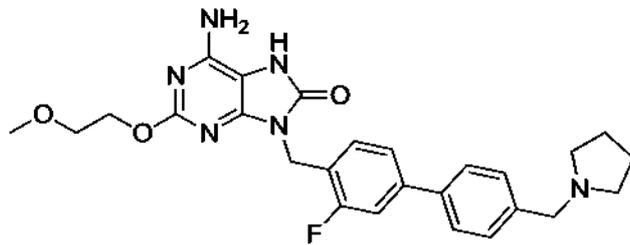
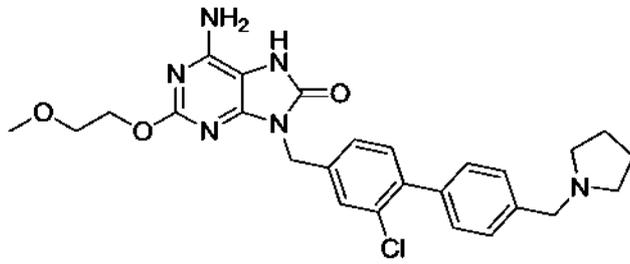
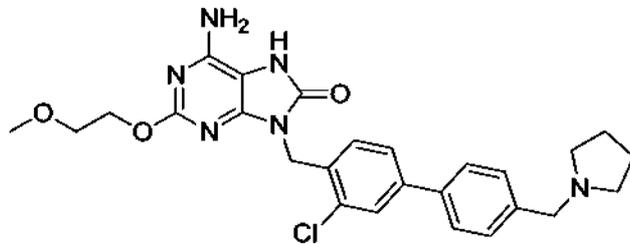
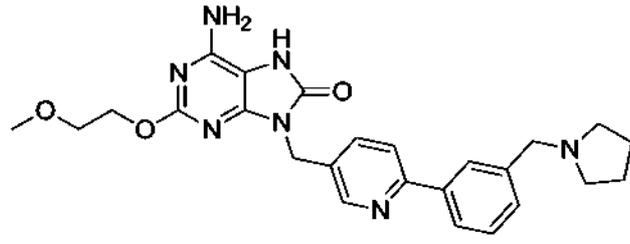
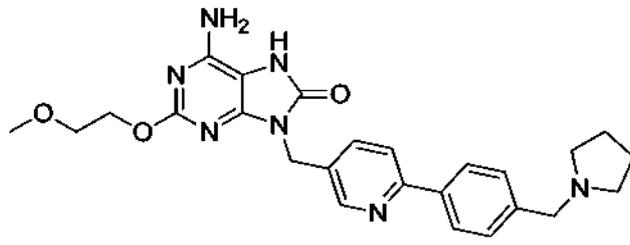


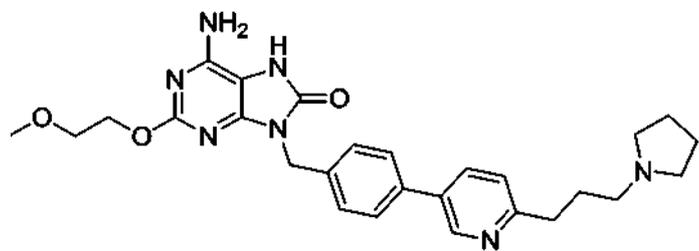
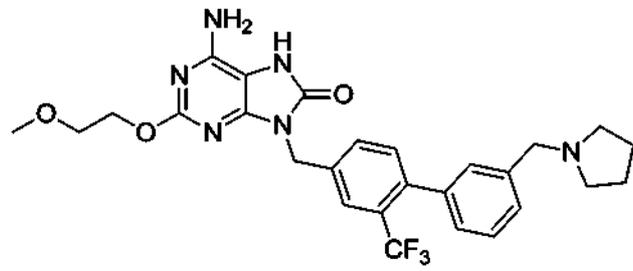
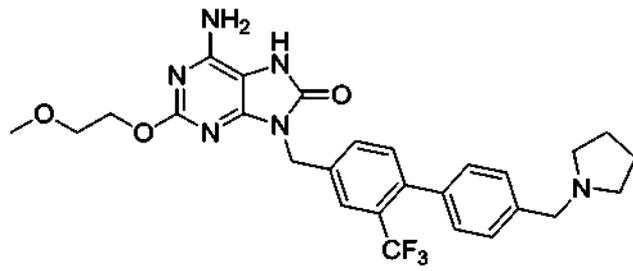
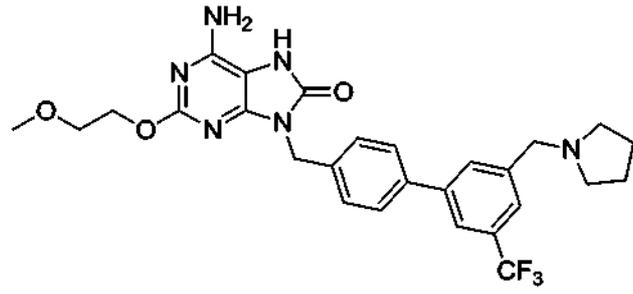
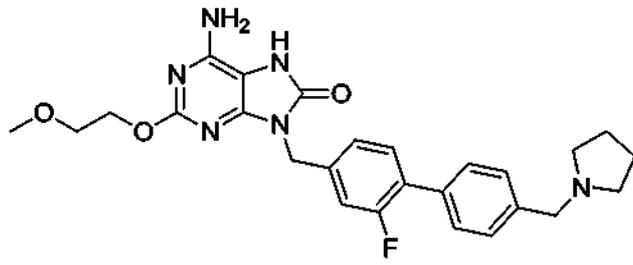


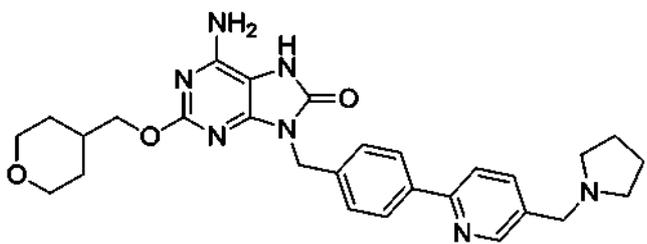
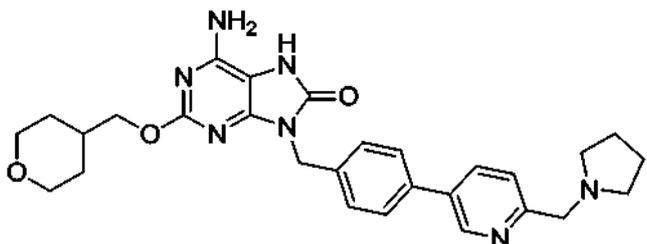
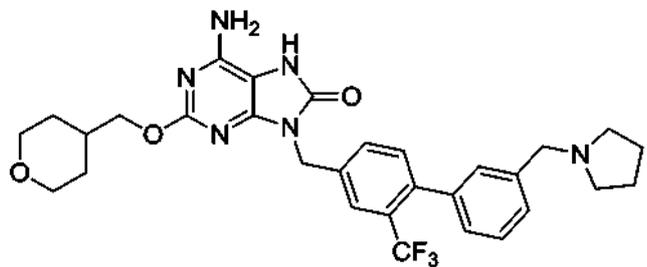
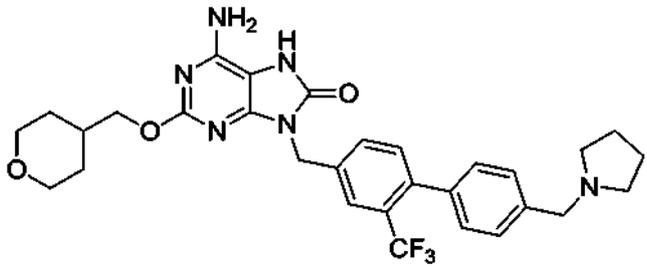
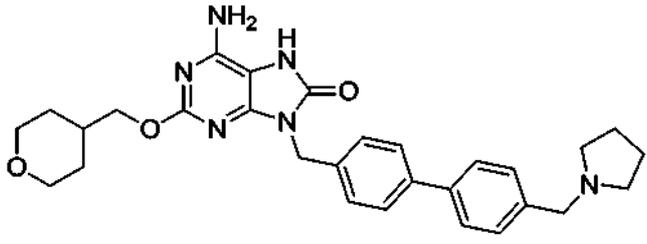
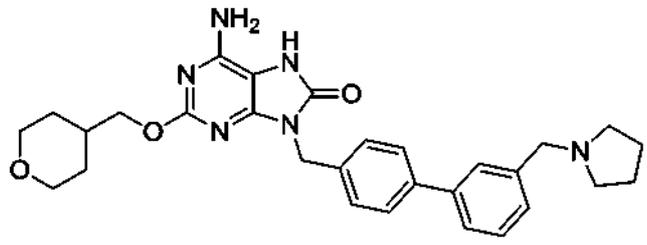


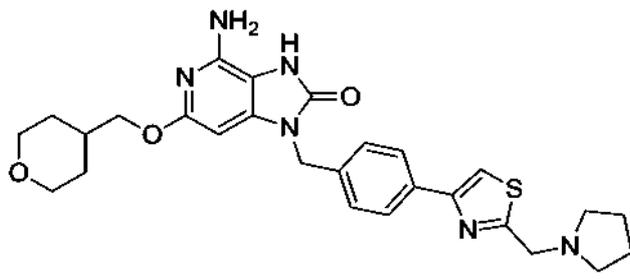
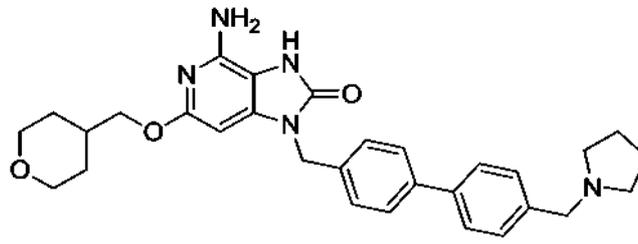
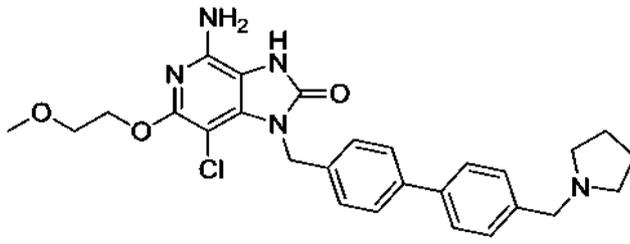
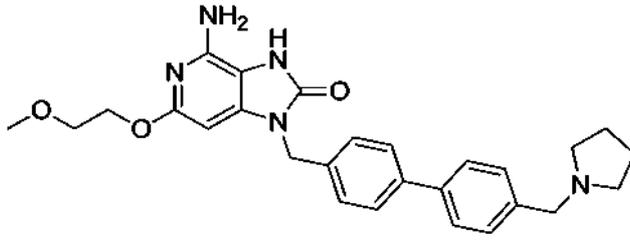
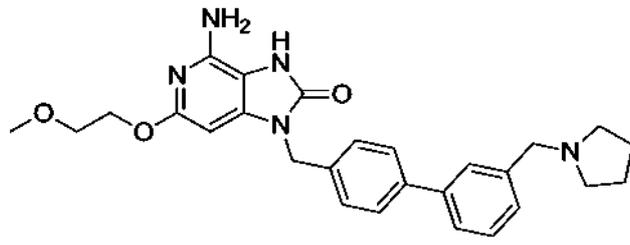


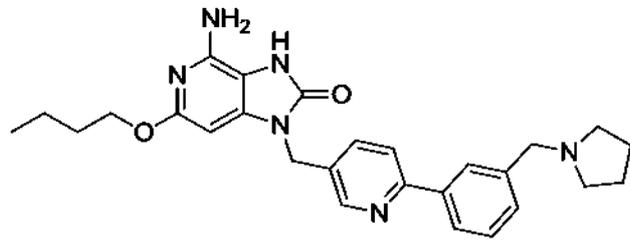
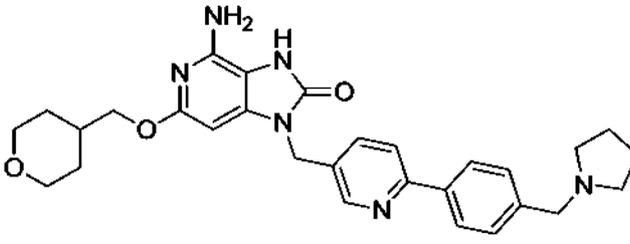
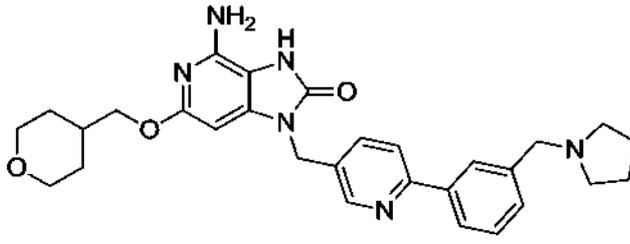
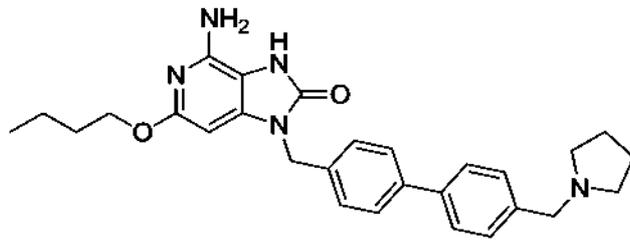




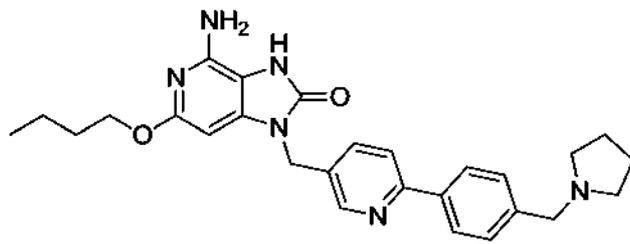






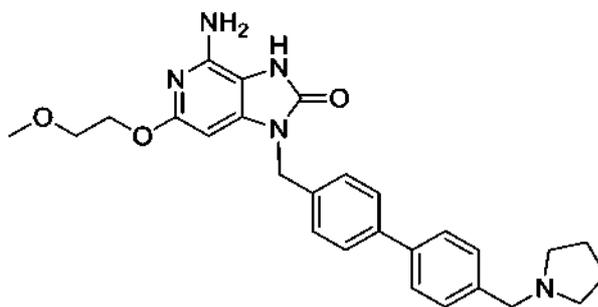


y



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 8, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, que comprende adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, para su uso en un método para el tratamiento de una infección vírica.
- 15 12. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el tratamiento da como resultado uno o más de una reducción de la carga vírica o la eliminación de ARN vírico.
- 20 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, para su uso en un método para el tratamiento o la prevención de melanoma, carcinoma de pulmón no microcítico, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células basales, carcinoma de células renales, mieloma, rinitis alérgica, asma, EPOC, colitis ulcerosa, fibrosis hepática, VHB, VHC, VPH, VRS, SRAG, VIH o gripe.