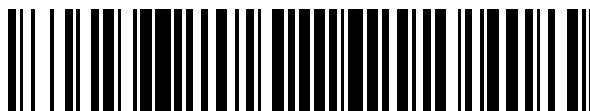


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 486**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

C07F 9/6561 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2012 PCT/US2012/071065**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013 WO13096681**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2012 E 12814092 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2017 EP 2794611**

54 Título: **Pirazolo[1,5-a]pirimidinas como agentes antivirales**

30 Prioridad:

22.12.2011 US 201161579625 P

30.03.2012 US 201261618510 P

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

21.12.2017

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)

333 Lakeside Drive

Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:

HUI, HON CHUNG;

SANGI, MICHAEL;

YANG, HAI;

JANSA, PETR;

MACKMAN, RICHARD L.;

PARRISH, JAY, P.;

BOOJAMRA, CONSTANTINE G.;

SIEGEL, DUSTIN y

SPERANDIO, DAVID

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 647 486 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

Pirazolo[1,5-a]pirimidinas como agentes antivirales

5 Referencia cruzada a solicitud relacionada

La presente solicitud de patente reivindica el beneficio de prioridad del documento de Solicitud de Estados Unidos con número de serie 61/579625, presentado el 22 de diciembre de 2011 y del documento de Solicitud de Estados Unidos con número de serie 61/618510, presentado el 30 de marzo de 2012.

10

Antecedentes

Los virus *Pneumovirinae* son ARN virus, monocatenarios, de sentido negativo que son responsables de numerosas enfermedades humanas y animales prevalentes. La subfamilia de virus *Pneumovirinae* es una parte de la familia *Paramyxoviridae* e incluye el virus respiratorio sincitial humano (VRSH). Casi todos los niños habrán tenido una infección por VRSH en su segundo cumpleaños. El VRSH es la causa principal de las infecciones del tracto respiratorio inferior en la infancia y la niñez, requiriendo hospitalización de un 0,5 % a un 2 % de los infectados. Los ancianos y adultos con enfermedad cardíaca crónica, pulmonar o los que están inmunosuprimidos también presentan un alto riesgo de desarrollar una enfermedad grave por VRSH (<http://www.cdc.gov/rsv/index.html>). En la actualidad no se encuentra disponible ninguna vacuna para prevenir la infección por VRSH. El anticuerpo monoclonal palvizumab está disponible para inmunopprofilaxis, pero su uso está restringido a niños con alto riesgo, por ejemplo, niños prematuros o aquellos con enfermedad cardíaca o pulmonar congénita, y el coste para su uso general es a menudo prohibitivo. Además, se ha aprobado el análogo de nucleósido ribavirina como el único agente antiviral para tratar infecciones por VRSH, pero tiene una eficacia limitada. Por lo tanto, existe la necesidad de compuestos terapéuticos anti-*Pneumovirinae*. El documento de Patente WO2003/095455 discute compuestos y formulaciones para su uso en la profilaxis y el tratamiento de infecciones virales por herpes.

20

25

El documento de Patente WO 2011/163518 discute compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de infecciones por virus *Pneumovirinae*, en particular infecciones por virus respiratorio sincitial humano.

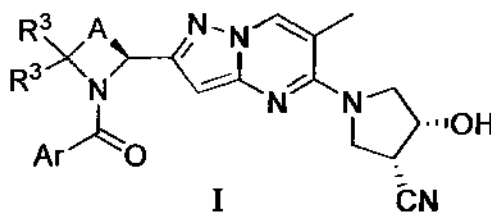
30

Sumario

En el presente documento se proporcionan métodos y compuestos para el tratamiento de infecciones causadas por la familia de virus *Pneumovirinae*.

35

Por lo tanto, una realización proporciona un compuesto de fórmula I:



40 o una sal o éster del mismo;
en la que:

A es $-(C(R^4)_2)_n-$ en la que uno cualquiera $C(R^4)_2$ de dicho $-(C(R^4)_2)_n-$ puede estar opcionalmente reemplazado con $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, NH o NR^a ;

45 n es 3, 4, 5 o 6;

cada p es 1 o 2;

Ar es un grupo heterociclilo C_2-C_{20} o un grupo arilo C_6-C_{20} , en el que el grupo heterociclilo C_2-C_{20} o el grupo arilo C_6-C_{20} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 R^6 ;

50 cada R^3 , R^4 y R^6 es independientemente H, oxo, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN , NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), arilo C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , cicloalquilo (C_3-C_7) o carbocicilalquilo (C_4-C_8);

55 o dos R^4 en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar opcionalmente un doble enlace entre los dos carbonos a los que están unidos o pueden formar un anillo de cicloalquilo (C_3-C_7) en el que un átomo de carbono de dicho anillo de cicloalquilo (C_3-C_7) puede estar opcionalmente reemplazado con $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ o $-NR^a-$;

o cuatro R^4 en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar opcionalmente un anillo

de arilo C₆ opcionalmente sustituido;

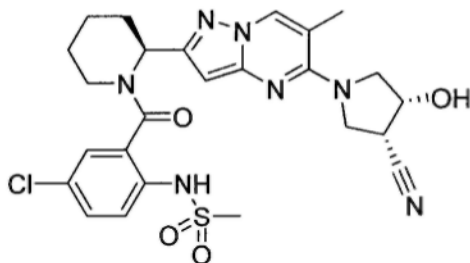
o dos R⁴ en el mismo átomo de carbono, cuando se toman juntos, pueden formar opcionalmente un anillo de cicloalquilo (C₃-C₇) en el que un átomo de carbono de dicho anillo de cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar opcionalmente reemplazado con -O-, -S-, -S(O)_p-, -NH- o NR^a-;

5 o dos R⁶ en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar opcionalmente un anillo de cicloalquilo (C₃-C₇) en el que un átomo de carbono de dicho anillo de cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar opcionalmente reemplazado con -O-, -S-, -S(O)_p-, -NH- o NR^a-;

10 cada R^a es independientemente alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbociclilalquilo (C₄-C₈) en el que cualquier alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈) o alquino (C₂-C₈) de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más OH, NH₂, CO₂H, heterociclilo C₂-C₂₀, y en el que cualquier arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbociclilalquilo (C₄-C₈) de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) OH, NH₂, CO₂H, heterociclilo C₂-C₂₀ o alquilo (C₁-C₈);

15 cada R¹¹ o R¹² es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇), carbociclilalquilo (C₄-C₈), -C(=O)R^a, -S(O)_pR^a o arilalquilo (C₁-C₈); o R¹¹ y R¹² tomados junto con un nitrógeno al que están ambos unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que un átomo de carbono cualquiera de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado con -O-, -S-, -S(O)_p-, -NH-, -NR^a- o -C(O)-; y

20 en la que cada alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbociclilalquilo (C₄-C₈) de cada R⁶, R¹¹ o R¹² está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5) oxo, halógeno, hidroxilo, NH₂, CN, N₃, N(R^a)₂, NHR^a, SH, SR^a, S(O)_pR^a, OR^a, alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), -C(O)R^a, -C(O)H, -C(=O)OR^a, -C(=O)OH, -C(=O)N(R^a)₂, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NH₂, NHS(O)_pR^a, NR^aS(O)_pR^a, NHC(O)R^a, NR^aC(O)R^a, NHC(O)OR^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NHR^a, NR^aC(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)NH₂, NHC(O)NHR^a, NHC(O)N(R^a)₂, NHC(O)NH₂, =NH, =NOH, =NOR^a, NR^aS(O)_pNHR^a, NR^aS(O)_pN(R^a)₂, NR^aS(O)_pNH₂, NHS(O)_pNHR^a, NHS(O)_pN(R^a)₂, NHS(O)_pNH₂, -OC(=O)R^a, -OP(O)(OH)₂ o R^a; siempre que el compuesto no sea:



30 Otra realización proporciona un compuesto de fórmulas 1-111 (es decir, los compuestos 1-111), como se describe en los ejemplos 1 y 2, o una sal o éster del mismo.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula I (por ejemplo, los compuestos 112-209) o un estereoisómero (por ejemplo enantiómero, diastereómero, atropisómero) o una sal o éster del mismo.

35 Otra realización proporciona un compuesto de fórmulas 1-111 o un estereoisómero (por ejemplo, enantiómero, diastereómero, atropisómero) o una sal o éster del mismo.

40 Otra realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otra realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmulas 1-111 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) con necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, sal, o éster.

50 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula 1-111 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) con necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, sal, o éster.

55 Otra realización proporciona un tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato o solvato de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo para su uso en un método de

tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) con necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato, solvato, sal o éster.

5 Otra realización proporciona un tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato o solvato de un compuesto de fórmulas 1-111, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) con necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato, solvato, sal o éster.

10 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo para su uso en un método de tratamiento de una infección por virus respiratorio sincitial en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) con necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, sal, o éster.

15 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula 1-111, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo para su uso en un método de tratamiento de una infección por virus respiratorio sincitial en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) con necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, sal, o éster.

20 Otra realización proporciona un tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato o solvato de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo para su uso en un método de tratamiento de una infección por virus respiratorio sincitial en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) con necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato, solvato, sal o éster.

25 Otra realización proporciona un tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato o solvato de un compuesto de fórmulas 1-111, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo para su uso en un método de tratamiento de una infección por virus respiratorio sincitial en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato, solvato, sal o éster.

30 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, sal, o éster.

35 Otra realización proporciona un compuesto de fórmulas 1-111 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, sal, o éster.

40 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, sal, o éster, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional.

45 Otra realización proporciona un compuesto de fórmulas 1-111 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, sal, o éster en combinación con al menos un agente terapéutico adicional.

50 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico de combinación que comprende:

- 55
- a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo; y
 - 60 b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional activo frente a virus *Pneumovirinae* infecciosos.

65 Otra realización proporciona un compuesto de fórmulas 1-111 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico de combinación que comprende:

- a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmulas 1-111 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo; y
- b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional activo frente a virus *Pneumovirinae* infecciosos.

5 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico de combinación que comprende:

- 10 a) un agente terapéutico seleccionado entre un compuesto de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres del mismo; y
- b) un agente terapéutico activo frente a virus *Pneumovirinae* infecciosos.

15 Otra realización proporciona un compuesto de fórmulas 1-111 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico de combinación que comprende:

- 20 a) un agente terapéutico seleccionado entre un compuesto de fórmulas 1-111 y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres del mismo; y
- b) un agente terapéutico activo frente a virus *Pneumovirinae* infecciosos.

25 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por virus respiratorio sincitial en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico de combinación que comprende:

- 30 a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo; y
- b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional activo frente a virus respiratorios sincitiales infecciosos.

35 Otra realización proporciona un compuesto de fórmulas 1-111 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por virus respiratorio sincitial en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico de combinación que comprende:

- 40 a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmulas 1-111 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo; y
- b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional activo frente a virus respiratorios sincitiales infecciosos.

45 Otra realización proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por virus respiratorio sincitial en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico de combinación que comprende:

- 50 a) un agente terapéutico seleccionado entre un compuesto de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres del mismo; y
- b) un agente terapéutico activo frente a virus *Pneumovirinae* infecciosos.

55 Otra realización proporciona un compuesto de fórmulas 1-111 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por virus respiratorio sincitial en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico de combinación que comprende:

- 60 a) un agente terapéutico seleccionado entre un compuesto de fórmulas 1-111 y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres del mismo; y
- b) un agente terapéutico activo frente a virus *Pneumovirinae* infecciosos.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en terapia médica.

65 Otra realización proporciona un compuesto de fórmulas 1-111 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo para su uso en terapia médica.

Otra realización proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección vírica causada por un virus *Pneumovirinae* o un virus respiratorio sincitial.

- 5 Otra realización proporciona un compuesto de fórmulas 1-111 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección vírica causada por un virus *Pneumovirinae* o un virus respiratorio sincitial.

- 10 Otra realización proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento de una infección vírica causada por un virus *Pneumovirinae* o un virus respiratorio sincitial en un mamífero (por ejemplo un ser humano).

- 15 Otra realización proporciona el uso de un compuesto de fórmulas 1-111 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento de una infección vírica causada por un virus *Pneumovirinae* o un virus respiratorio sincitial en un mamífero (por ejemplo un ser humano).

Otra realización proporciona procesos y nuevos compuestos intermedios desvelados en el presente documento que son útiles para preparar un compuesto de fórmula I o un compuesto de fórmulas 1-111.

- 20 Otra realización proporciona nuevos métodos para síntesis, análisis, separación, aislamiento, purificación, caracterización, y ensayo de los compuestos que se desvelan en el presente documento.

Descripción detallada

25 Definiciones

A menos que se indique de otro modo, se pretende que los siguientes términos y expresiones que se usan en el presente documento tengan los siguientes significados:

- 30 Cuando se usan nombres comerciales en el presente documento, los solicitantes pretenden que incluyan independientemente el producto de nombre comercial y el ingrediente o ingredientes farmacéuticos activos del producto de nombre comercial.

- 35 El término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₂₀), de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₈), o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₆). Algunos 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.

- 50 El término "alcoxi" se refiere a un grupo que tiene la fórmula -O-alquilo, en el que un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, está unido a la molécula precursora a través de un átomo de oxígeno. La parte 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). Algunos ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi (-O-CH₃ u -OMe), etoxi (-OCH₂CH₃ u -OEt), t-butoxi (-O-C(CH₃)₃ u -OtBu) y similar.

- 55 El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo están reemplazados con un átomo de halógeno. La parte 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, haloalquilo C₁-C₆). Algunos ejemplos de grupos haloalquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃, y similar.

- 60 El término "alquenilo" se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado con al menos un sitio de insaturación, es decir un doble enlace carbono-carbono, sp². Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₂₀), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₈), o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₆). Algunos ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, etileno o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), ciclopentenilo (-C₅H₇), y 5-hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).

- 65

El término "alquinilo" se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado con al menos un sitio de insaturación, es decir un triple enlace carbono-carbono, *sp*. Por ejemplo, un grupo alquinilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₂₀), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₈), o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₆). Algunos ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilénico (-C=CH), propargilo (-CH₂C=CH), y similar.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a F, Cl, Br, o I.

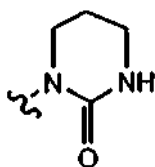
El término "arilo" se refiere a un radical hidrocarburo aromático obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un sistema de anillos aromático precursor. Por ejemplo, un grupo arilo puede tener de 6 a 20 átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono, o de 6 a 10 átomos de carbono. Los grupos arilo habituales incluyen, pero no se limitan a, radicales obtenidos a partir de benceno (por ejemplo, fenilo), naftaleno, antraceno, y similares.

El término "arilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, por lo general un átomo de carbono terminal o sp³, está reemplazado con un radical arilo. Los grupos arilalquilo habituales incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similar. El grupo arilalquilo puede comprender de 7 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el resto a arilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

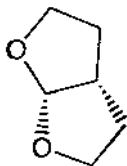
El término "profármaco", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera la sustancia farmacológica, es decir, el ingrediente activo, como resultado de una reacción o reacciones químicas espontáneas, una reacción o reacciones químicas catalizadas por enzimas, fotólisis, y/o una reacción o reacciones químicas metabólicas. De ese modo, un profármaco es un análogo o forma latente modificado covalentemente de un compuesto terapéuticamente activo.

El experto en la materia reconocerá que los sustituyentes y los demás restos de los compuestos de fórmula I se deberían seleccionar con el fin de proporcionar un compuesto que sea suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que se pueda formular en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Se contempla que los compuestos de fórmula I que tienen tal estabilidad están dentro del alcance de la presente invención.

El término "heterociclo" o "heterociclilo", como se usa en el presente documento, incluye a modo de ejemplo y no de limitación los heterociclos que se describen en Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente los capítulos 1, 3, 4, 6, 7, y 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 a la actualidad), en particular los volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. En una realización específica de la invención, "heterociclo" incluye un "carbociclo", como se define en el presente documento, en el que uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, o 4) átomos de carbono se han reemplazado con un heteroátomo (por ejemplo O, N, o S). Los términos "heterociclo" o "heterociclilo" incluyen anillos saturados, anillos parcialmente insaturados, y anillos aromáticos (es decir, anillos heteroaromáticos). Los heterociclilos sustituidos incluyen, por ejemplo, anillos heterocíclicos sustituidos con cualquiera de los sustituyentes que se desvelan en el presente documento incluyendo grupos carbonilo. Un ejemplo no limitante de un heterociclo sustituido con carbonilo es:



Algunos ejemplos de heterociclos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo de azufre oxidado, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, octahydroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, p-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, isatinoílo, y bis-tetrahidrofuranilo:



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

A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos unidos por nitrógeno están unidos en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, la posición 2 de un isoindol, o isoindolina, la posición 4 de una morfolina, y la posición 9 de un carbazol, o p-carbolina. Aún más habitualmente, los heterociclos unidos por nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo, y 1-piperidinilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclilo aromático que tiene al menos un heteroátomo en el anillo. Algunos ejemplos no limitantes de heteroátomos adecuados que se pueden incluir en el anillo aromático incluyen oxígeno, azufre, y nitrógeno. Algunos ejemplos no limitantes de anillos de heteroarilo incluyen todos los de los anillos aromáticos enumerados en la definición de "heterociclilo", incluyendo piridinilo, pirrolilo, oxazolilo, indolilo, isoindolilo, purinilo, furanilo, tienilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, carbazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, piridazilo, pirimidilo, pirazilo, etc.

El término "carbociclo" o "carbociclilo" se refiere a un anillo saturado (es decir, cicloalquilo), parcialmente insaturado (por ejemplo, cicloalqueno, cicloalcadieno, etc.) o aromático que tiene de 3 a 7 átomos de carbono como monociclo, de 7 a 12 átomos de carbono como biciclo, y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono como policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 7 átomos de anillo, aún más habitualmente 5 o 6 átomos de anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos de anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema bicíclico [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos de anillos dispuestos como un sistema bicíclico [5,6] o [6,6], o anillos condensados espiránicamente. Algunos 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 fenilo. Algunos ejemplos no limitantes de biciclo carbociclos incluyen naftilo, tetrahidronaftaleno, y decalina.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono como monociclo, de 7 a 12 átomos de carbono como biciclo, y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono como policiclo. Los grupos cicloalquilo monocíclicos tienen de 3 a 7 átomos de anillo, aún más habitualmente 5 o 6 átomos de anillo. Los grupos cicloalquilo bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos de anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema bicíclico (4,5), (5,5), (5,6) o (6,6), o 9 o 10 átomos de anillos dispuestos como un sistema bicíclico (5,6) o (6,6). Los grupos cicloalquilo incluyen hidrocarburos mono, bi y policíclicos, ya sean condensados, con puente, o espiránicos. Algunos 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, biciclo[3.1.0]hex-6-ilo y similares.

El término "carbociclicilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono está reemplazado con un radical carbociclicilo como se describe en el presente documento. Algunos ejemplos habituales, aunque no limitantes, de grupos carbociclicilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo.

Los sustituyentes seleccionados que comprenden los compuestos de fórmula I pueden estar presentes en un grado recursivo. En este contexto, "sustituyente recursivo" significa que un sustituyente puede citar otro caso de sí mismo. Las recitaciones múltiples pueden ser directas o indirectas a través de una secuencia de otros sustituyentes. Debido a la naturaleza recursiva de tales sustituyentes, teóricamente, puede estar presente un gran número de compuestos en cualquier realización dada. El experto habitual en la materia de la química médica entiende que el número total de tales sustituyentes está razonablemente limitado por las propiedades deseadas del compuesto pretendido. Tales propiedades incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, propiedades físicas tales como peso

molecular, solubilidad o log P, propiedades de aplicación tales como actividad frente a la diana pretendida, y propiedades prácticas tales como facilidad de síntesis. Los sustituyentes recursivos pueden ser un aspecto pretendido de la invención. El experto habitual en la materia de la química médica entiende la versatilidad de tales sustituyentes. En el grado que los sustituyentes recursivo se están presentes en una realización de la invención, pueden recitar otros casos de sí mismos, 0, 1, 2, 3, o 4 veces.

"Grupo protector" se refiere a un resto de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades de un compuesto en su conjunto. La subestructura química de un grupo protector varía ampliamente. Una función de un grupo protector es servir como compuesto intermedio en la síntesis de la sustancia farmacológica precursora. Los grupos protectores químicos y las estrategias para protección/desprotección se conocen bien en la técnica. Véase: "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991). Los grupos protectores se utilizan a menudo para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para ayudar a la eficacia de las reacciones químicas deseadas, por ejemplo creando y rompiendo enlaces químicos de forma ordenada y planificada. La protección de los grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, tales como la popularidad, lipofiliencia (hidrofobicidad), y otras propiedades que se pueden medir mediante las herramientas analíticas habituales. Los compuestos intermedios químicamente protegidos pueden ser por sí mismos biológicamente activos o inactivos.

Los compuestos protegidos también pueden exhibir propiedades alteradas y, en algunos casos, optimizadas *in vitro* e *in vivo*, tales como paso a través de membranas celulares y resistencia a degradación enzimática o secuestro. En este papel, los compuestos protegidos con efectos terapéuticos pretendidos se pueden denominar profármacos. Otra función de un grupo protector es convertir el fármaco precursor en un profármaco, mediante lo cual el fármaco precursor se libera tras la conversión del profármaco *in vivo*. Debido a que los profármacos activos se pueden absorber con mayor eficacia que el fármaco precursor, los profármacos pueden poseer mayor potencia *in vivo* que el fármaco precursor. Los grupos protectores se retiran *in vitro*, en el caso de los compuestos intermedios químicos, o *in vivo*, en el caso de los profármacos. Con los compuestos intermedios químicos, no es particularmente importante que los productos resultantes después de la desprotección, por ejemplo alcoholes, sean fisiológicamente aceptables, aunque en general es más deseable que los productos sean farmacológicamente inocuos.

"Resto del profármaco" significa un grupo funcional lábil que se separa del compuesto inhibidor activo durante el metabolismo, sistémicamente, en el interior de una célula, mediante hidrólisis, escisión enzimática, o mediante algún otro proceso (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" en Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pág. 113-191). Las enzimas que son capaces de un mecanismo de activación enzimático con, por ejemplo, cualquier compuesto profármaco de fosfato o fosfonato de la invención, incluyen, pero no se limitan a, amidasas, esterases, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas, y fosfasas. Los restos de profármaco pueden servir para mejorar la solubilidad, absorción y lipofiliencia para optimizar el suministro, biodisponibilidad y eficacia del fármaco. Un resto de profármaco puede incluir un metabolito activo o el propio fármaco.

Se ha de observar que todos los tautómeros, atropisómeros, polimorfos, pseudopolimorfos de los compuestos que se desvelan en el presente documento y las sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos están incluidos por la presente invención.

Un compuesto desvelado en el presente documento y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir en forma de polimorfos y pseudopolimorfos diferentes. Como se usa en el presente documento, polimorfismo cristalino significa la capacidad de un compuesto cristalino para existir en diferentes estructuras cristalinas. El polimorfismo cristalino puede resultar de diferencias en el empaquetamiento cristalino (polimorfismo de empaquetamiento) o diferencias en el empaquetamiento entre diferentes conformeros de la misma molécula (polimorfismo conformacional). Como se usa en el presente documento, pseudopolimorfismo cristalino significa la capacidad de un hidrato o solvato de un compuesto para existir en diferentes estructuras cristalinas. Los pseudopolimorfos de la presente invención pueden existir debido a diferencias en el empaquetamiento cristalino (pseudopolimorfismo de empaquetamiento) o debido a diferencias en el empaquetamiento entre diferentes conformeros de la misma molécula (pseudopolimorfismo conformacional). La presente invención comprende todos los polimorfos y pseudopolimorfos de los compuestos que se desvelan en el presente documento.

Un compuesto desvelado en el presente documento y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir en forma de un sólido amorfo. Como se usa en el presente documento, un sólido amorfo es un sólido en el que no existe orden de largo alcance de las posiciones de los átomos en el sólido. Esta definición también se aplica cuando el tamaño cristalino es dos nanómetros o menos. Se pueden usar aditivos, incluyendo disolventes, para crear las formas amorfas de la presente invención. La presente invención incluye todas las formas amorfas de los compuestos que se desvelan en el presente documento y sus sales farmacéuticamente aceptables.

El modificador "aproximadamente" usado junto con una cantidad es inclusive del valor indicado y tiene el significado indicado por el contexto (por ejemplo, incluye el grado de error asociado a la medición de la cantidad particular).

El término "tratar", como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o afección al que se aplica el término, o uno o más síntomas de tal trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, se refiere al acto de tratar, tal como se define "tratar" inmediatamente antes.

5 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, es la cantidad de compuesto desvelado en el presente documento presente en una composición descrita en el presente documento que es necesaria para proporcionar un nivel deseado de fármaco en las secreciones y tejidos de las vías aéreas y pulmones o, alternativamente, en el torrente sanguíneo de un sujeto que se trata para dar una respuesta fisiológica anticipada o efecto biológico deseado cuando tal composición se administra mediante la ruta de administración seleccionada. La cantidad precisa dependerá de numerosos factores, por ejemplo el particular desvelado en el presente documento, la actividad específica de la composición, el dispositivo de suministro empleado, las características físicas de la composición, su uso pretendido, así como consideraciones del paciente tales como gravedad de la patología, cooperación del paciente, etc., y se puede determinar fácilmente por parte del experto en la materia y por referencia a la información que se proporciona en el presente documento.

La expresión "solución salina normal" significa una solución de agua que contiene un 0,9 % (p/v) de NaCl.

20 La expresión "solución salina hipertónica" significa una solución de agua que contiene más de un 0,9 % (p/v) de NaCl. Por ejemplo, una solución salina hipertónica del 3 % contendría un 3 % (p/v) de NaCl.

25 Las sales fisiológicamente aceptables (por ejemplo una sal farmacéuticamente aceptable) de los compuestos de la invención incluye sales obtenidas a partir de una base apropiada, tal como un metal alcalino o un metal alcalinotérreo (por ejemplo, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{+2} y Mg^{+2}), amonio y NR_4 . Las sales fisiológicamente aceptables de un átomo de nitrógeno o un grupo amino incluyen (a) sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácidos sulfámicos, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares; (b) las sales formadas con ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido cítrico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido isetiónico, ácido lactobiónico, ácido tánico, ácido palmítico, ácido algínico, ácido poliglútamico, ácido naftalenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido poligalacturónico, ácido malónico, ácido sulfosalicílico, ácido glicólico, 2-hidroxi-3-naftoato, pamoato, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido ftálico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido etanosulfónico, lisina, arginina, ácido glutámico, glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina, leucina y similares; y (c) sales formadas a partir de aniones elementales, por ejemplo, cloro, bromo, y yodo. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como Na^+ y NR_4^+ . Cada R se selecciona independientemente entre H y alquilo (C_1 - C_8).

40 Para uso terapéutico, las sales de los ingredientes activos de los compuestos de la invención serán fisiológicamente aceptables, es decir, serán sales obtenidas a partir de un ácido o base de fisiológicamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos o bases que no sean fisiológicamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto fisiológicamente aceptable. Todas las sales tanto si se obtienen a partir de un ácido o base de fisiológicamente aceptable como si no, están dentro del alcance de la presente invención.

45 Se ha de entender que las composiciones del presente documento comprenden los compuestos que se desvelan en el presente documento en su forma no ionizada, así como en forma zwitteriónica, y las combinaciones con cantidades estequiométricas de agua tal como en hidratos.

50 Las definiciones y convenciones estereoquímicas que se usan 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. Numerosos compuestos orgánicos pueden existir en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada plana. 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 alrededor de su centro o centros quirales. Los prefijos d y l, D y L, o (+) y (-) se emplean para designar el signo de la rotación de la luz polarizada plana por parte del compuesto, significando S, (-), o l que el compuesto es levógiro mientras que un compuesto que tiene el prefijo R, (+), o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto en que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también se puede denominar enantiómero, y una mezcla de tales isómeros se denomina a menudo mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que se puede producir cuando no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. La expresión "mezcla racémica" y el término "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica.

65 Los compuestos que se desvelan en el presente documento tienen centros quirales, por ejemplo carbono quiral. Los compuestos de la invención incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en uno cualquiera o la totalidad de los átomos asimétricos quirales. En otras palabras, los centros quirales manifiestos de las representaciones se

proporcionan como isómeros quirales. Los enantiómeros y diastereómeros individuales, aislados o sintetizados, básicamente exentos de sus compañeros enantioméricos o diastereoméricos, están todos dentro del alcance de la invención. Las mezclas estereoisoméricas se pueden separar en sus isómeros individuales básica y ópticamente puros a través de técnicas bien conocidas tales como, por ejemplo, la separación de sales diastereoméricas formadas con auxiliares ópticamente activos, por ejemplo, ácidos o bases seguido de la conversión de vuelta a las sustancias ópticamente activas. Por lo general, el isómero óptico deseado se sintetiza por medio de reacciones estereoespecíficas, comenzando con el estereoisómero apropiado del material de partida deseado.

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

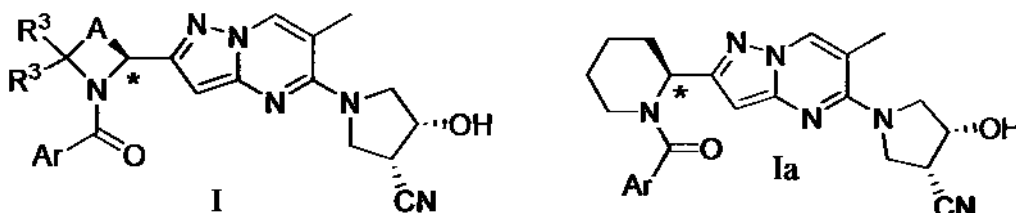
El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero que difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

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

Se ha de entender que para los compuestos desvelados en el presente documento, cuando se dibuja un enlace de forma no estereoquímica (por ejemplo, plana), el átomo al que está unido el enlace incluye todas las posibilidades estereoquímicas. También se ha de entender que cuando se dibuja un enlace de forma estereoquímica (por ejemplo en negrita, cuña en negrita, discontinua o cuña discontinua) el átomo al que está unido el enlace estereoquímico tiene la estereoquímica que se muestra a menos que se indique de otro modo.

Por lo tanto, en una realización, los compuestos que se desvelan en el presente documento son más de un 50 % de un enantiómero individual. En otra realización, los compuestos que se desvelan en el presente documento son al menos un 80 % de un enantiómero individual. En otra realización, los compuestos que se desvelan en el presente documento son al menos un 90 % de un enantiómero individual. En otra realización, los compuestos que se desvelan en el presente documento son al menos un 98 % de un enantiómero individual. En otra realización, los compuestos que se desvelan en el presente documento son al menos un 99 % de un enantiómero individual. En otra realización, los compuestos que se desvelan en el presente documento son más de un 50 % de un diastereómero individual. En otra realización, los compuestos que se desvelan en el presente documento son al menos un 80 % de un diastereómero individual. En otra realización, los compuestos que se desvelan en el presente documento son al menos un 90 % de un diastereómero individual. En otra realización, los compuestos que se desvelan en el presente documento son al menos un 98 % de un diastereómero individual. En otra realización, los compuestos que se desvelan en el presente documento son al menos un 99 % de un diastereómero individual.

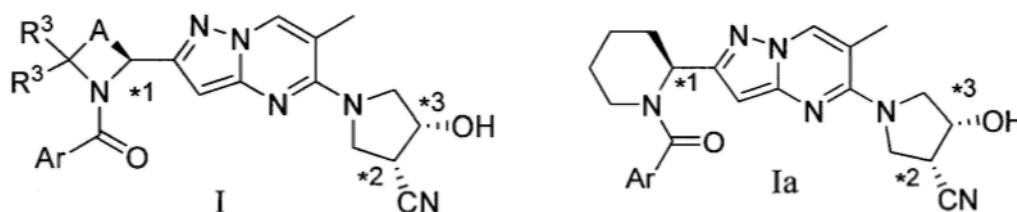
En una realización los compuestos están representados por las fórmulas I y la (y sales y ésteres de los mismos) que se muestran a continuación en las que está marcada una posición de quiralidad con un asterisco.



La estereoquímica en el carbono marcado con un asterisco que se ha mostrado anteriormente para la fórmula I es la estereoquímica (S) siempre que A se califique con la menor (3) o la mayor (1) prioridad de los tres sustituyentes del carbono del asterisco siguiendo el sistema de Cahn-Ingold-Prelog o la estereoquímica (R) siempre que A se califique con el número 2 de prioridad de los tres sustituyentes del carbono del asterisco siguiendo el sistema de Cahn-Ingold-Prelog (March, J., *Advanced Organic Chemistry*, 4ª edición, John Wiley & Sons, páginas 109-111). La estereoquímica en el carbono marcado con un asterisco que se ha mostrado anteriormente para la fórmula Ia es la estereoquímica (S). En una realización, los compuestos de fórmulas I y Ia son más de un 50 % de un estereoisómero individual en la posición del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas I y Ia son al menos un 60 % de un estereoisómero individual en la posición del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas I y Ia son al menos un 70 % de un estereoisómero individual en la posición del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas I y Ia son al menos un 80 % de un estereoisómero individual en la posición del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas I y Ia son al menos un 90 % de un estereoisómero

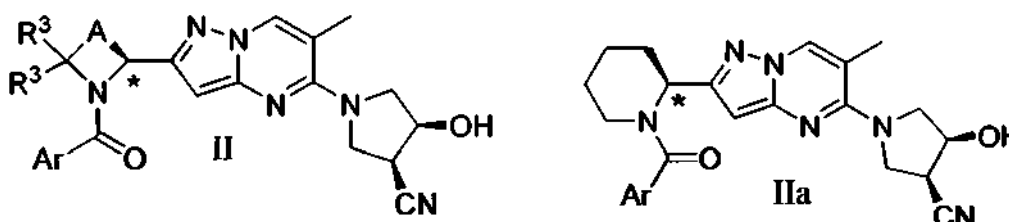
individual en la posición del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas I y la son al menos un 95 % de un estereoisómero individual en la posición del asterisco.

5 En una realización los compuestos están representados por las fórmulas I y la (y sales y ésteres de los mismos) que se muestran a continuación en las que están marcada tres posiciones de quiralidad con un asterisco.



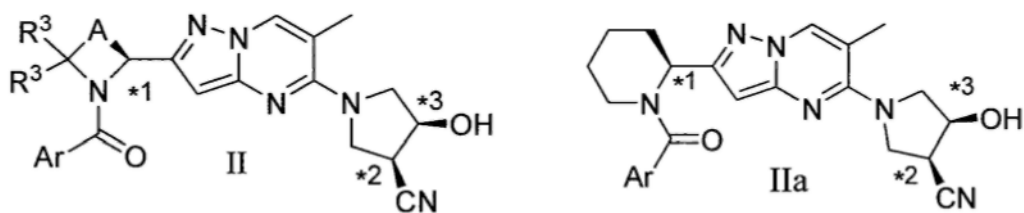
10 La estereoquímica en el carbono marcado con el asterisco 1 (*1) que se ha mostrado anteriormente para la fórmula I es la estereoquímica (S) siempre que A se califique con la menor (3) o la mayor (1) prioridad de los tres sustituyentes del carbono del asterisco 1 (*1) siguiendo el sistema de Cahn-Ingold-Prelog o la estereoquímica (R) siempre que A se califique con el número 2 de prioridad de los tres sustituyentes del carbono del asterisco 1 (*1) siguiendo el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La estereoquímica en el carbono marcado con el asterisco 1 (*1) que se ha mostrado anteriormente para la fórmula Ia es la estereoquímica (S). La estereoquímica en el carbono marcado con el asterisco 2 (*2) que se ha mostrado anteriormente para la fórmula I y la fórmula Ia es la estereoquímica (S). La estereoquímica en el carbono marcado con el asterisco 3 (*3) que se ha mostrado anteriormente para la fórmula I y la fórmula Ia es la estereoquímica (R). En una realización, los compuestos de fórmulas I y Ia son más de un 50 % de un estereoisómero individual en cada una de las posiciones del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas I y Ia son al menos un 60 % de un estereoisómero individual en cada una de las posiciones del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas I y Ia son al menos un 70 % de un estereoisómero individual en cada una de las posiciones del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas I y Ia son al menos un 80 % de un estereoisómero individual en cada una de las posiciones del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas I y Ia son al menos un 90 % de un estereoisómero individual en cada una de las posiciones del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas I y Ia son al menos un 95 % de un estereoisómero individual en cada una de las posiciones del asterisco.

En una realización los compuestos están representados por las fórmulas II y IIa o sales o ésteres de los mismos, en las que está marcada una posición de quiralidad con un asterisco.



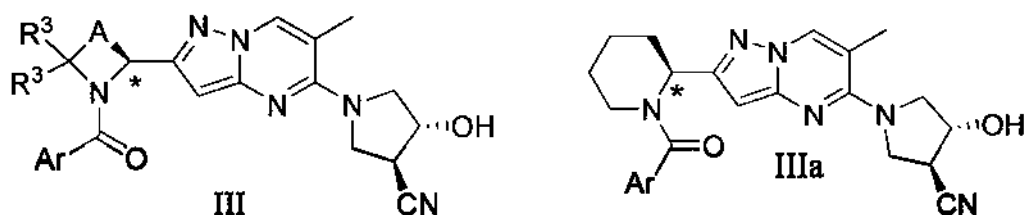
30 La estereoquímica en el carbono marcado con un asterisco que se ha mostrado anteriormente para la fórmula II es la estereoquímica (S) siempre que A se califique con la menor (3) o la mayor (1) prioridad de los tres sustituyentes del carbono del asterisco siguiendo el sistema de Cahn-Ingold-Prelog o la estereoquímica (R) siempre que A se califique con el número 2 de prioridad de los tres sustituyentes del carbono del asterisco siguiendo el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La estereoquímica en el carbono marcado con un asterisco que se ha mostrado anteriormente para la fórmula IIa es la estereoquímica (S). En una realización, los compuestos de fórmulas II y IIa son más de un 50 % de un estereoisómero individual en la posición del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas II y IIa son al menos un 60 % de un estereoisómero individual en la posición del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas II y IIa son al menos un 70 % de un estereoisómero individual en la posición del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas II y IIa son al menos un 80 % de un estereoisómero individual en la posición del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas II y IIa son al menos un 90 % de un estereoisómero individual en la posición del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas II y IIa son al menos un 95 % de un estereoisómero individual en la posición del asterisco.

45 Una realización proporciona los compuestos de fórmulas II y IIa (y sales y ésteres de los mismos) que se muestran a continuación en las que están marcadas tres posiciones de quiralidad con un asterisco.



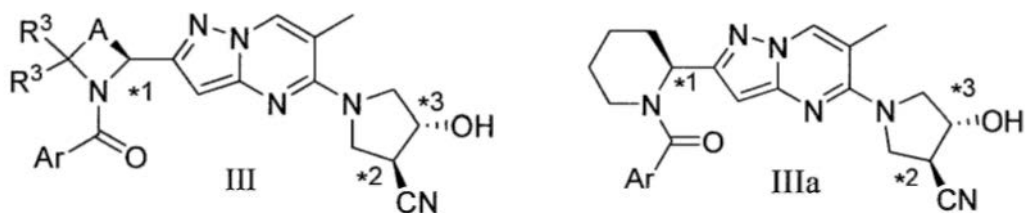
La estereoquímica en el carbono marcado con el asterisco 1 (*1) que se ha mostrado anteriormente para la fórmula II es la estereoquímica (S) siempre que A se califique con la menor (3) o la mayor (1) prioridad de los tres sustituyentes del carbono del asterisco 1 (*1) siguiendo el sistema de Cahn-Ingold-Prelog o la estereoquímica (R) siempre que A se califique con el número 2 de prioridad de los tres sustituyentes del carbono del asterisco 1 (*1) siguiendo el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La estereoquímica en el carbono marcado con el asterisco 1 (*1) que se ha mostrado anteriormente para la fórmula IIa es la estereoquímica (S). La estereoquímica en el carbono marcado con el asterisco 2 (*2) que se ha mostrado anteriormente para la fórmula II y la fórmula IIa es la estereoquímica (R). La estereoquímica en el carbono marcado con el asterisco 3 (*3) que se ha mostrado anteriormente para la fórmula II y la fórmula IIa es la estereoquímica (S). En una realización, los compuestos de fórmulas II y IIa son más de un 50 % de un estereoisómero individual en cada una de las posiciones del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas II y IIa son al menos un 60 % de un estereoisómero individual en cada una de las posiciones del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas II y IIa son al menos un 70 % de un estereoisómero individual en cada una de las posiciones del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas II y IIa son al menos un 80 % de un estereoisómero individual en cada una de las posiciones del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas II y IIa son al menos un 90 % de un estereoisómero individual en cada una de las posiciones del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas II y IIa son al menos un 95 % de un estereoisómero individual en cada una de las posiciones del asterisco.

Una realización proporciona los compuestos de fórmula III o IIIa o sales o ésteres de los mismos. A continuación se muestran los compuestos de fórmulas III y IIIa en las que está marcada una posición de quiralidad con un asterisco.



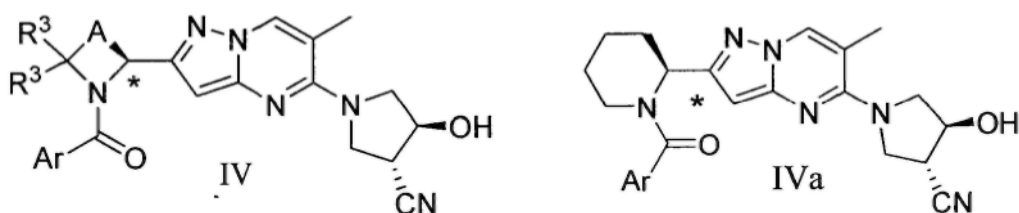
La estereoquímica en el carbono marcado con un asterisco que se ha mostrado anteriormente para la fórmula III es la estereoquímica (S) siempre que A se califique con la menor (3) o la mayor (1) prioridad de los tres sustituyentes del carbono del asterisco siguiendo el sistema de Cahn-Ingold-Prelog o la estereoquímica (R) siempre que A se califique con el número 2 de prioridad de los tres sustituyentes del carbono del asterisco siguiendo el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La estereoquímica en el carbono marcado con un asterisco que se ha mostrado anteriormente para la fórmula IIIa es la estereoquímica (S). En una realización, los compuestos de fórmulas III y IIIa son más de un 50 % de un estereoisómero individual en la posición del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas III y IIIa son al menos un 60 % de un estereoisómero individual en la posición del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas III y IIIa son al menos un 70 % de un estereoisómero individual en la posición del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas III y IIIa son al menos un 80 % de un estereoisómero individual en la posición del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas III y IIIa son al menos un 90 % de un estereoisómero individual en la posición del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas III y IIIa son al menos un 95 % de un estereoisómero individual en la posición del asterisco.

Una realización proporciona los compuestos de fórmulas III y IIIa (y sales y ésteres de los mismos) como se muestra a continuación en las que están marcadas tres posiciones de quiralidad con un asterisco.



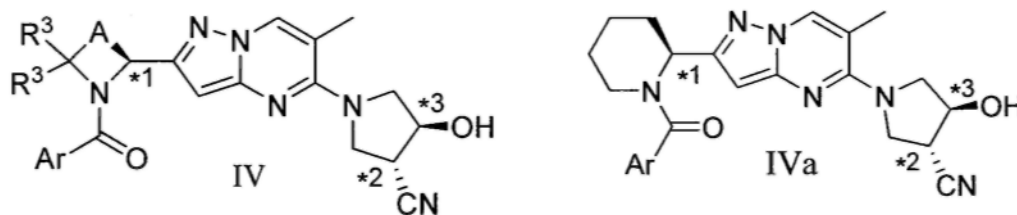
La estereoquímica en el carbono marcado con el asterisco 1 (*1) que se ha mostrado anteriormente para la fórmula III es la estereoquímica (S) siempre que A se califique con la menor (3) o la mayor (1) prioridad de los tres sustituyentes del carbono del asterisco 1 (*1) siguiendo el sistema de Cahn-Ingold-Prelog o la estereoquímica (R) siempre que A se califique con el número dos de prioridad de los tres sustituyentes del carbono del asterisco 1 (*1) siguiendo el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La estereoquímica en el carbono marcado con el asterisco 1 (*1) que se ha mostrado anteriormente para la fórmula IIIa es la estereoquímica (S). La estereoquímica en el carbono marcado con el asterisco 2 (*2) que se ha mostrado anteriormente para la fórmula III y la fórmula IIIa es la estereoquímica (R). La estereoquímica en el carbono marcado con el asterisco 3 (*3) que se ha mostrado anteriormente para la fórmula III y la fórmula IIIa es la estereoquímica (R). En una realización, los compuestos de la invención de fórmulas III y IIIa son más de un 50 % de un estereoisómero individual en cada una de las posiciones del asterisco. En otra realización, los compuestos de la invención de fórmulas III y IIIa son al menos un 60 % de un estereoisómero individual en cada una de las posiciones del asterisco. En otra realización, los compuestos de la invención de fórmulas III y IIIa son al menos un 70 % de un estereoisómero individual en cada una de las posiciones del asterisco. En otra realización, los compuestos de la invención de fórmulas III y IIIa son al menos un 80 % de un estereoisómero individual en cada una de las posiciones del asterisco. En otra realización, los compuestos de la invención de fórmulas III y IIIa son al menos un 90 % de un estereoisómero individual en cada una de las posiciones del asterisco. En otra realización, los compuestos de la invención de fórmulas III y IIIa son al menos un 95 % de un estereoisómero individual en cada una de las posiciones del asterisco.

Una realización proporciona los compuestos de fórmulas IV o IVa o sales o ésteres de los mismos. Se muestran los compuestos de fórmulas IV y IVa en las que está marcada una posición de quiralidad con un asterisco.



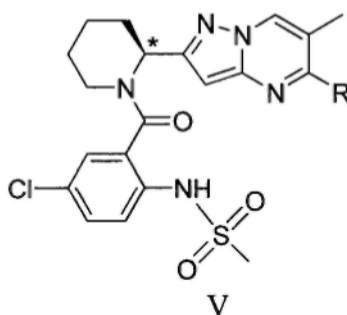
La estereoquímica en el carbono marcado con un asterisco que se ha mostrado anteriormente para la fórmula IV es la estereoquímica (S) siempre que A se califique con la menor (3) o la mayor (1) prioridad de los tres sustituyentes del carbono del asterisco siguiendo el sistema de Cahn-Ingold-Prelog o la estereoquímica (R) siempre que A se califique con el número 2 de prioridad de los tres sustituyentes del carbono del asterisco siguiendo el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La estereoquímica en el carbono marcado con un asterisco que se ha mostrado anteriormente para la fórmula IVa es la estereoquímica (S). En una realización, los compuestos de fórmulas IV y IVa son más de un 50 % de un estereoisómero individual en la posición del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas IV y IVa son al menos un 60 % de un estereoisómero individual en la posición del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas IV y IVa son al menos un 70 % de un estereoisómero individual en la posición del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas IV y IVa son al menos un 80 % de un estereoisómero individual en la posición del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas IV y IVa son al menos un 90 % de un estereoisómero individual en la posición del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas IV y IVa son al menos un 95 % de un estereoisómero individual en la posición del asterisco.

Una realización proporciona los compuestos de fórmulas IV y IVa (y sales y ésteres de los mismos) como se muestra a continuación en las que están marcadas tres posiciones de quiralidad con un asterisco.



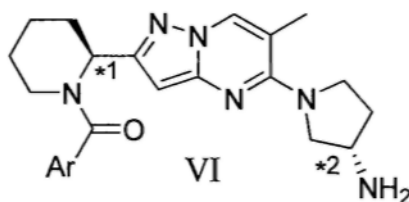
La estereoquímica en el carbono marcado con el asterisco 1 (*1) que se ha mostrado anteriormente para la fórmula IV es la estereoquímica (S) siempre que A se califique con la menor (3) o la mayor (1) prioridad de los tres sustituyentes del carbono del asterisco 1 (*1) siguiendo el sistema de Cahn-Ingold-Prelog o la estereoquímica (R) siempre que A se califique con el número 2 de prioridad de los tres sustituyentes del carbono del asterisco 1 (*1) siguiendo el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La estereoquímica en el carbono marcado con el asterisco 1 (*1) que se ha mostrado anteriormente para la fórmula IVa es la estereoquímica (S). La estereoquímica en el carbono marcado con el asterisco 2 (*2) que se ha mostrado anteriormente para la fórmula IV y la fórmula IVa es la estereoquímica (S). La estereoquímica en el carbono marcado con el asterisco 3 (*3) que se ha mostrado anteriormente para la fórmula IV y la fórmula IVa es la estereoquímica (S). En una realización, los compuestos de fórmulas IV y IVa son más de un 50 % de un estereoisómero individual en cada una de las posiciones del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas IV y IVa son al menos un 60 % de un estereoisómero individual en cada una de las posiciones del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas IV y IVa son al menos un 70 % de un estereoisómero individual en cada una de las posiciones del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas IV y IVa son al menos un 80 % de un estereoisómero individual en cada una de las posiciones del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas IV y IVa son al menos un 90 % de un estereoisómero individual en cada una de las posiciones del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas IV y IVa son al menos un 95 % de un estereoisómero individual en cada una de las posiciones del asterisco.

Cada uno de los compuestos de fórmulas 1-24 descritos en el presente documento tienen un núcleo representado por la fórmula V en la que está marcada una posición de quiralidad con un asterisco (en la que R representa una amina).




La estereoquímica en el carbono marcado con un asterisco que se muestra para la fórmula V es la estereoquímica (S). En una realización, los compuestos de fórmulas 1-24 son más de un 50 % de un estereoisómero individual en la posición del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas 1-24 son al menos un 60 % de un estereoisómero individual en la posición del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas 1-24 son al menos un 70 % de un estereoisómero individual en la posición del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas 1-24 son al menos un 80 % de un estereoisómero individual en la posición del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas 1-24 son al menos un 90 % de un estereoisómero individual en la posición del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas 1-24 son al menos un 95 % de un estereoisómero individual en la posición del asterisco.

Cada uno de los compuestos de fórmulas 25-111 descritos en el presente documento tienen un núcleo representado por la fórmula VI en la que están marcadas dos posiciones de quiralidad con un asterisco.



- La estereoquímica en el carbono marcado con el asterisco 1 (*1) que se muestra para la fórmula VI es la estereoquímica (S). La estereoquímica en el carbono marcado con el asterisco 2 (*2) que se muestra para la fórmula VI es la estereoquímica (S). En una realización, los compuestos de fórmulas 25-111 son más de un 50 % de un estereoisómero individual en cada una de las posiciones del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas 25-111 son al menos un 60 % de un estereoisómero individual en cada una de las posiciones del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas 25-111 son al menos un 70 % de un estereoisómero individual en cada una de las posiciones del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas 25-111 son al menos un 80 % de un estereoisómero individual en cada una de las posiciones del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas 25-111 son al menos un 90 % de un estereoisómero individual en cada una de las posiciones del asterisco. En otra realización, los compuestos de fórmulas 25-111 son al menos un 95 % de un estereoisómero individual en cada una de las posiciones del asterisco.
- 15 Los compuestos que se desvelan en el presente documento también incluyen moléculas que incorporan isótopos de los átomos especificados en las moléculas particulares. Algunos ejemplos no limitantes de estos isótopos incluyen D, T, ^{14}C , ^{13}C y ^{15}N .

20 Cuando un compuesto descrito en el presente documento esté sustituido con más de uno del mismo grupo designado, por ejemplo, "R" o "R¹", entonces se entenderá que los grupos pueden ser iguales o diferentes, es decir, cada grupo se selecciona independientemente. Las líneas onduladas, , indican el sitio de las uniones de enlace covalente a las subestructuras, grupos, restos, o átomos colindantes.

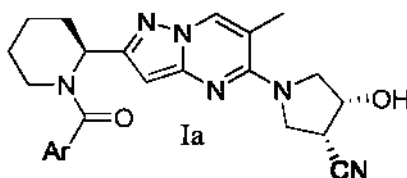
25 Los compuestos de la invención también pueden existir como isómeros tautoméricos en ciertos casos. Aunque solo se puede representar una estructura de resonancia deslocalizada, se contempla la totalidad de tales formas dentro del alcance de la invención.

Descripción detallada de realizaciones ejemplares

30 A continuación se hará referencia con detalle a ciertas realizaciones, cuyos ejemplos se ilustran en la descripción, estructuras y fórmulas acompañantes. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones enumeradas, se ha de entender que no se pretende limitar la invención a esas realizaciones.

35 Los valores específicos enumerados a continuación para radicales, sustituyentes, e intervalos, son únicamente con fines de ilustración; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de los intervalos definidos por los radicales y sustituyentes. Los valores específicos enumerados son valores para los compuestos de fórmulas I, II, III, IV así como las subfórmulas de estas fórmulas (por ejemplo, las fórmulas Ia, IIa, IIIa y IVa).

40 Un grupo específico de los compuestos de fórmula I son los compuestos de fórmula Ia.



y sales y ésteres de los mismos.

45 Un valor específico para R³ es H.

Un valor específico para n es 3.

Un valor específico para R⁴ es H.

50

Un valor específico para A es $-(\text{CH}_2)_3-$.

- 5 Un valor específico para Ar es fenilo, piridilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indazolilo, 1,6-naftiridilo, 2,3,-dihidroindanilo, quinolilo, indolilo, 4H-benzo[d][1,3]dioxanilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, quinoxalilo, isoquinolilo, naftilo, tiofenilo, pirazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofenilo o pirazolo[3,4,b]piridinilo, en la que cualquier fenilo, piridilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indazolilo, 1,6-naftiridilo, 2,3,-dihidroindanilo, quinolilo, indolilo, 4H-benzo[d][1,3]dioxanilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 1, 2,3,4-tetrahidroquinolilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, quinoxalilo, isoquinolilo, naftilo, tiofenilo, pirazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo-tiofenilo o pirazolo[3,4,b]piridinilo de A está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R⁶.
- 10 Un valor específico para Ar es fenilo, heterociclo monocíclico o heterociclo bicíclico, en la que cualquier fenilo, heterociclo monocíclico o heterociclo bicíclico de A está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R⁶.
- 15 Un valor específico para Ar es fenilo, heterociclo monocíclico o heterociclo bicíclico, en la que el heterociclo monocíclico o heterociclo bicíclico consiste en 1-10 átomos de carbono y 1-5 heteroátomos en el sistema de anillos y en la que cualquier fenilo, heterociclo monocíclico o heterociclo bicíclico de A está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R⁶.
- Un valor específico para Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁶.
- 20 Un valor específico para Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R⁶.
- Un valor específico para Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R⁶.
- Un valor específico para Ar es naftilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁶.
- 25 Un valor específico para Ar es naftilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R⁶.
- Un valor específico para Ar es naftilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R⁶.
- 30 Un valor específico para Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁶ seleccionados entre halógeno, alquilo, alcoxi, -CH₂OH, CF₃, -O-CF₃, -O-CF₂, -O-(cicloalquilo C₃-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₂-alquilo C₁-C₆, -S(=O)-alquilo C₁-C₆, un oxadiazol opcionalmente sustituido con CH₃, y un anillo de triazol opcionalmente sustituido con CH₃; o dos grupos R⁶ en el anillo de fenilo junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de benzodioxol, benzodioxina, o dihidroindeno.
- 35 Un valor específico para Ar es fenilo sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R⁶ seleccionados entre halógeno, alquilo, alcoxi, -CH₂OH, CF₃, -O-CF₃, -O-CF₂, -O-(cicloalquilo C₃-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₂-alquilo C₁-C₆, -S(=O)-alquilo C₁-C₆, un oxadiazol opcionalmente sustituido con CH₃, y un anillo de triazol opcionalmente sustituido con CH₃; o dos grupos R⁶ en el anillo de fenilo junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de benzodioxol, benzodioxina, o dihidroindeno.
- 40 Un valor específico para Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R⁶ seleccionados entre halógeno, alquilo, alcoxi, -CH₂OH, CF₃, -O-CF₃, -O-CF₂, -O-(cicloalquilo C₃-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₂-alquilo C₁-C₆, -S(=O)-alquilo C₁-C₆, un oxadiazol opcionalmente sustituido con CH₃, y un anillo de triazol opcionalmente sustituido con CH₃; o dos grupos R⁶ en el anillo de fenilo junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de benzodioxol, benzodioxina, o dihidroindeno.
- 45 Un valor específico para Ar es naftilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁶ seleccionados entre halógeno, alquilo, alcoxi, -CH₂OH, CF₃, -O-CF₃, -O-CF₂, -O-(cicloalquilo C₃-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₂-alquilo C₁-C₆, -S(=O)-alquilo C₁-C₆, un oxadiazol opcionalmente sustituido con CH₃, y un anillo de triazol opcionalmente sustituido con CH₃; o dos grupos R⁶ en el anillo de fenilo junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de benzodioxol, benzodioxina, o dihidroindeno.
- 50 Un valor específico para Ar es naftilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R⁶ seleccionados entre halógeno, alquilo, alcoxi, -CH₂OH, CF₃, -O-CF₃, -O-CF₂, -O-(cicloalquilo C₃-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₂-alquilo C₁-C₆, -S(=O)-alquilo C₁-C₆, un oxadiazol opcionalmente sustituido con CH₃, y un anillo de triazol opcionalmente sustituido con CH₃; o dos grupos R⁶ en el anillo de fenilo junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de benzodioxol, benzodioxina, o dihidroindeno.
- 55 Un valor específico para Ar es naftilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R⁶ seleccionados entre halógeno, alquilo, alcoxi, -CH₂OH, CF₃, -O-CF₃, -O-CF₂, -O-(cicloalquilo C₃-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₂-alquilo C₁-C₆, -S(=O)-alquilo C₁-C₆, un oxadiazol opcionalmente sustituido con CH₃, y un anillo de triazol opcionalmente sustituido con CH₃; o dos grupos R⁶ en el anillo de fenilo junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de benzodioxol, benzodioxina, o dihidroindeno.
- 60 Un valor específico para Ar es naftilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R⁶ seleccionados entre halógeno, alquilo, alcoxi, -CH₂OH, CF₃, -O-CF₃, -O-CF₂, -O-(cicloalquilo C₃-C₆), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -SO₂-alquilo C₁-C₆, -S(=O)-alquilo C₁-C₆, un oxadiazol opcionalmente sustituido con CH₃, y un anillo de triazol opcionalmente sustituido con CH₃; o dos grupos R⁶ en el anillo de fenilo junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de benzodioxol, benzodioxina, o dihidroindeno.
- 65 Un valor específico para Ar es piridina opcionalmente sustituida con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁶.

Un valor específico para Ar es piridina opcionalmente sustituida con 1, 2, 3 o 4 grupos R⁶.

Un valor específico para Ar es piridina opcionalmente sustituida con 1, 2 o 3 grupos R⁶.

- 5 Un valor específico para Ar es piridina opcionalmente sustituida con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁶ seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo, alcoxi, -CH₂OH, fenilo y CF₃.

Un valor específico para Ar es piridina opcionalmente sustituida con 1, 2, 3 o 4 grupos R⁶ seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo, alcoxi, -CH₂OH, fenilo y CF₃.

- 10 Un valor específico para Ar es piridina opcionalmente sustituida con 1, 2 o 3 grupos R⁶ seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo, alcoxi, -CH₂OH, fenilo y CF₃.

- 15 Realizaciones individuales proporcionan compuestos de la fórmula I en la que Ar es, respectivamente, indazol, imidazopiridazina, benzotiofeno, benzoimidazol, indazol, quinolina, isoquinalina, quinoxalina, tetrahydroquinolina, indol, triazolopirimidina, pirazolopiridina, naftiridina, en la que, en cada realización el grupo Ar está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁶.

- 20 Realizaciones individuales proporcionan compuestos de la fórmula I en la que Ar es, respectivamente, indazol, imidazopiridazina, benzotiofeno, benzoimidazol, indazol, quinolina, isoquinalina, quinoxalina, tetrahydroquinolina, indol, triazolopirimidina, pirazolopiridina, naftiridina, en la que, en cada realización el grupo Ar está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R⁶.

- 25 Realizaciones individuales proporcionan compuestos de la fórmula I en la que Ar es, respectivamente, indazol, imidazopiridazina, benzotiofeno, benzoimidazol, indazol, quinolina, isoquinalina, quinoxalina, tetrahydroquinolina, indol, triazolopirimidina, pirazolopiridina, naftiridina, en la que, en cada realización el grupo Ar está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 grupos R⁶.

- 30 Realizaciones individuales proporcionan compuestos de la fórmula I en la que Ar es, respectivamente, indazol, imidazopiridazina, benzotiofeno, benzoimidazol, indazol, quinolina, isoquinalina, quinoxalina, tetrahydroquinolina, indol, triazolopirimidina, pirazolopiridina, naftiridina, en la que, en cada realización el grupo Ar está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo, alcoxi, CF₃, -O-CF₃, y -O-CF₂.

- 35 Un valor específico para Ar es indazol, imidazopiridazina, benzotiofeno, benzoimidazol, indazol, quinolina, isoquinalina, quinoxalina, tetrahydroquinolina, indol, triazolopirimidina, pirazolopiridina o naftiridina, en la que indazol, imidazopiridazina, benzotiofeno, benzoimidazol, indazol, quinolina, isoquinalina, quinoxalina, tetrahydroquinolina, indol, triazolopirimidina, pirazolopiridina o naftiridina no están sustituidos por.

- 40 Un valor específico para Ar es indazol, imidazopiridazina, benzotiofeno, benzoimidazol, indazol, quinolina, isoquinalina, quinoxalina, tetrahydroquinolina, indol, triazolopirimidina, pirazolopiridina o naftiridina, en la que indazol, imidazopiridazina, benzotiofeno, benzoimidazol, indazol, quinolina, isoquinalina, quinoxalina, tetrahydroquinolina, indol, triazolopirimidina, pirazolopiridina o naftiridina están cada un opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁶.

- 45 Un valor específico para Ar es indazol, imidazopiridazina, benzotiofeno, benzoimidazol, indazol, quinolina, isoquinalina, quinoxalina, tetrahydroquinolina, indol, triazolopirimidina, pirazolopiridina o naftiridina, en la que indazol, imidazopiridazina, benzotiofeno, benzoimidazol, indazol, quinolina, isoquinalina, quinoxalina, tetrahydroquinolina, indol, triazolopirimidina, pirazolopiridina o naftiridina están cada un opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R⁶.

- 50 Un valor específico para Ar es indazol, imidazopiridazina, benzotiofeno, benzoimidazol, indazol, quinolina, isoquinalina, quinoxalina, tetrahydroquinolina, indol, triazolopirimidina, pirazolopiridina o naftiridina, en la que indazol, imidazopiridazina, benzotiofeno, benzoimidazol, indazol, quinolina, isoquinalina, quinoxalina, tetrahydroquinolina, indol, triazolopirimidina, pirazolopiridina o naftiridina están cada un opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 o 4 grupos R⁶.

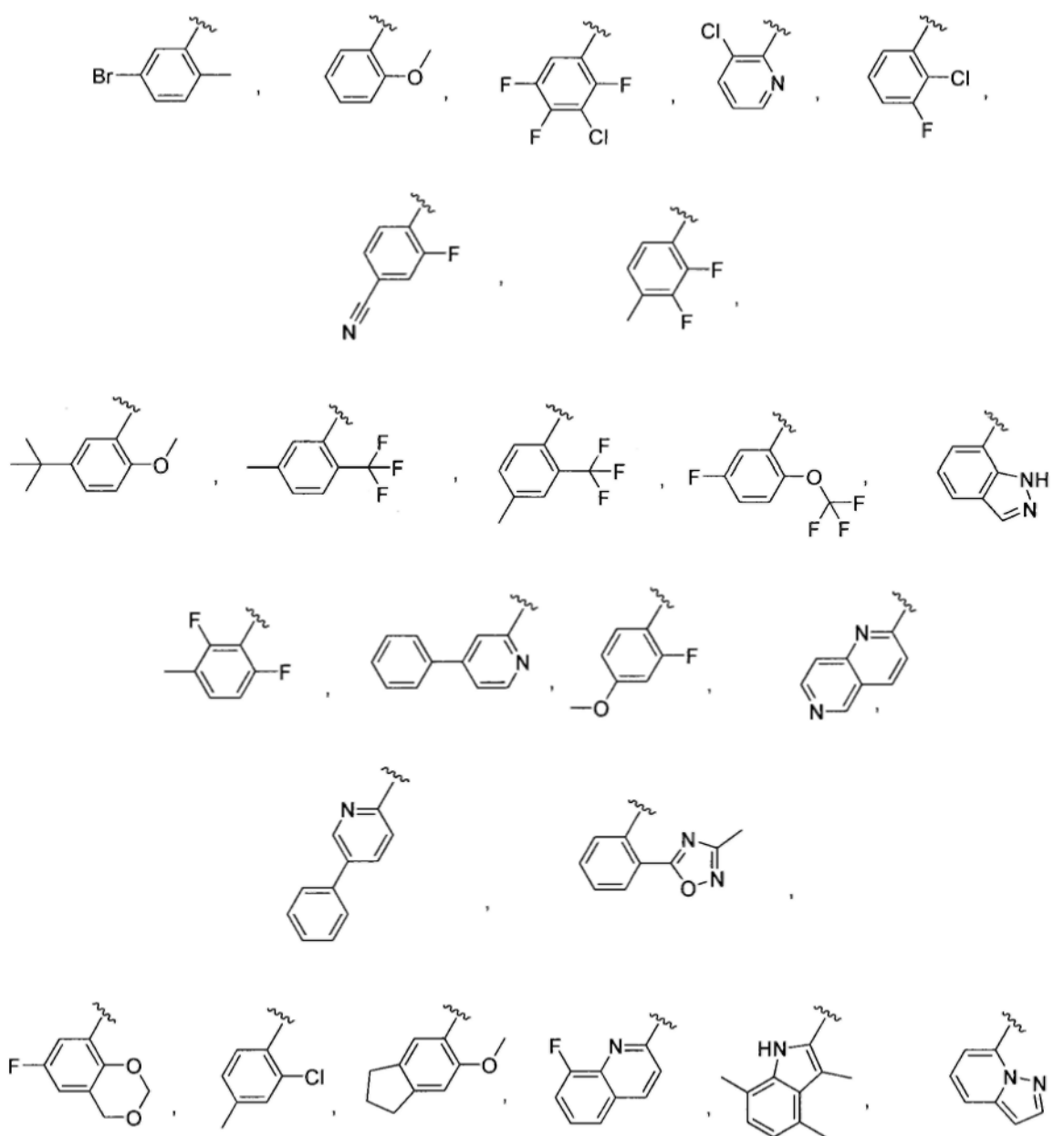
- 55 Un valor específico para Ar es indazol, imidazopiridazina, benzotiofeno, benzoimidazol, indazol, quinolina, isoquinalina, quinoxalina, tetrahydroquinolina, indol, triazolopirimidina, pirazolopiridina o naftiridina, en la que indazol, imidazopiridazina, benzotiofeno, benzoimidazol, indazol, quinolina, isoquinalina, quinoxalina, tetrahydroquinolina, indol, triazolopirimidina, pirazolopiridina o naftiridina están cada un opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo, alcoxi, CF₃, -O-CF₃, y -O-CF₂.

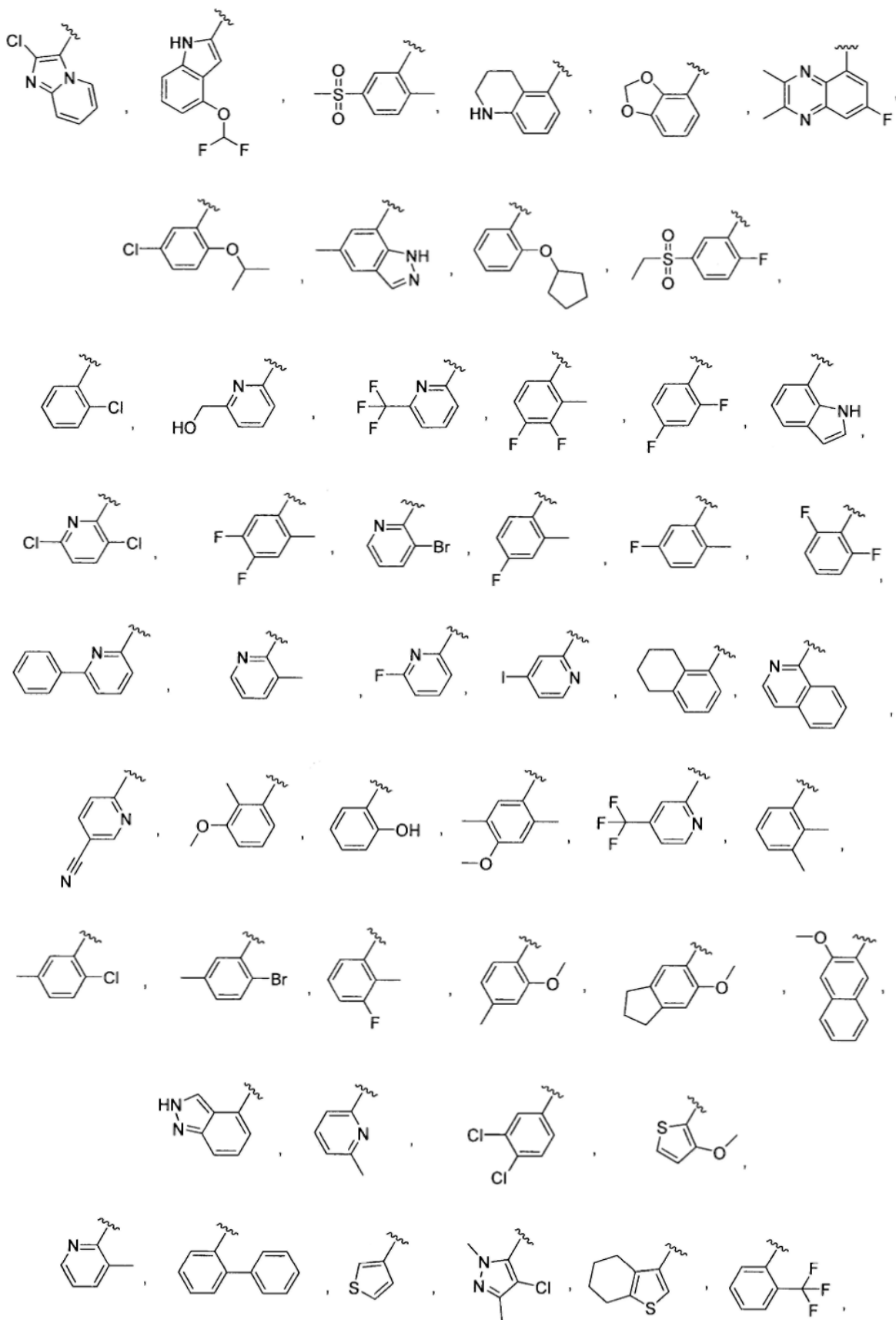
- 60 Un valor específico para R⁶ es OR¹¹, CN, S(O)_pR^a, halógeno, alquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀ o heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbociclicilalquilo (C₄-C₈), en el que cualquier alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclicilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbociclicilalquilo (C₄-C₈) de R⁶ está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halógeno, hidroxilo, NH₂, CN, N₃, N(R^a)₂, NHR^a, SH, SR^a, S(O)_pR^a,

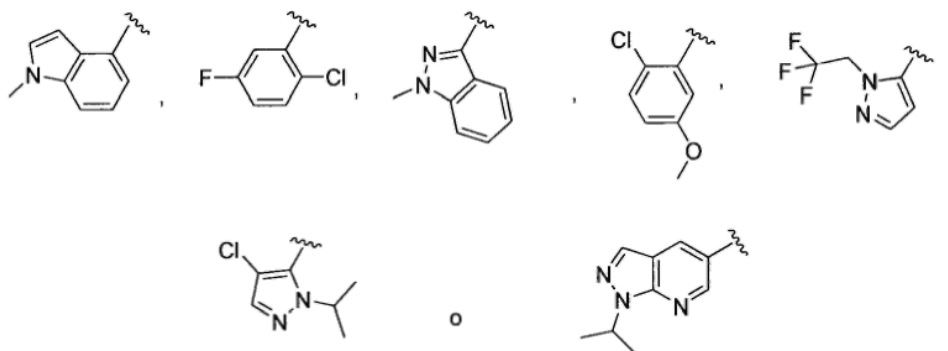
OR^a, alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), -C(O)R^a, -C(O)H, -C(=O)OR^a, -C(=O)OH, -C(=O)N(R^a)₂, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NH₂, NHS(O)_pR^a, NR^aS(O)_pR^a, NHC(O)R^a, NR^aC(O)R^a, NHC(O)OR^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NHR^a, NR^aC(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)NH₂, NHC(O)NHR^a, NHC(O)N(R^a)₂, NHC(O)NH₂, =NH, =NOH, =NOR^a, NR^aS(O)_pNHR^a, NR^aS(O)_pN(R^a)₂, NR^aS(O)_pNH₂, NHS(O)_pNHR^a, NHS(O)_pN(R^a)₂, NHS(O)_pNH₂, -OC(=O)R^a, -OP(O)(OH)₂ o R^a.

5 Otro valor específico para R⁶ es OR¹¹, CN, S(O)_pR^a, halógeno, alquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇), carbocicliclilalquilo (C₄-C₈), NR¹¹C(O)R¹¹ o NR¹¹S(O)_pR^a, en el que cualquier alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbocicliclilalquilo (C₄-C₈) de R⁶ está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halógeno, hidroxilo, NH₂, CN, N₃, N(R^a)₂, NHR^a, SH, SR^a, S(O)_pR^a, OR^a, alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), -C(O)R^a, -C(O)H, -C(=O)OR^a, -C(=O)OH, -C(=O)N(R^a)₂, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NH₂, NHS(O)_pR^a, NR^aS(O)_pR^a, NHC(O)R^a, NR^aC(O)R^a, NHC(O)OR^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NHR^a, NR^aC(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)NH₂, NHC(O)NHR^a, NHC(O)N(R^a)₂, NHC(O)NH₂, =NH, =NOH, =NOR^a, NR^aS(O)_pNHR^a, NR^aS(O)_pN(R^a)₂, NR^aS(O)_pNH₂, NHS(O)_pNHR^a, NHS(O)_pN(R^a)₂, NHS(O)_pNH₂, -OC(=O)R^a, -OP(O)(OH)₂ o R^a.

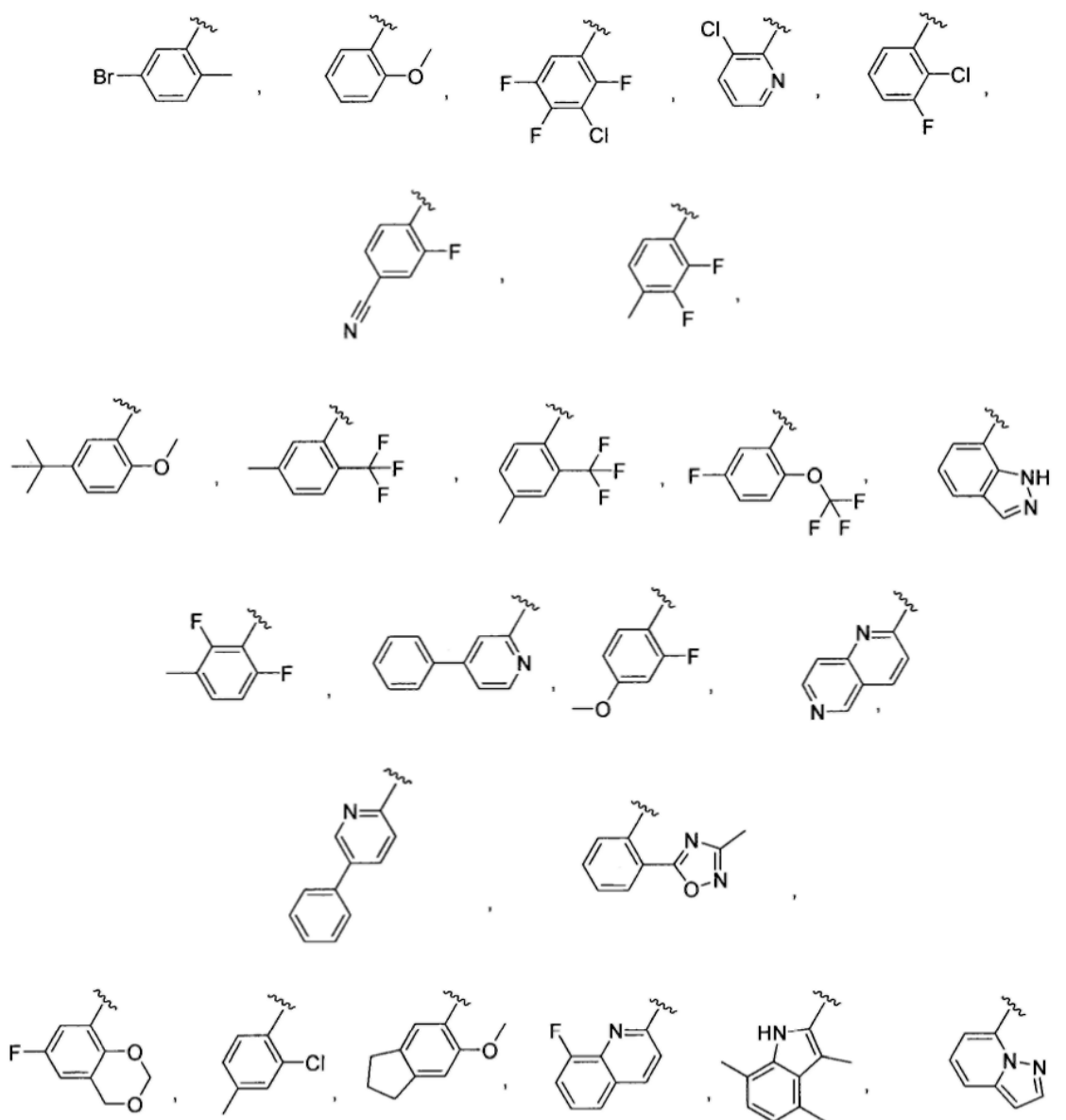
15 Un valor específico para Ar es:

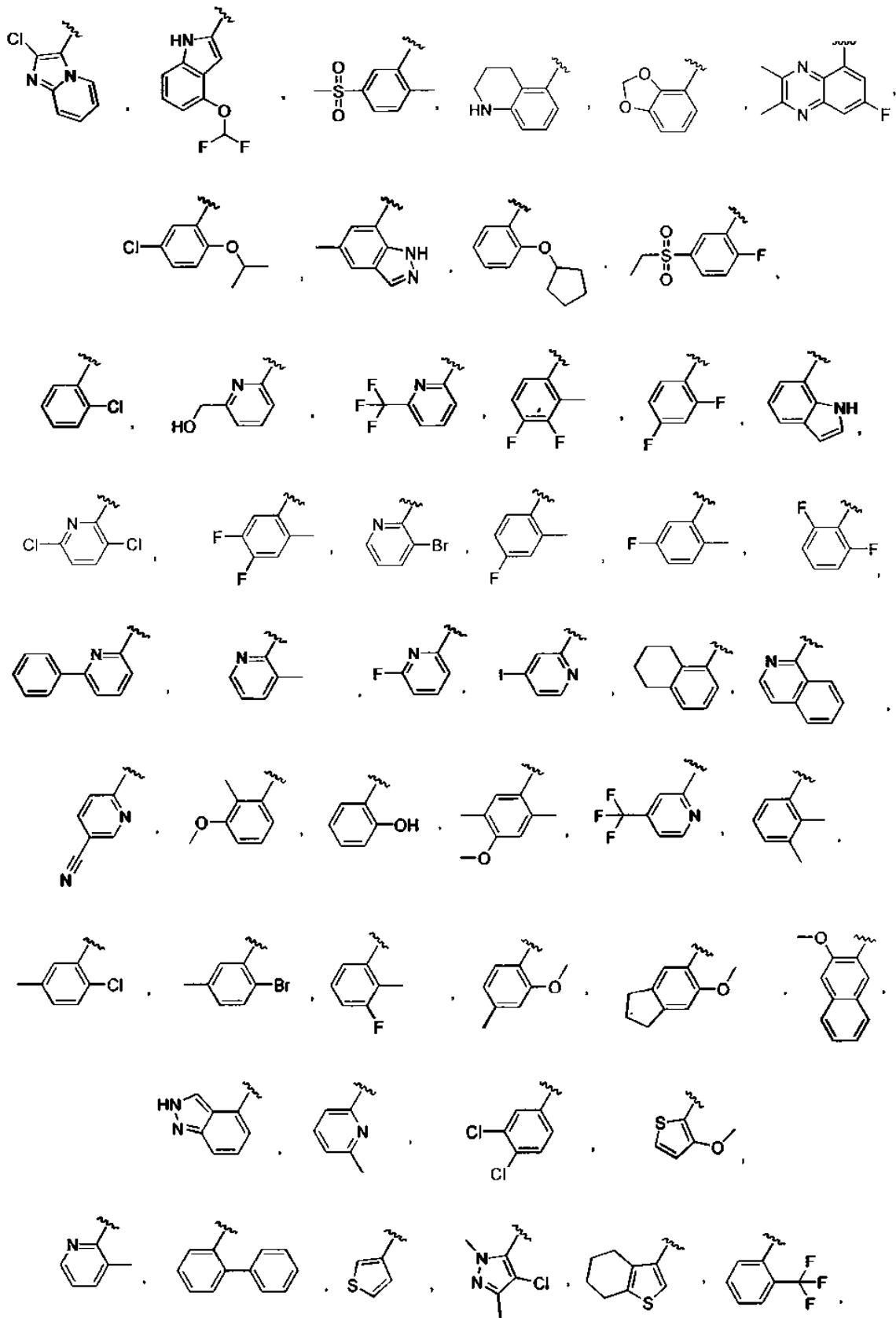


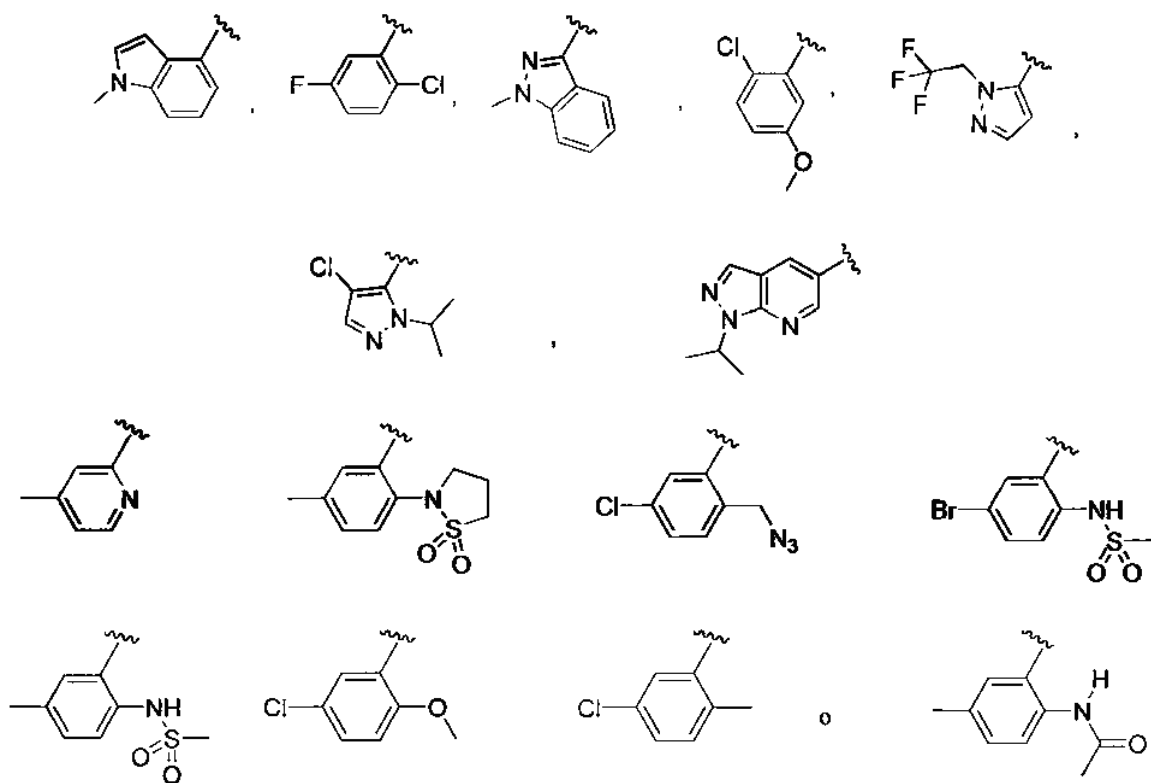




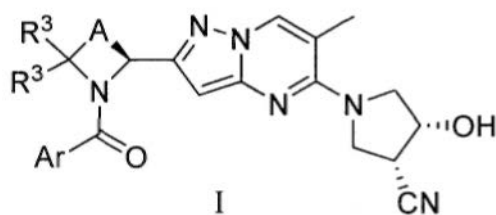
Otro valor específico para Ar es:







En una realización la invención proporciona un compuesto de fórmula I:



5

o a sal o éster del mismo; en la que:

10 A es $-(C(R^4)_2)_n-$ en la que uno cualquiera $C(R^4)_2$ de dicho $-(C(R^4)_2)_n-$ puede estar opcionalmente reemplazado con $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, NH o NR^a ; n es 3, 4, 5 o 6; cada p es 1 o 2;

15 Ar es un grupo heterociclilo C_2-C_{20} o un grupo arilo C_6-C_{20} , en la que el grupo heterociclilo C_2-C_{20} o el grupo arilo C_6-C_{20} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 R^6 ;

20 cada R^3 , R^4 o R^6 es independientemente H, oxo, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN , NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(O R^{11})$, $NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquínilo (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), arilo C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , cicloalquilo (C_3-C_7) o carbociclilalquilo (C_4-C_8);

25 o dos R^4 en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar opcionalmente un doble enlace entre los dos carbonos a los que están unidos o pueden formar un anillo de cicloalquilo (C_3-C_7) en el que un átomo de carbono de dicho anillo de cicloalquilo (C_3-C_7) puede estar opcionalmente reemplazado con $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ o $-NR^a-$;

cuatro R^4 en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar opcionalmente un anillo de arilo C_6 opcionalmente sustituido;

dos R^4 en el mismo átomo de carbono, cuando se toman juntos, pueden formar opcionalmente un anillo de cicloalquilo (C_3-C_7) en el que un átomo de carbono de dicho anillo de cicloalquilo (C_3-C_7) puede estar opcionalmente reemplazado con $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ o $-NR^a-$;

dos R^6 en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar opcionalmente un anillo de

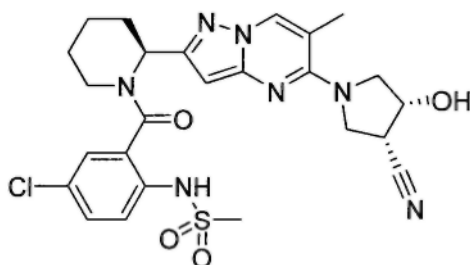
cicloalquilo (C₃-C₇) en el que un átomo de carbono de dicho anillo de cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar opcionalmente reemplazado con -O-, -S-, -S(O)_p-, -NH- o NR^a-;

5 cada R^a es independientemente alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbocicliclalquilo (C₄-C₈) en el que cualquier alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈) o alquino (C₂-C₈) de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más OH, NH₂, CO₂H, heterociclilo C₂-C₂₀, y en el que cualquier arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbocicliclalquilo (C₄-C₈) de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más OH, NH₂, CO₂H, heterociclilo C₂-C₂₀ o alquilo (C₁-C₈);

10 cada R¹¹ o R¹² es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇), carbocicliclalquilo (C₄-C₈), -C(=O)R^a, -S(O)_pR^a, o arilalquilo (C₁-C₈); o R¹¹ y R¹² tomados junto con un nitrógeno al que están ambos unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que un átomo de carbono cualquiera de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado con -O-, -S-, -S(O)_p-, -NH-, -NR^a- o -C(O)-; y

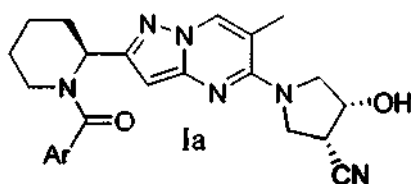
15 en la que cada alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbocicliclalquilo (C₄-C₈) de cada R⁶, R¹¹ o R¹² está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halógeno, hidroxilo, NH₂, CN, N₃, N(R^a)₂, NHR^a, SH, SR^a, S(O)_pR^a, OR^a, alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), -C(O)R^a, -C(O)H, -C(=O)OR^a, -C(=O)OH, -C(=O)N(R^a)₂, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NH₂, NHS(O)_pR^a, NR^aS(O)_pR^a, NHC(O)R^a, NR^aC(O)R^a, NHC(O)OR^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NHR^a, NR^aC(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)NH₂, NHC(O)NHR^a, NHC(O)N(R^a)₂, NHC(O)NH₂, =NH, =NOH, =NOR^a, NR^aS(O)_pNHR^a, NR^aS(O)_pN(R^a)₂, NR^aS(O)_pNH₂, NHS(O)_pNHR^a, NHS(O)_pN(R^a)₂, NHS(O)_pNH₂, -OC(=O)R^a, -OP(O)(OH)₂ o R^a;

siempre que el compuesto no sea:

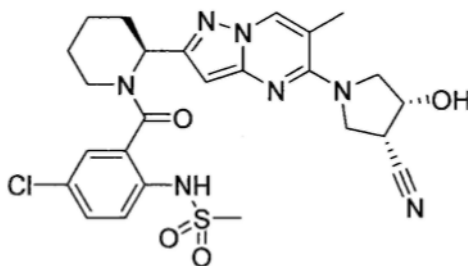


25

Un grupo específico de compuestos de fórmula I son los compuestos de fórmula Ia:

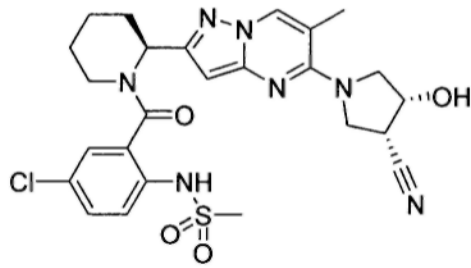


30 y sales y ésteres de los mismos; siempre que el compuesto no incluya:

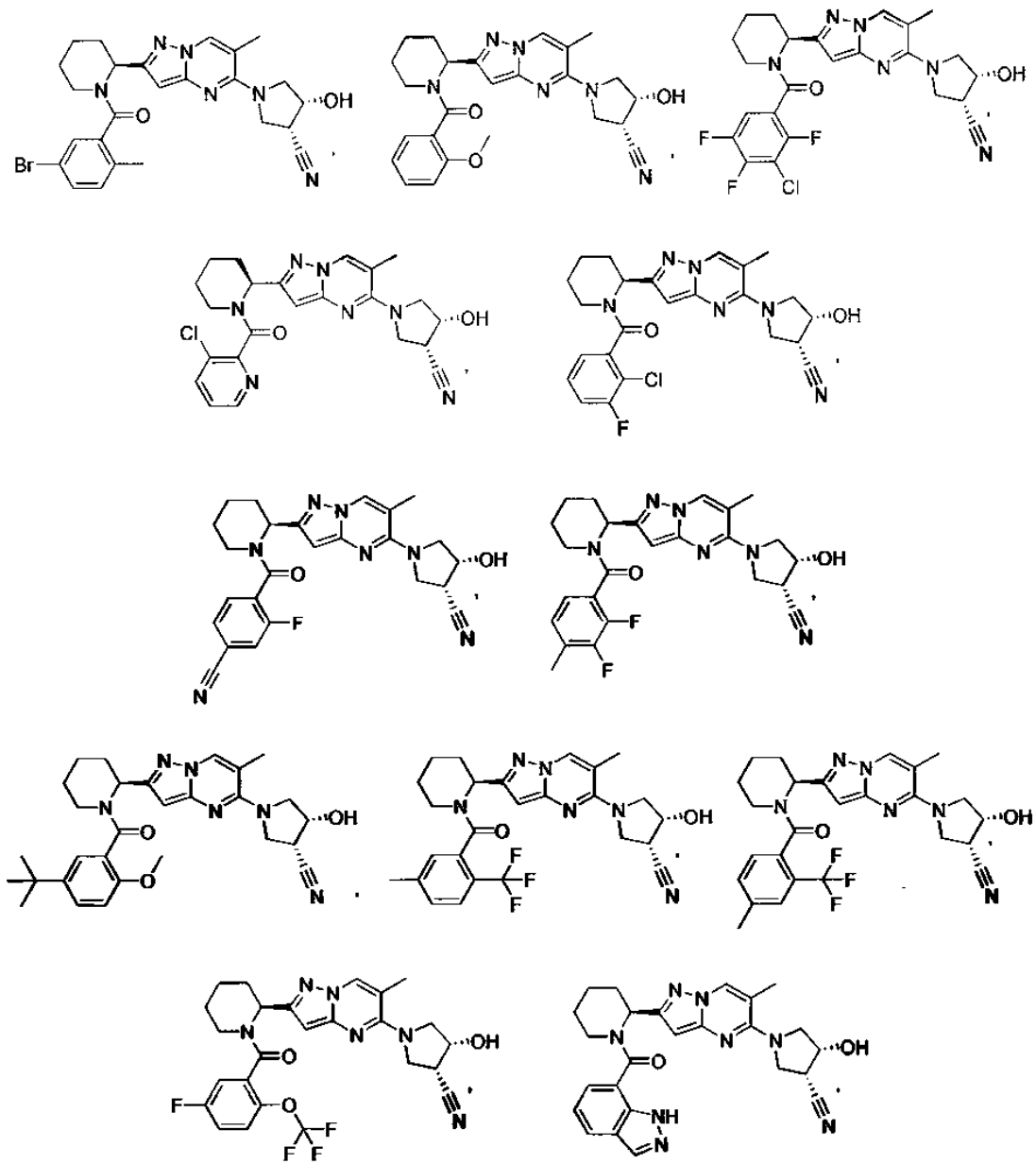


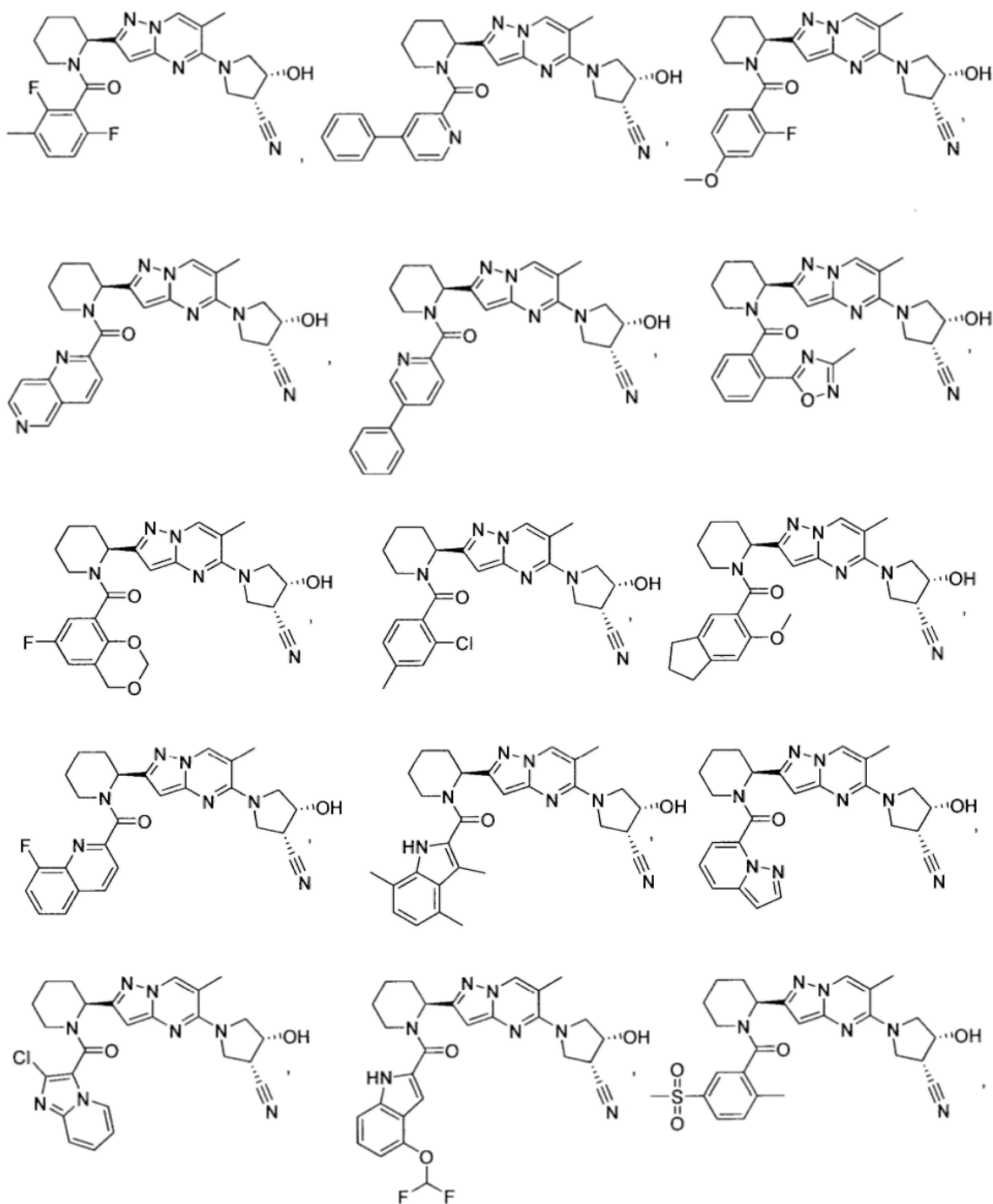
En una realización los compuestos de fórmula I o Ia no incluyen:

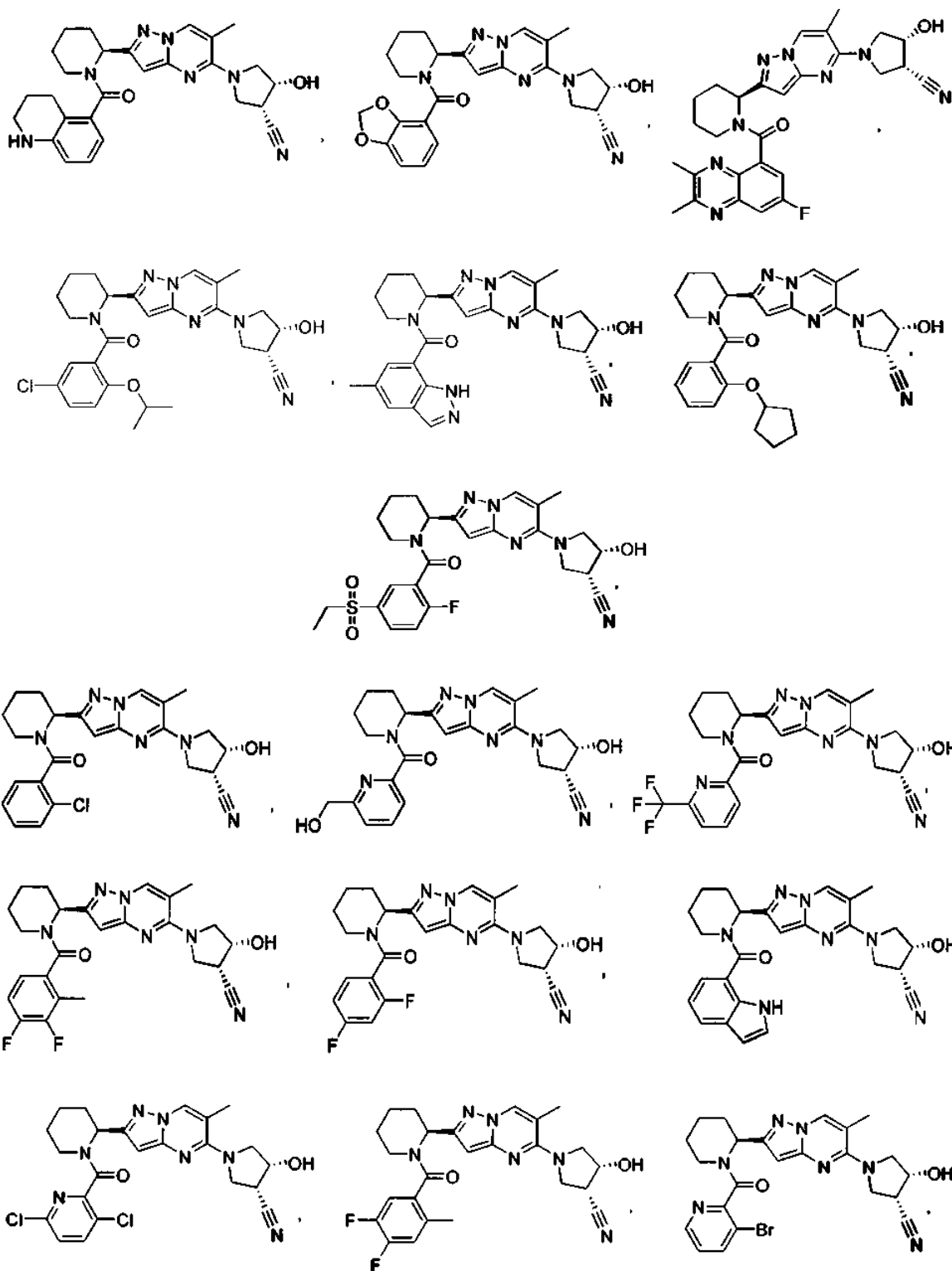
35

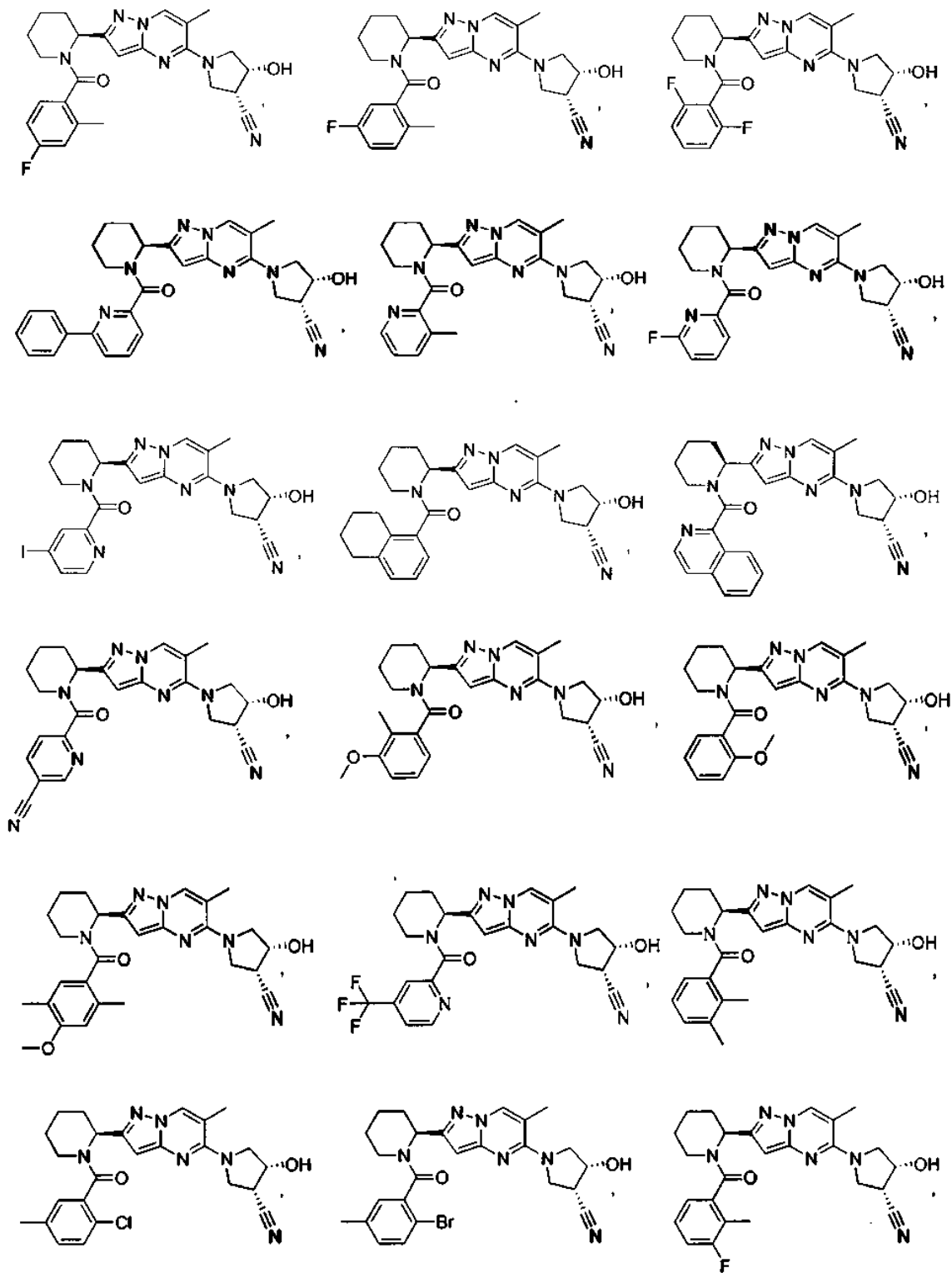


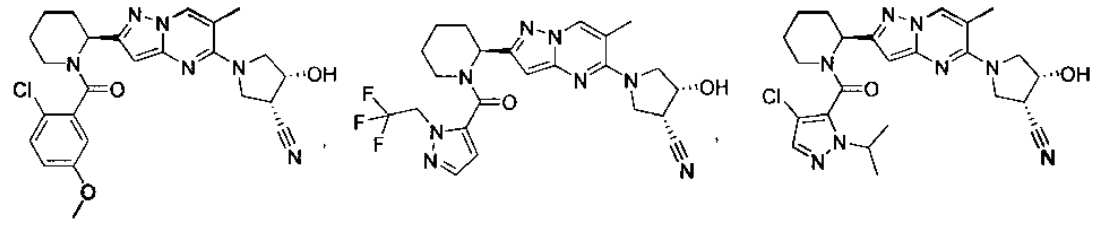
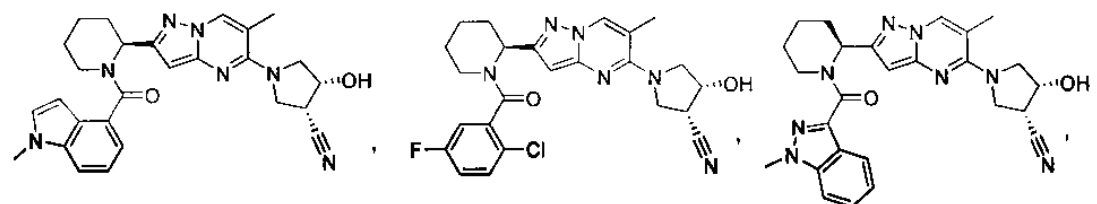
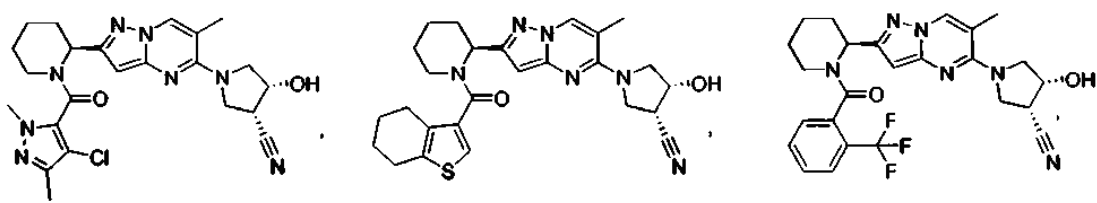
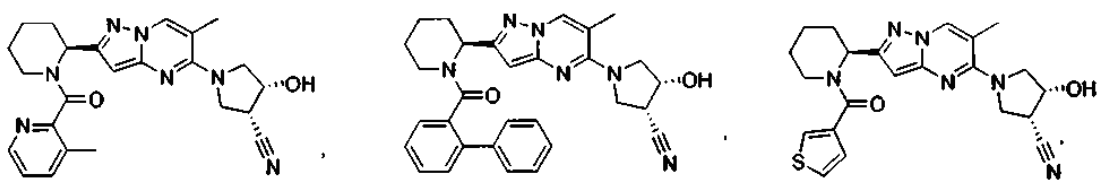
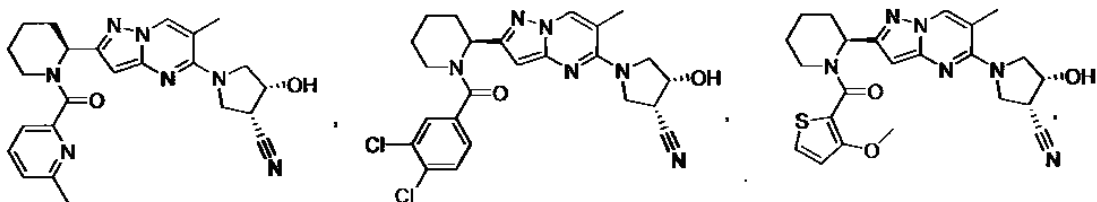
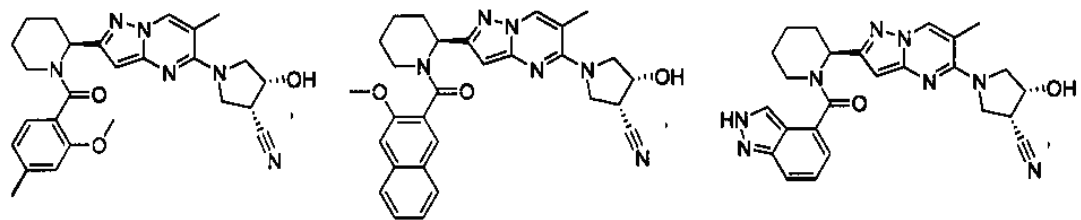
En una realización un compuesto de fórmula I se selecciona entre:



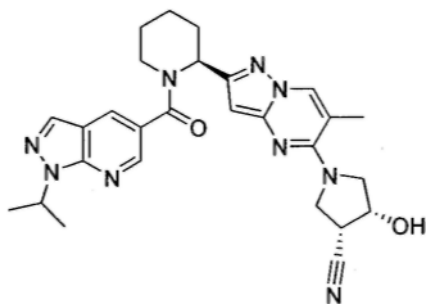






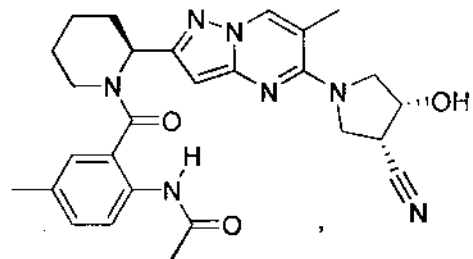
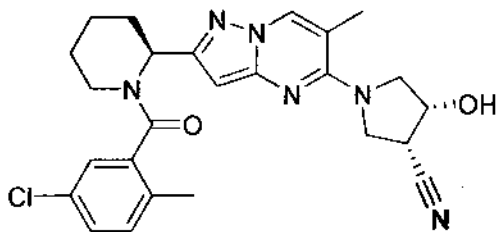
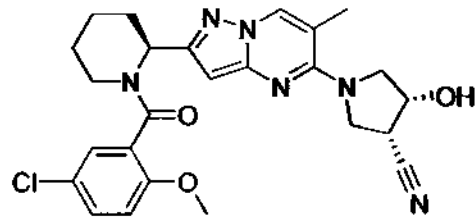
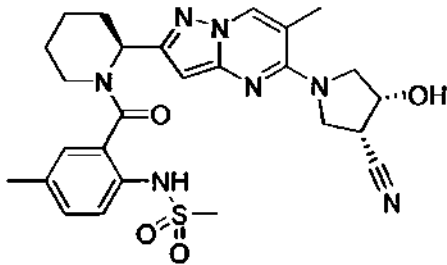
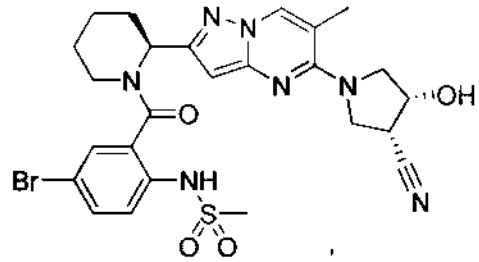
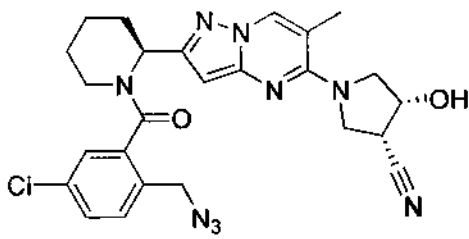
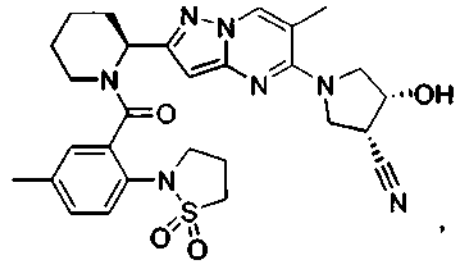
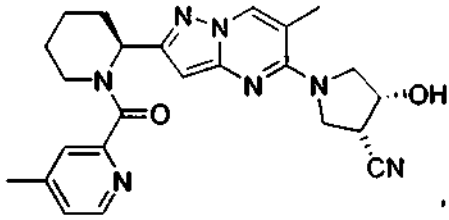


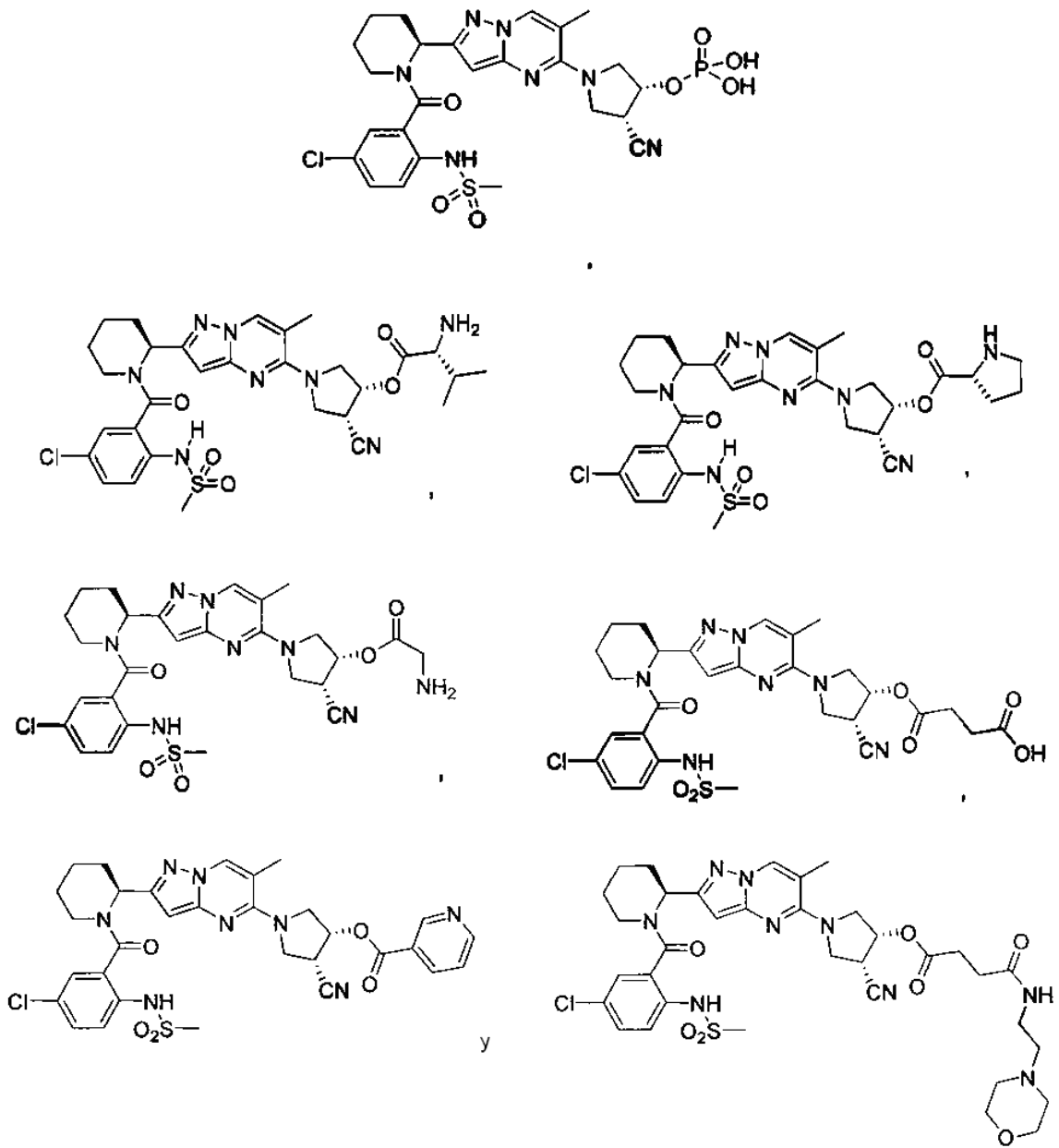
y



y sales y ésteres del mismo.

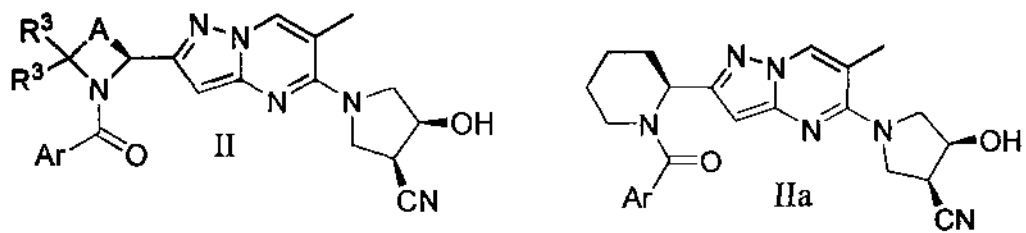
En una realización un compuesto de fórmula I se selecciona entre:



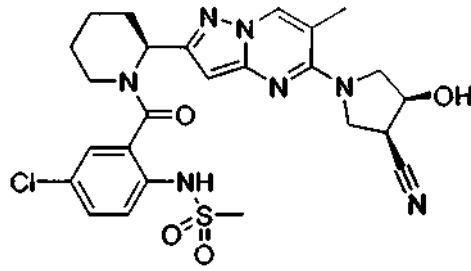


y sales y ésteres del mismo.

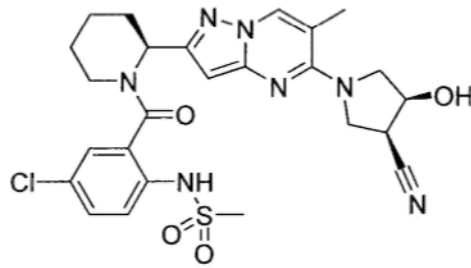
5 Una realización proporciona un compuesto de fórmula II o IIa:



o una sal o éster del mismo, siempre que el compuesto no sea

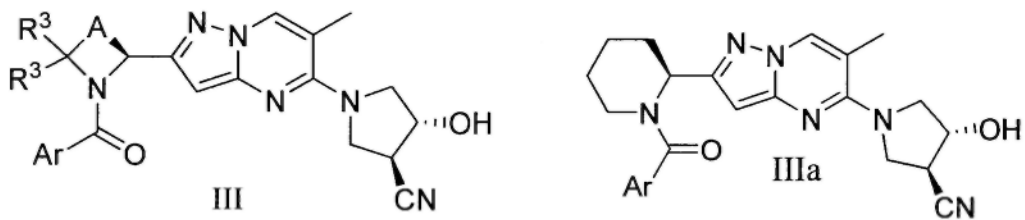


En una realización los compuestos de fórmula II o IIa no incluyen:



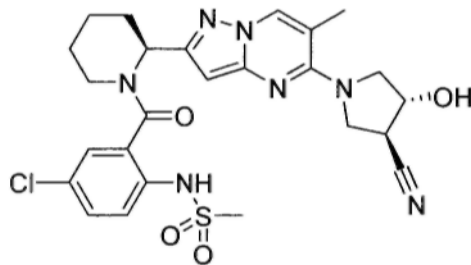
5

Una realización proporciona un compuesto de fórmula III o IIIa:

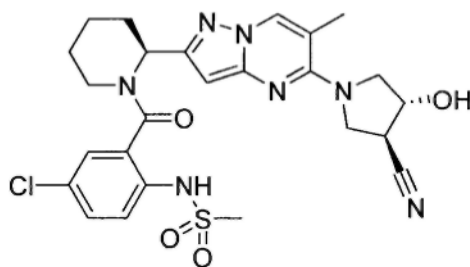


10

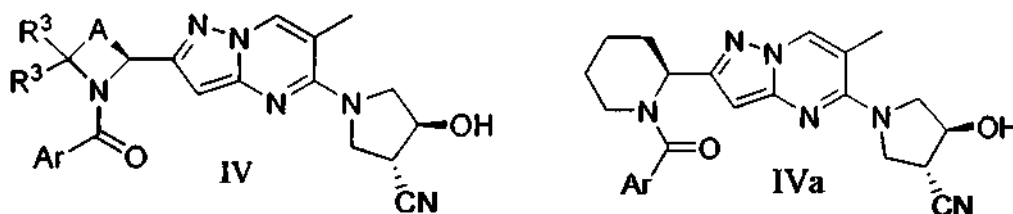
o una sal o éster del mismo, siempre que el compuesto no sea:



15 En una realización los compuestos de fórmula III o IIIa no incluyen:

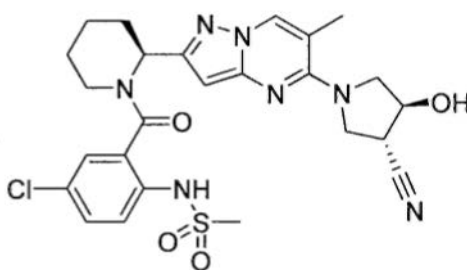


Una realización proporciona un compuesto de fórmula IV o IVa:



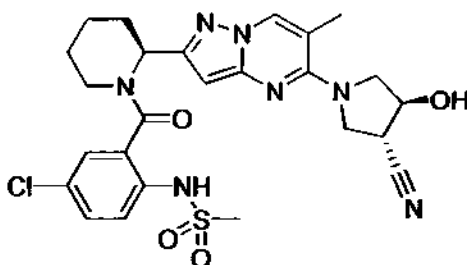
5

o a sal o éster del mismo, siempre que el compuesto no sea



10

En una realización los compuestos de fórmula IV o IVa no incluyen:



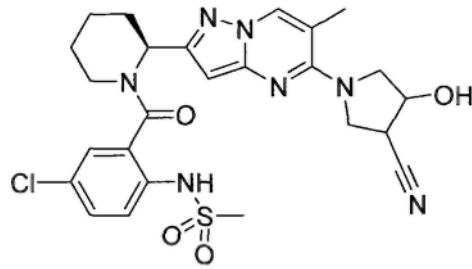
15

Una realización proporciona una mezcla de un compuesto de fórmula III con un compuesto correspondiente de fórmula IV. La mezcla del compuesto de fórmula III con el correspondiente compuesto de fórmula IV es de ese modo una mezcla de diastereómeros trans en la que los sustituyentes trans son los sustituyentes conectados al carbono marcado con el asterisco 2 (*2) y el carbono marcado con el asterisco 3 (*3). La invención también proporciona una mezcla de un compuesto de fórmula IIIa con un compuesto correspondiente de fórmula IVa. La mezcla del compuesto de fórmula IIIa con el correspondiente compuesto de fórmula IVa es de ese modo una mezcla de diastereómeros trans en la que los sustituyentes trans son los sustituyentes conectados al carbono marcado con el asterisco 2 (*2) y el carbono marcado con el asterisco 3 (*3).

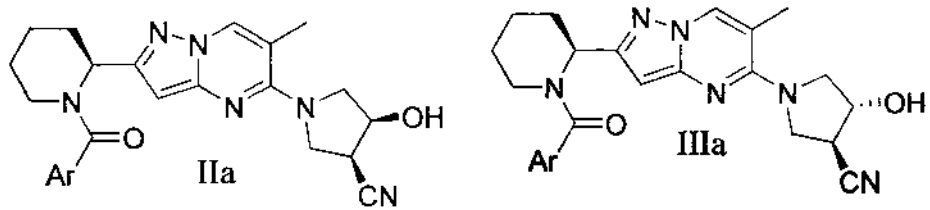
20

Una realización no incluye:

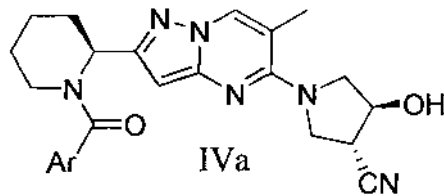
25



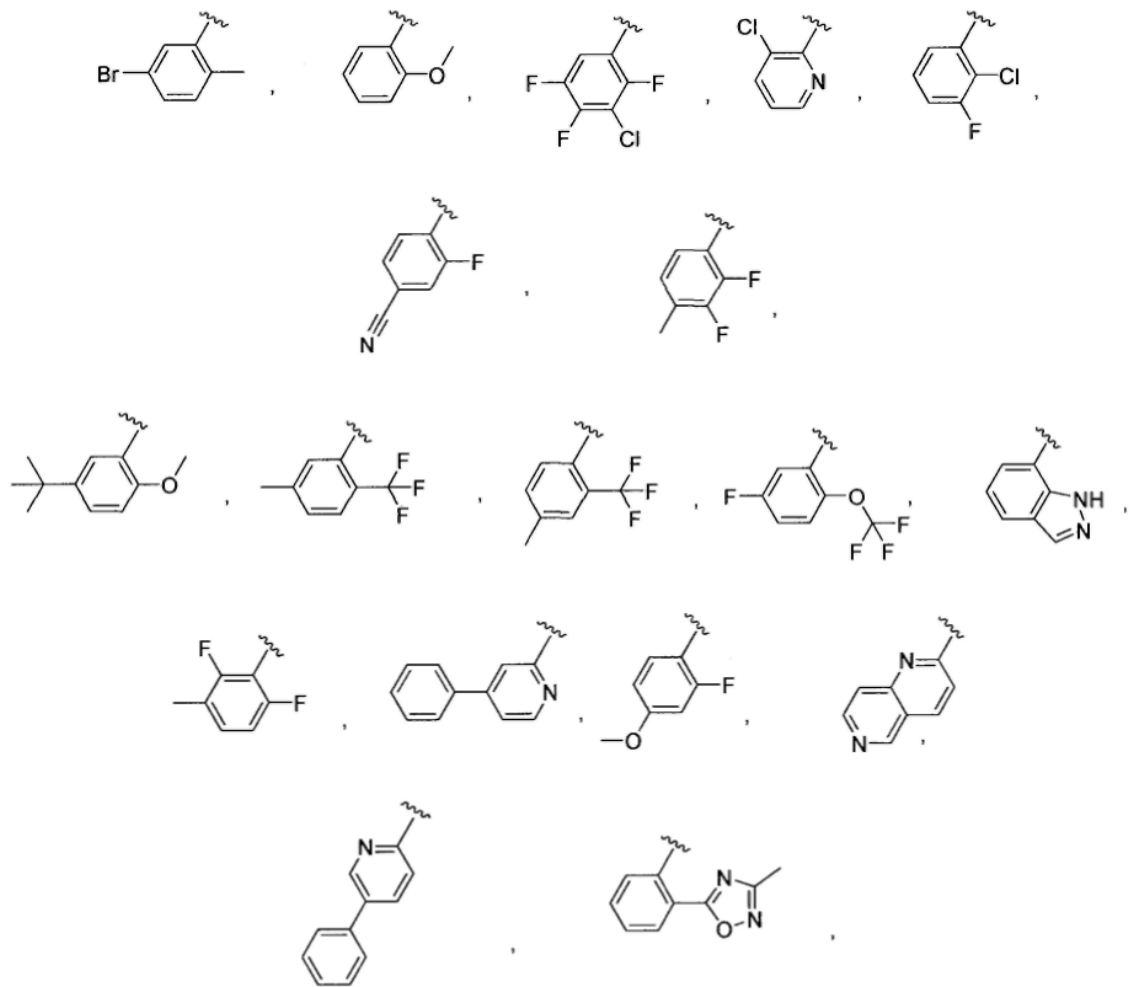
En una realización un compuesto se selecciona entre:

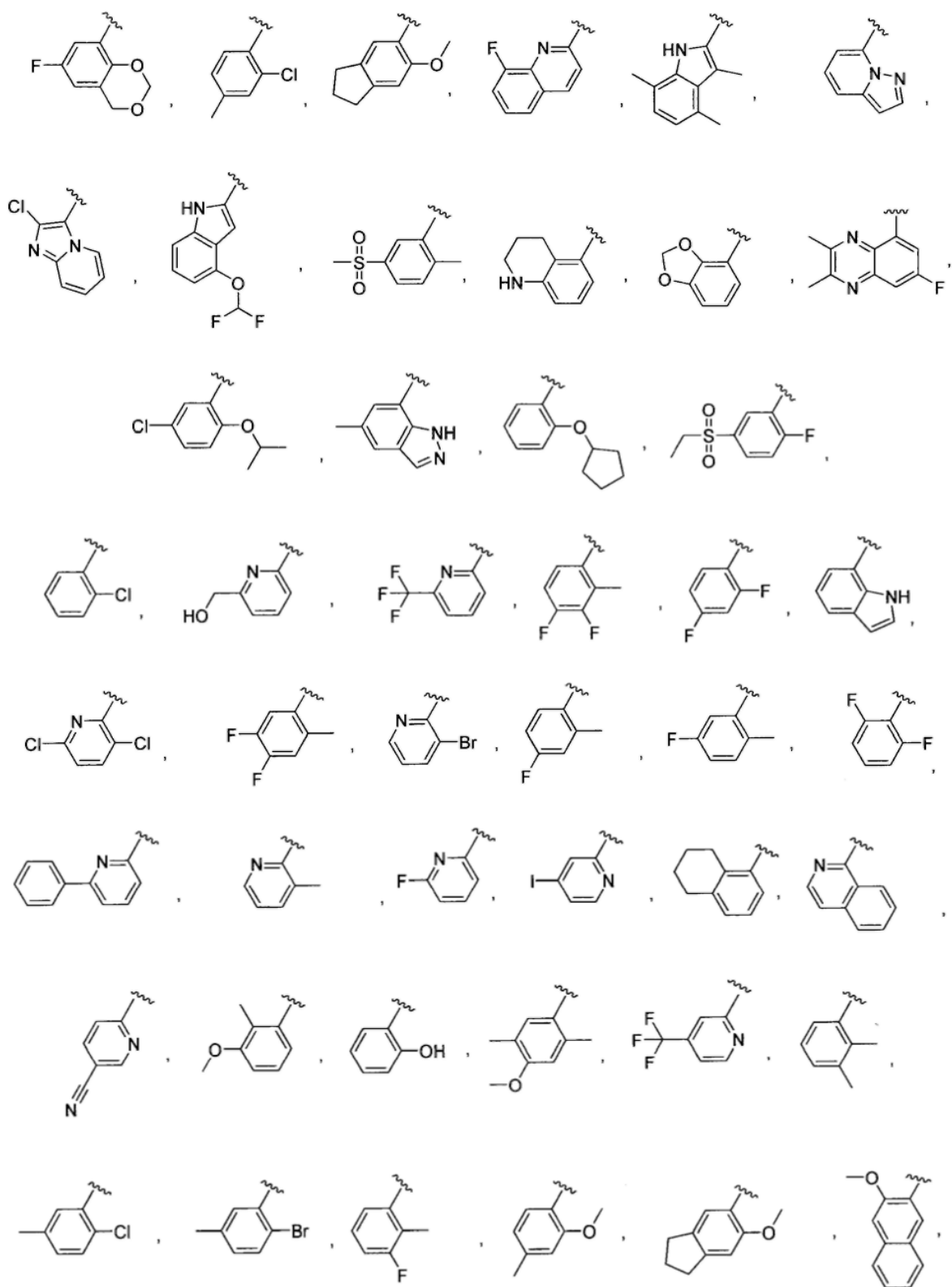


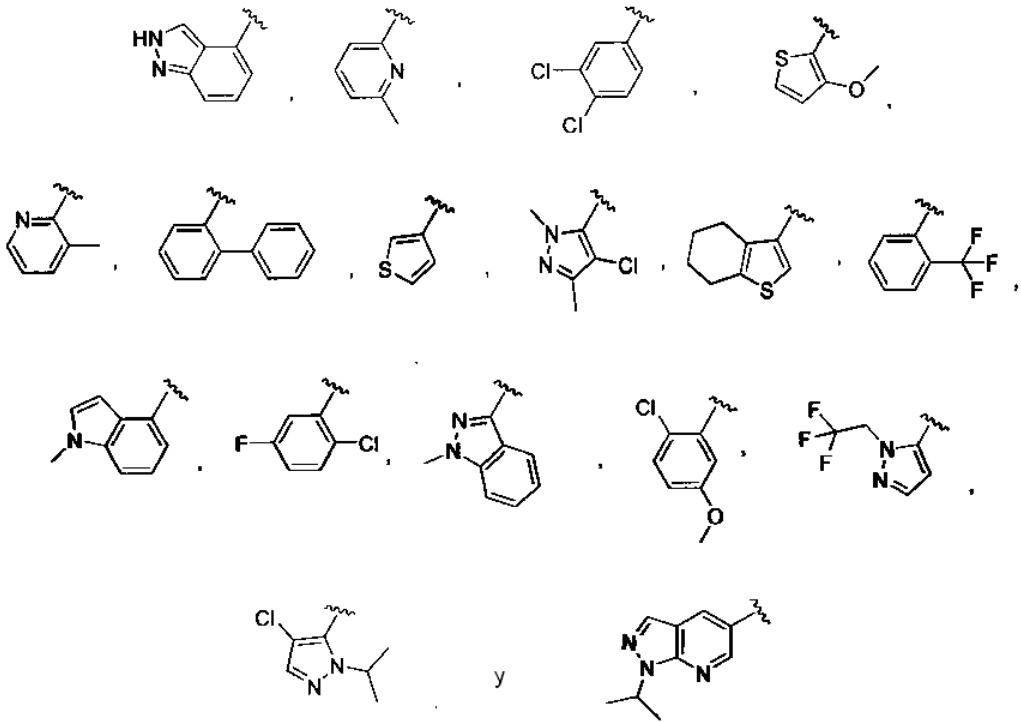
5 y



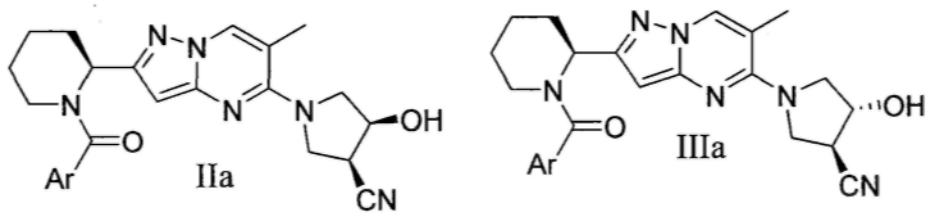
10 y sales y ésteres del mismo, o una mezcla de un compuesto de fórmula IIIa y un compuesto correspondiente de fórmula IVa o una sal o éster del mismo; en la que Ar se selecciona entre:



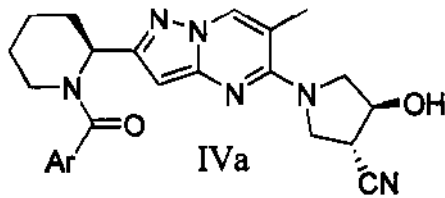




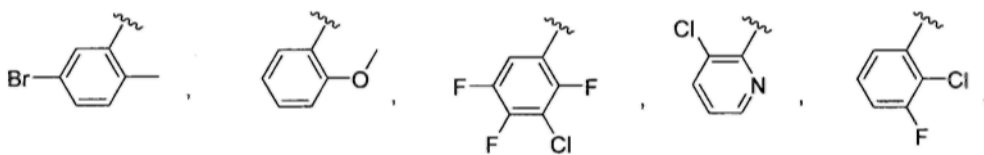
En una realización un compuesto se selecciona entre:

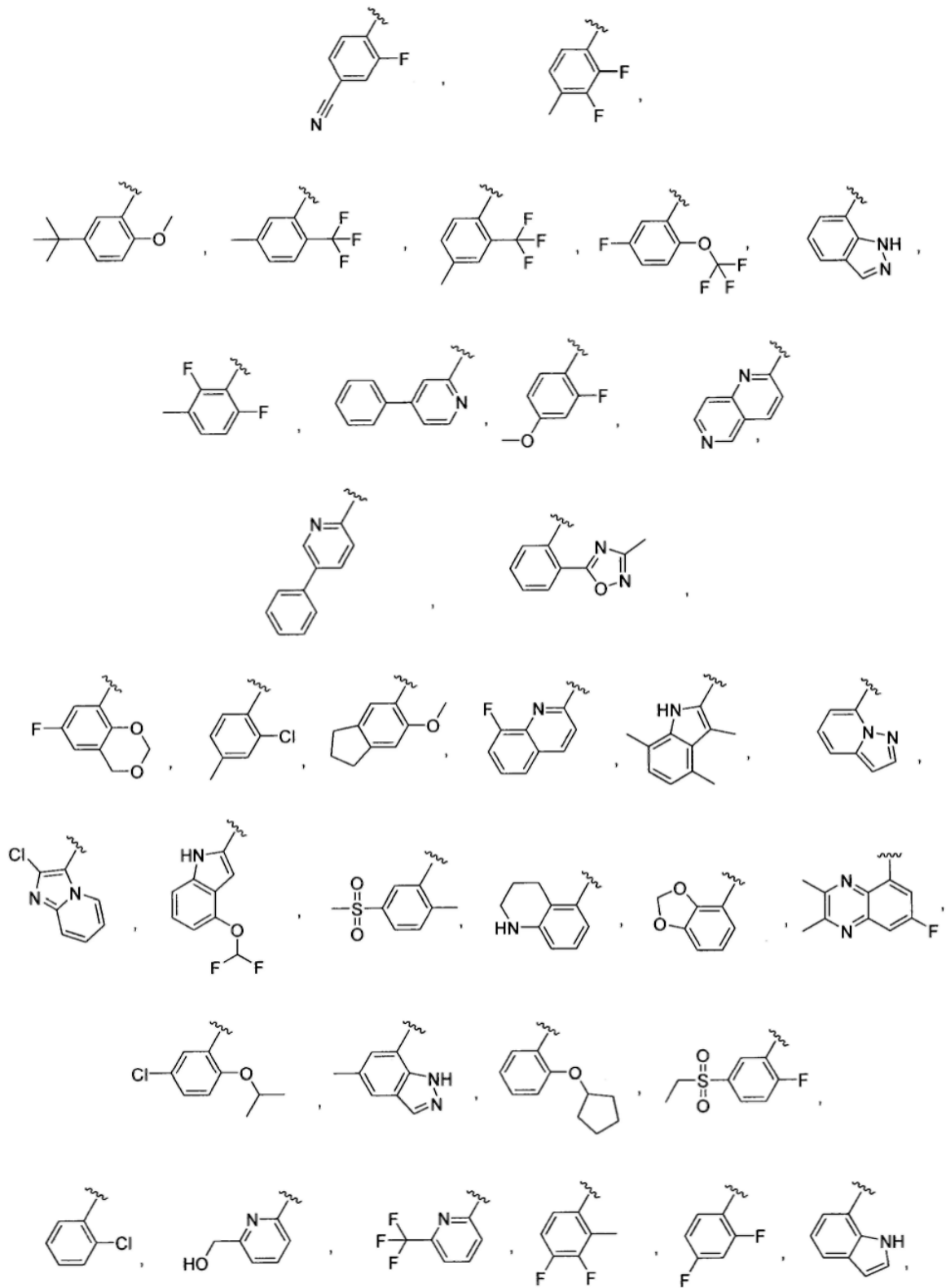


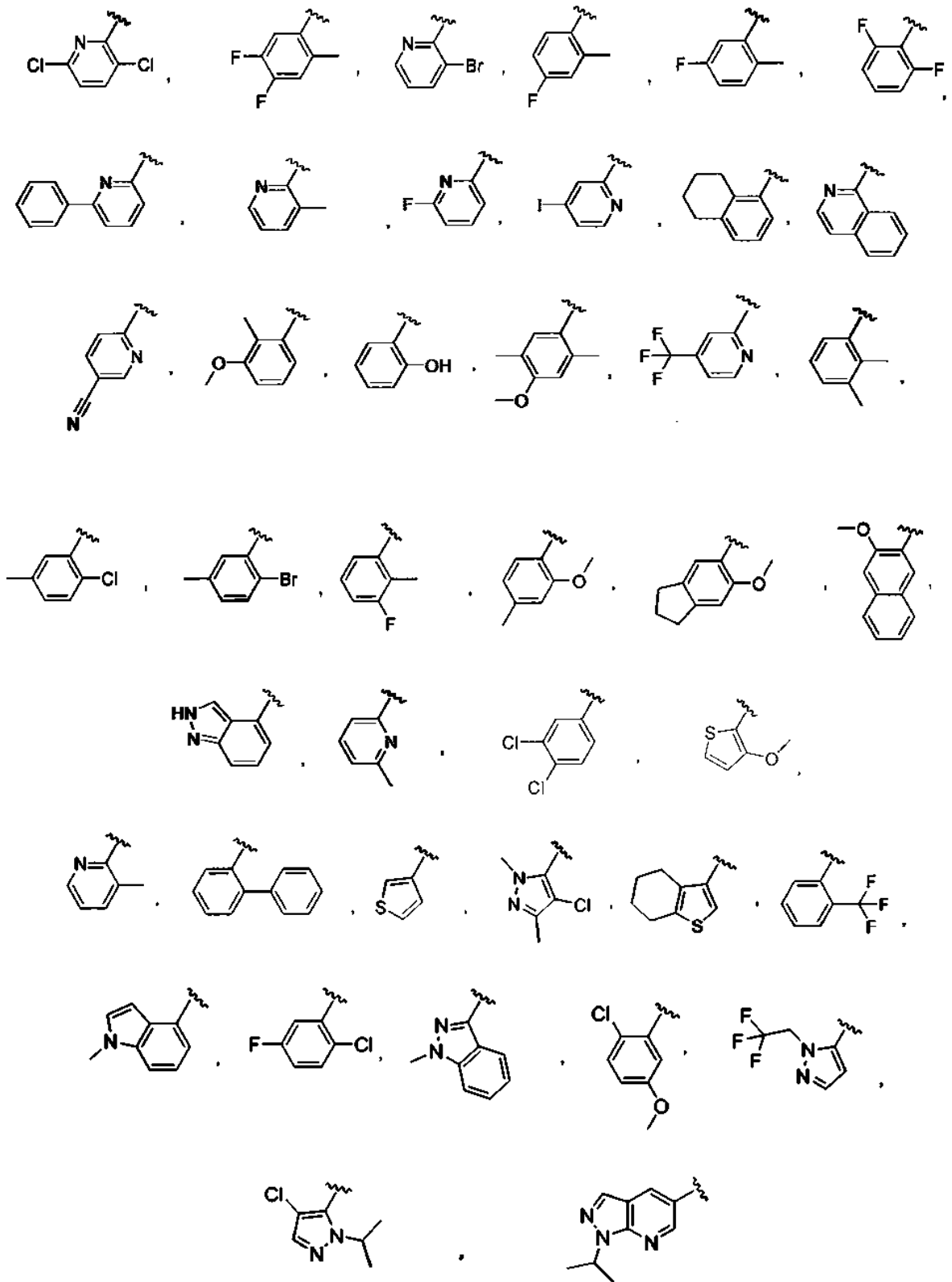
5 y

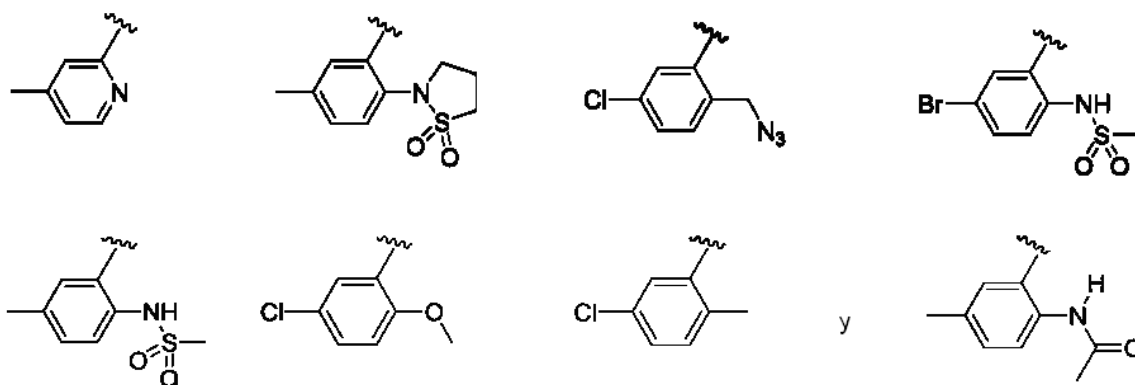


10 y sales y ésteres del mismo, o una mezcla de un compuesto de fórmula IIIa y un compuesto correspondiente de fórmula IVa o una sal o éster del mismo; en la que Ar se selecciona entre:









- Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula II, IIa, III, IIIa, IV o IVa o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende una mezcla de un compuesto de fórmula III y un compuesto correspondiente de fórmula IV o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende una mezcla de un compuesto de fórmula IIIa y un compuesto correspondiente de fórmula IVa o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 Una realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula II, IIa, III, IIIa, IV o IVa o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo.
- 20 Una realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una mezcla de un compuesto de fórmula III y un compuesto correspondiente de fórmula IV o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres del mismo.
- 25 Una realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una mezcla de un compuesto de fórmula IIIa y un compuesto correspondiente de fórmula IVa o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres del mismo.
- 30 Una realización proporciona un tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato o solvato de un compuesto de fórmula II, IIa, III, IIIa, IV o IVa o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato, solvato, sal o éster de un compuesto de fórmula II, IIa, III, IIIa, IV o IVa.
- 35 Una realización proporciona un tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato o solvato de un compuesto una mezcla de un compuesto de fórmula III y un compuesto correspondiente de fórmula IV o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato, solvato, sal o éster de una mezcla de un compuesto de fórmula III y un compuesto correspondiente de fórmula IV.
- 40 Una realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato, solvato, sal o éster de una mezcla de un compuesto de fórmula IIIa y un compuesto correspondiente de fórmula IVa o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos.
- 45 Una realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato, solvato, sal o éster de una mezcla de un compuesto de fórmula IIIa y un compuesto correspondiente de fórmula IVa o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos.
- 50 Una realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal

farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por virus respiratorio sincitial en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula II, IIa, III, IIIa, IV o IVa o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo.

5 Una realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por virus respiratorio sincitial en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una mezcla de un compuesto de fórmula III y un compuesto correspondiente de fórmula IV o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos.

15 Una realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por virus respiratorio sincitial en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una mezcla de un compuesto de fórmula IIIa y un compuesto correspondiente de fórmula IVa o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos.

20 Una realización proporciona un tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato o solvato de un compuesto de fórmula II, IIa, III, IIIa, IV o IVa o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo para su uso en un método de tratamiento de una infección por virus respiratorio sincitial en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato, solvato, sal o éster de un compuesto de fórmula II, IIa, III, IIIa, IV o IVa.

25 Una realización proporciona un tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato o solvato de una mezcla de un compuesto de fórmula III y un compuesto correspondiente de fórmula IV o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos para su uso en un método de tratamiento de una infección por virus respiratorio sincitial en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato, solvato, sal o éster de una mezcla de un compuesto de fórmula III y un compuesto correspondiente de fórmula IV.

35 Una realización proporciona un tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato o solvato de una mezcla de un compuesto de fórmula IIIa y un compuesto correspondiente de fórmula IVa o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos para su uso en un método de tratamiento de una infección por virus respiratorio sincitial en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato, solvato, sal o éster de una mezcla de un compuesto de fórmula IIIa y un compuesto correspondiente de fórmula IVa.

40 Una realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula II, IIa, III, IIIa, IV o IVa o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 Una realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una mezcla de un compuesto de fórmula III y un compuesto correspondiente de fórmula IV o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

55 Una realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una mezcla de un compuesto de fórmula IIIa y un compuesto correspondiente de fórmula IVa o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

60 Una realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula II, IIa, III, IIIa, IV o IVa o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional.

65 Una realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por

Pneumovirinae en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una mezcla de un compuesto de fórmula III y un compuesto correspondiente de fórmula IV o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional.

5 Una realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una mezcla de un compuesto de fórmula IIIa y un compuesto correspondiente de fórmula IVa o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional.

15 Una realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo, por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico de combinación que comprende:

- a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula II, IIa, III, IIIa, IV o IVa o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo; y
- 20 b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional activo frente a virus *Pneumovirinae* infecciosos.

25 Una realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo, por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico de combinación que comprende:

- a) una primera composición farmacéutica que comprende una mezcla de un compuesto de fórmula III y un compuesto correspondiente de fórmula IV, o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos; y
- 30 b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional activo frente a virus *Pneumovirinae* infecciosos.

35 Una realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo, por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico de combinación que comprende:

- a) una primera composición farmacéutica que comprende una mezcla de un compuesto de fórmula IIIa y un compuesto correspondiente de fórmula IVa o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos; y
- 40 b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional activo frente a virus *Pneumovirinae* infecciosos.

45 Una realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo, por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico de combinación que comprende:

- a) un compuesto de fórmula II, IIa, III, IIIa, IV o IVa o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo; y
- 50 b) un agente terapéutico activo frente a virus *Pneumovirinae* infecciosos.

55 Una realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo, por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico de combinación que comprende:

- a) una mezcla de un compuesto de fórmula III y un compuesto correspondiente de fórmula IV o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos; y
- b) un agente terapéutico activo frente a virus *Pneumovirinae* infecciosos.

60 Una realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por *Pneumovirinae* en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo, por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico de combinación que comprende:

- 65 a) una mezcla de un compuesto de fórmula IIIa y un compuesto correspondiente de fórmula IVa o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos; y

b) un agente terapéutico activo frente a virus *Pneumovirinae* infecciosos.

Una realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por virus respiratorio sincitial en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo, por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico de combinación que comprende:

a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula II, IIa, III, IIIa, IV o IVa o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos; y

b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional activo frente a virus respiratorios sincitiales infecciosos.

Una realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por virus respiratorio sincitial en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo, por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico de combinación que comprende:

a) una mezcla de un compuesto de fórmula III y un compuesto correspondiente de fórmula IV o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos; y

b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional activo frente a virus respiratorios sincitiales infecciosos.

Una realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o a sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por virus respiratorio sincitial en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo, por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico de combinación que comprende:

a) una mezcla de un compuesto de fórmula IIIa y un compuesto correspondiente de fórmula IVa o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de los mismos; y

b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional activo frente a virus respiratorios sincitiales infecciosos.

Una realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por virus respiratorio sincitial en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo, por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico de combinación que comprende:

a) un compuesto de fórmula II, IIa, III, IIIa, IV o IVa o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo; y

b) un agente terapéutico activo frente a virus respiratorios sincitiales infecciosos.

Una realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por virus respiratorio sincitial en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo, por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico de combinación que comprende:

a) una mezcla de un compuesto de fórmula III y un compuesto correspondiente de fórmula IV o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos; y

b) un agente terapéutico activo frente a virus respiratorios sincitiales infecciosos.

Una realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por virus respiratorio sincitial en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo, por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico de combinación que comprende:

a) una mezcla de un compuesto de fórmula IIIa y un compuesto correspondiente de fórmula IVa o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos; y

b) un agente terapéutico activo frente a virus respiratorios sincitiales infecciosos.

Una realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por virus respiratorio sincitial en un mamífero (por ejemplo un ser humano) con necesidad del mismo, por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente farmacéutico de combinación que comprende:

a) una mezcla de un compuesto de fórmula IIIa y un compuesto correspondiente de fórmula IVa o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos; y

b) un agente terapéutico activo frente a virus respiratorios sincitiales infecciosos.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula II, IIa, III, IIIa, IV o IVa o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo para su uso en terapia médica.

5 Una realización proporciona una mezcla de un compuesto de fórmula III y un compuesto correspondiente de fórmula IV a sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos, para su uso en terapia médica.

Una realización proporciona una mezcla de un compuesto de fórmula IIIa y un compuesto correspondiente de fórmula IVa o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos, para su uso en terapia médica.

10 Una realización proporciona un compuesto de fórmula II, IIa, III, IIIa, IV o IVa o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección vírica causada por un virus *Pneumovirinae* o un virus respiratorio sincitial.

15 Una realización proporciona una mezcla de un compuesto de fórmula III y un compuesto correspondiente de fórmula IV o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección vírica causada por un virus *Pneumovirinae* o un virus respiratorio sincitial.

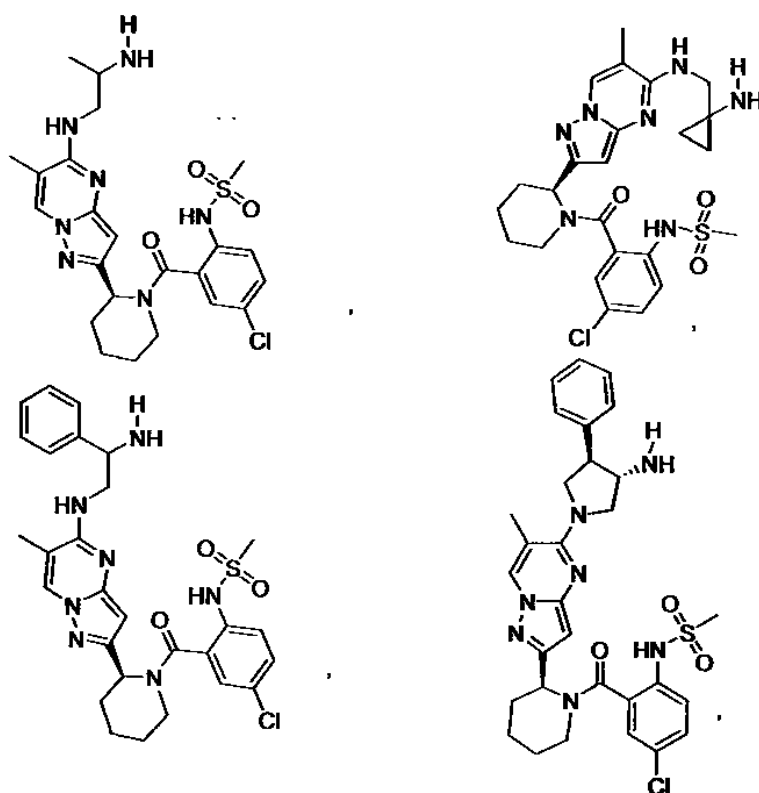
20 Una realización proporciona una mezcla de un compuesto de fórmula IIIa y un compuesto correspondiente de fórmula IVa o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección vírica causada por un virus *Pneumovirinae* o un virus respiratorio sincitial.

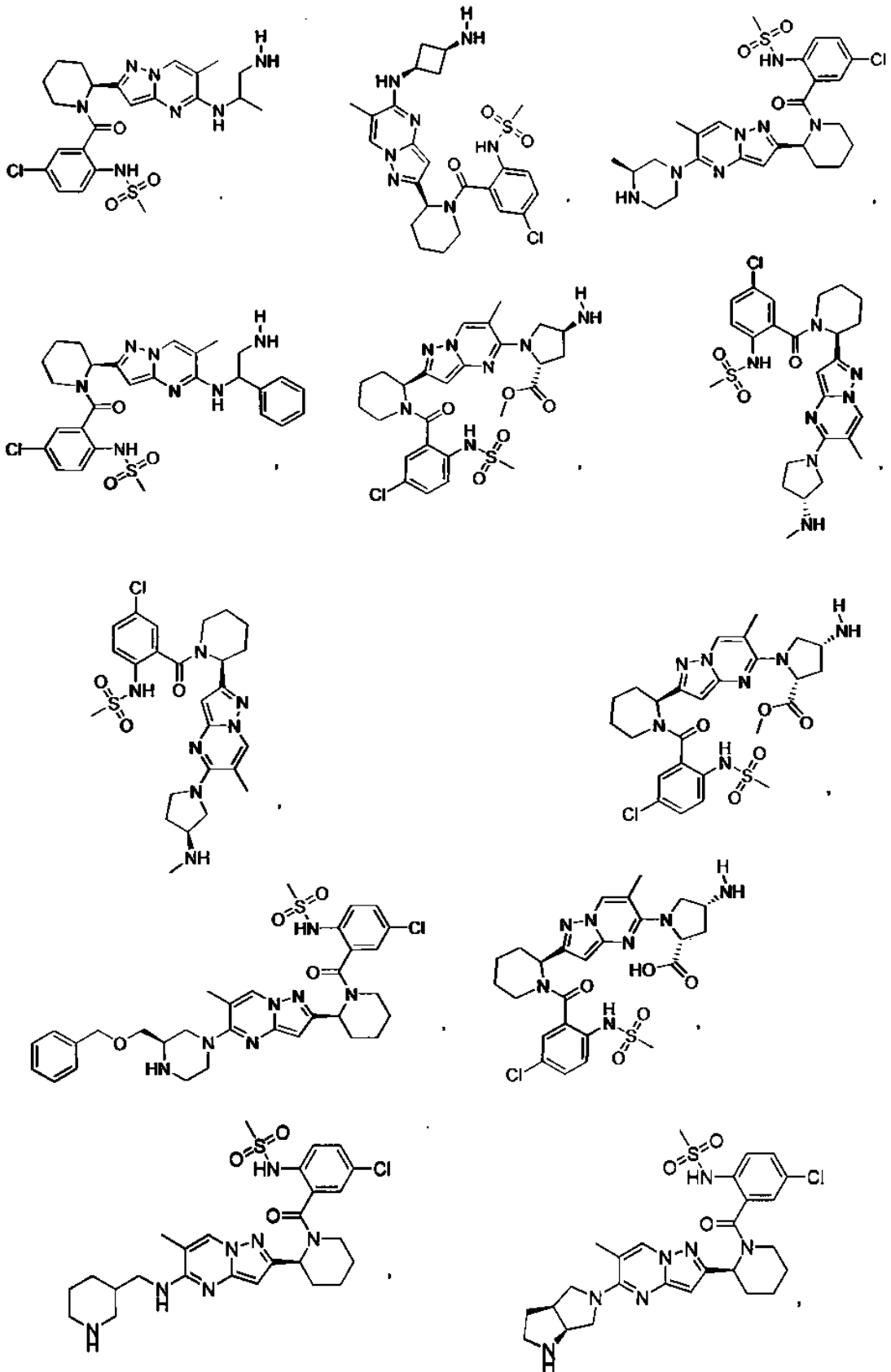
25 Una realización proporciona el uso de un compuesto de fórmula II, IIa, III, IIIa, IV o IVa o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento de una infección vírica en un mamífero (por ejemplo un ser humano) causada por un virus *Pneumovirinae* o un virus respiratorio sincitial.

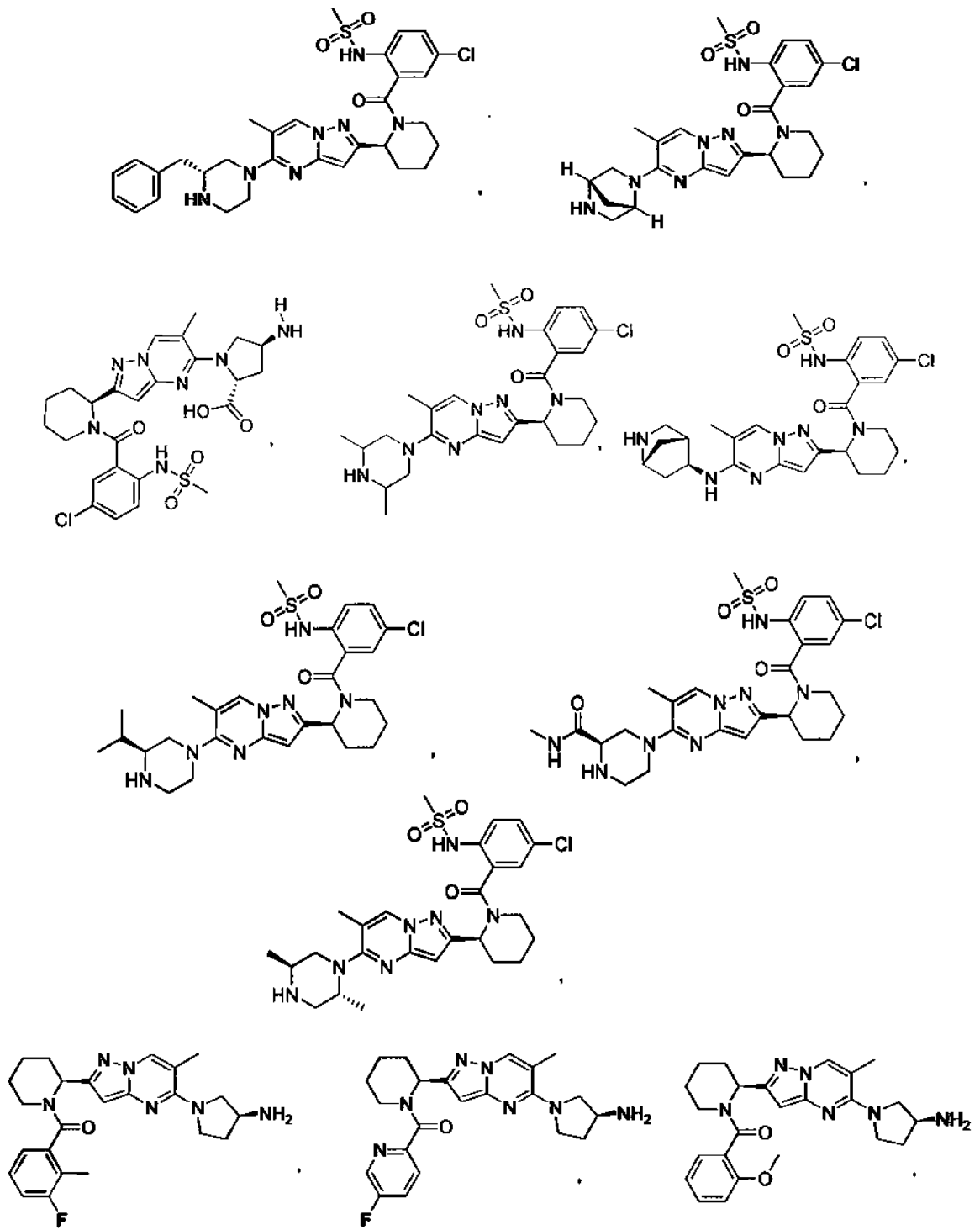
30 Una realización proporciona el uso de una mezcla de un compuesto de fórmula III y un compuesto correspondiente de fórmula IV o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos, para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento de una infección vírica en un mamífero (por ejemplo un ser humano) causada por un virus *Pneumovirinae* o un virus respiratorio sincitial.

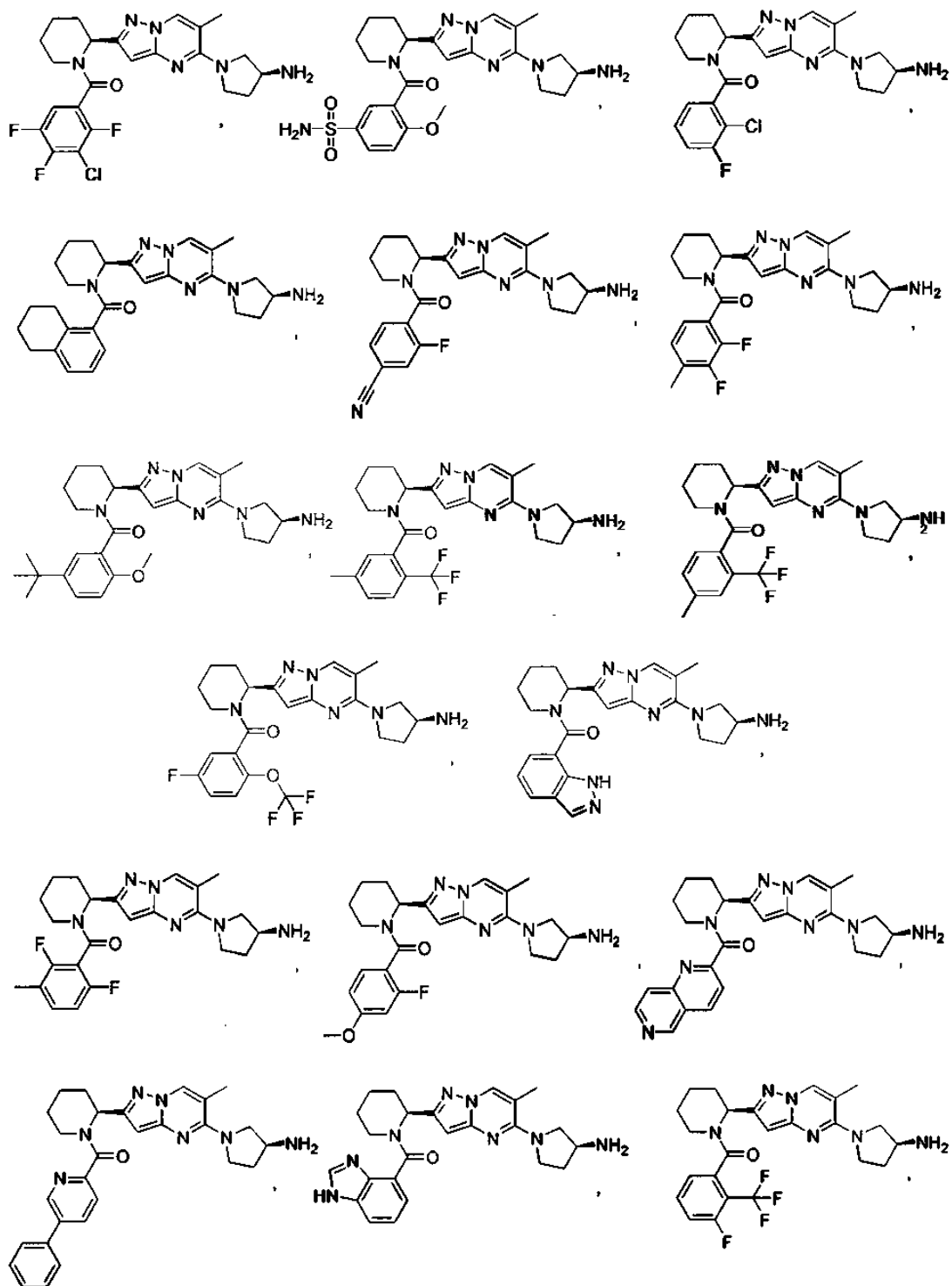
35 Una realización proporciona el uso de una mezcla de un compuesto de fórmula IIIa y un compuesto correspondiente de fórmula IVa o sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos, para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento de una infección vírica en un mamífero (por ejemplo un ser humano) causada por un virus *Pneumovirinae* o un virus respiratorio sincitial.

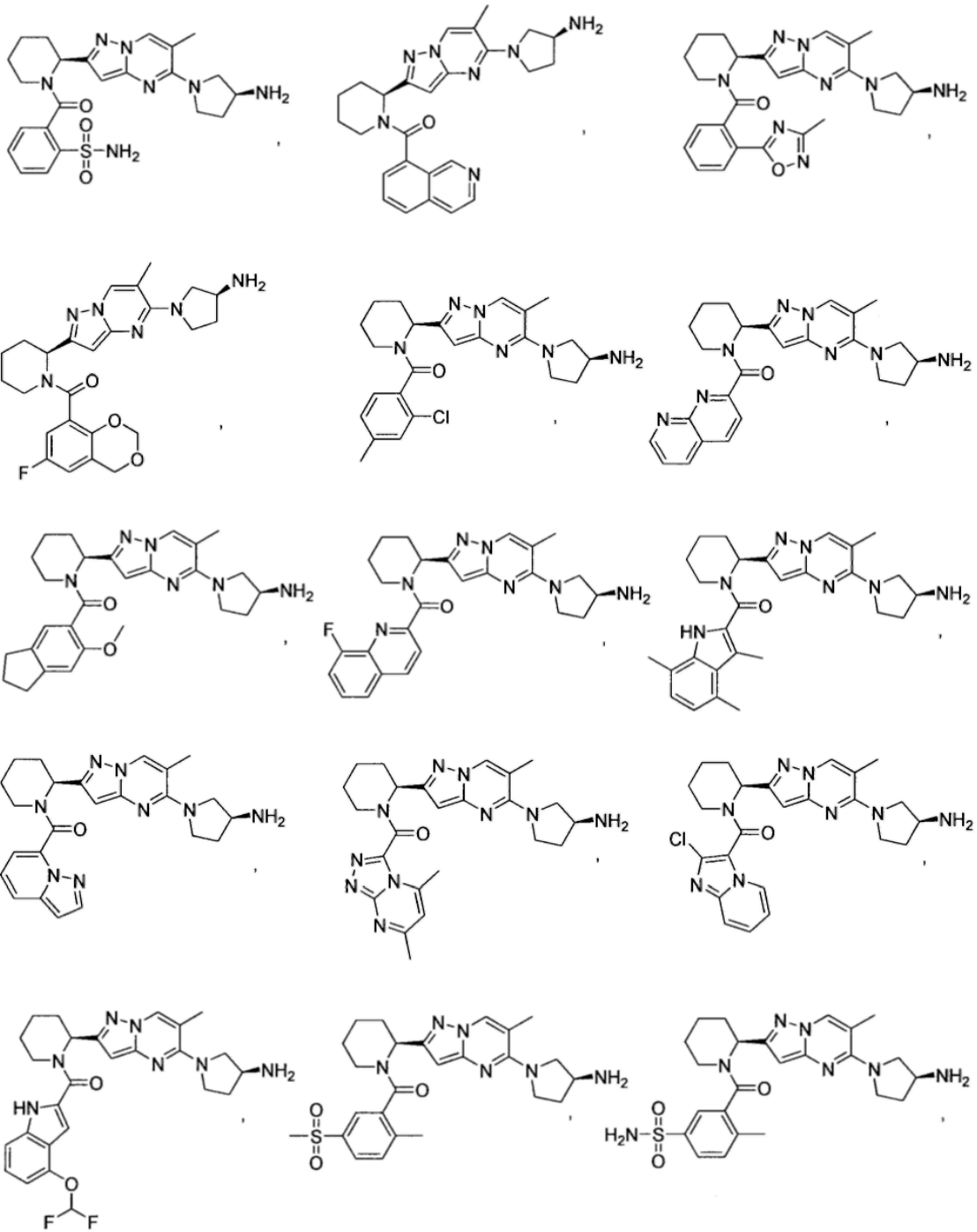
En una realización un compuesto se selecciona entre:

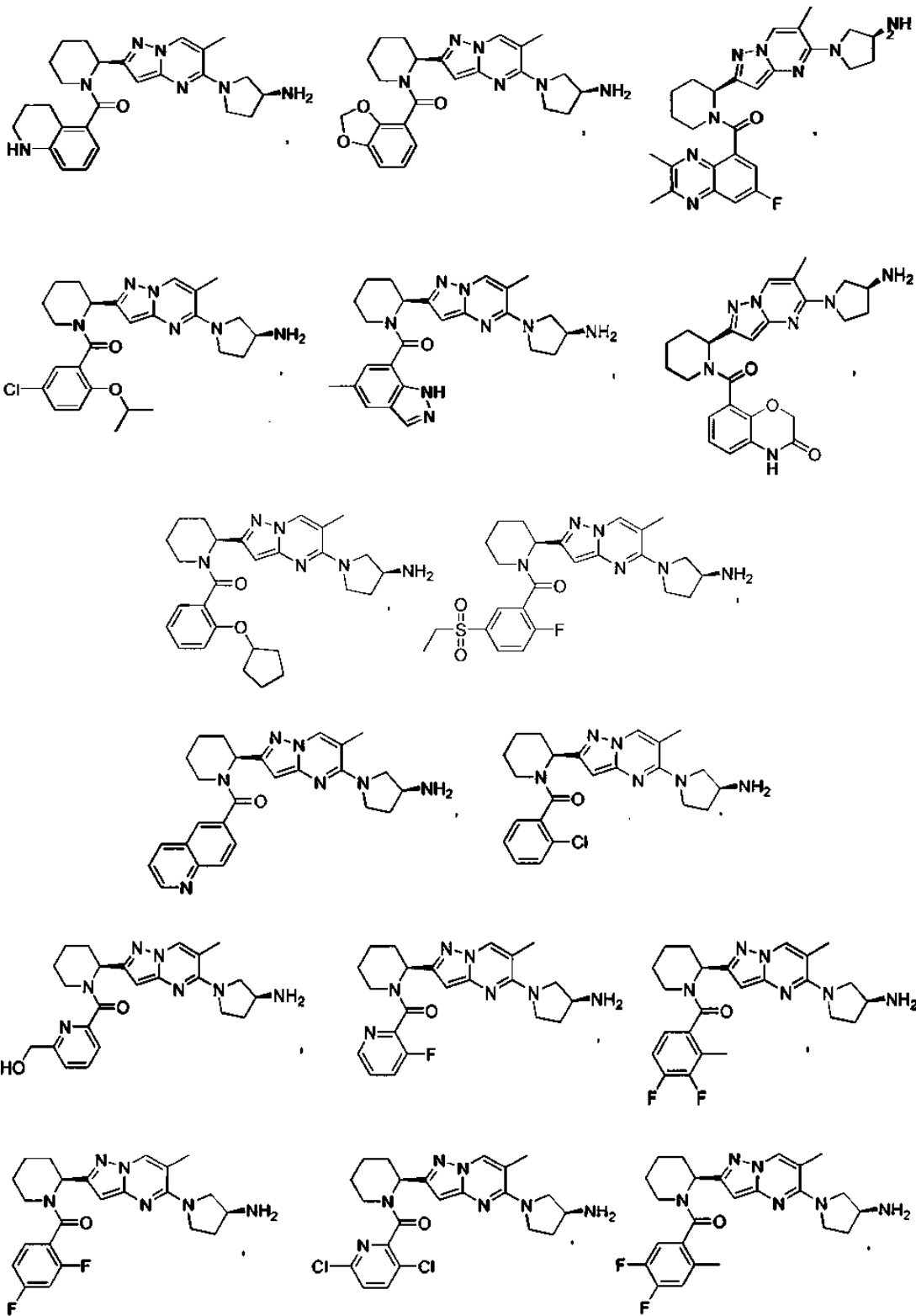


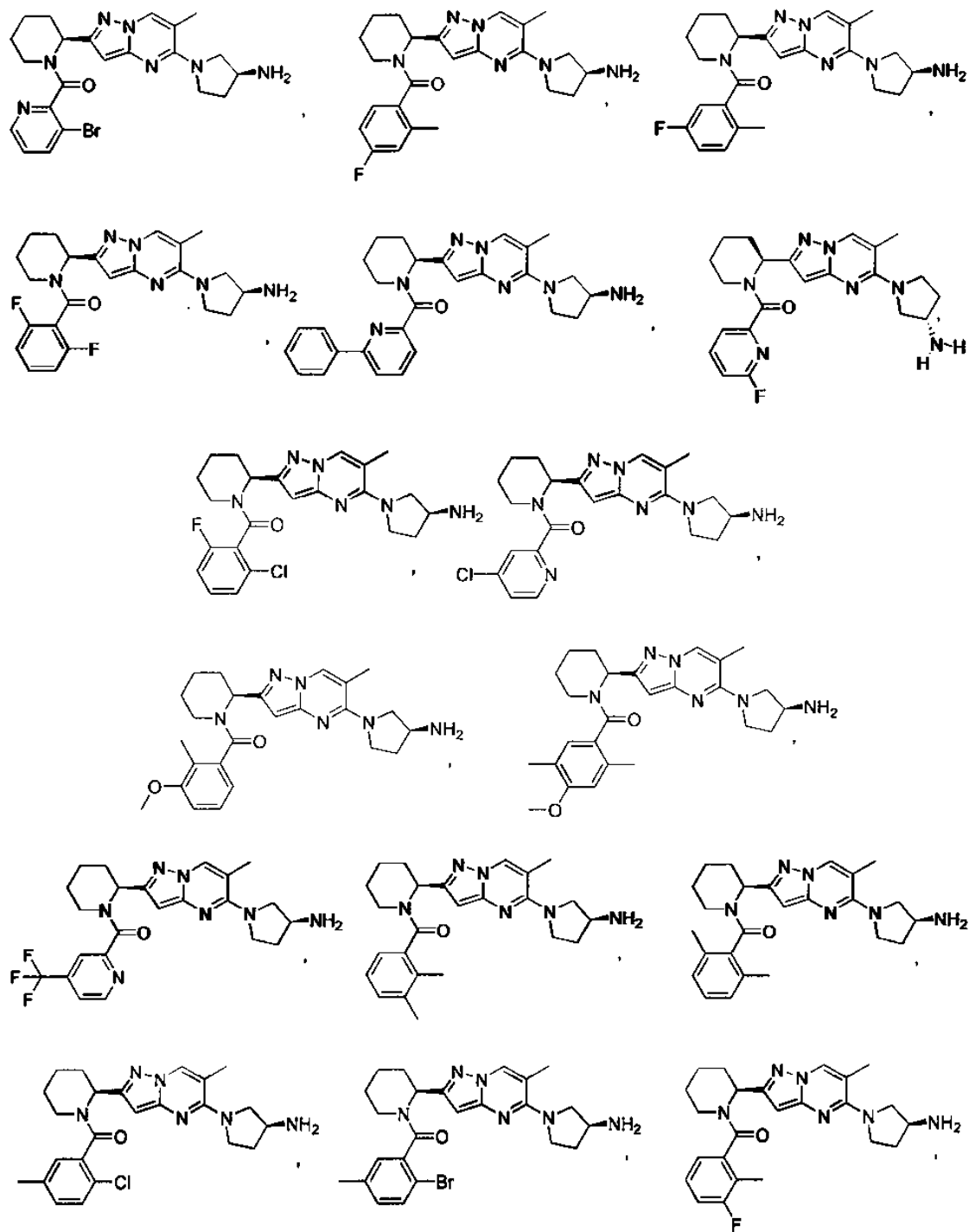


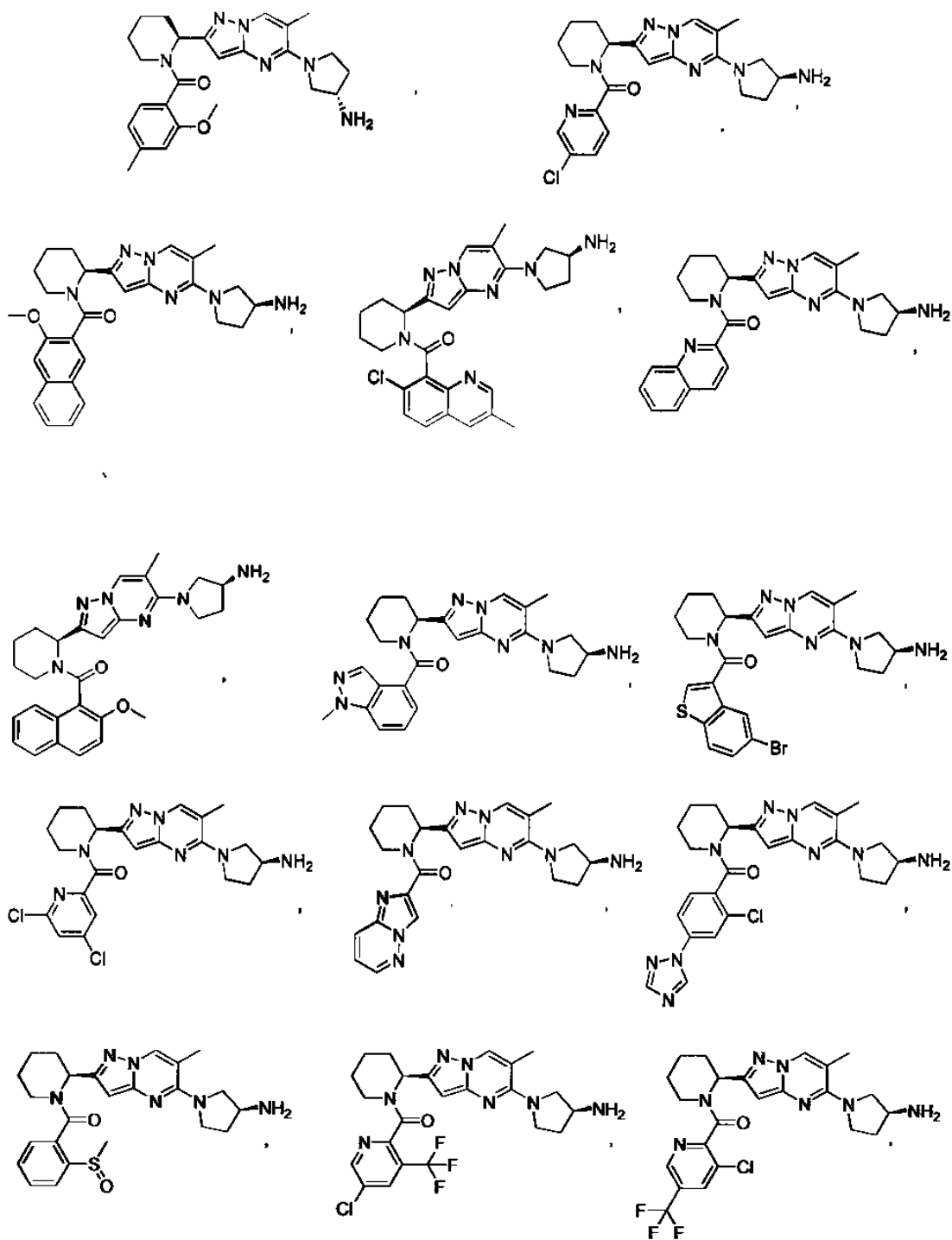


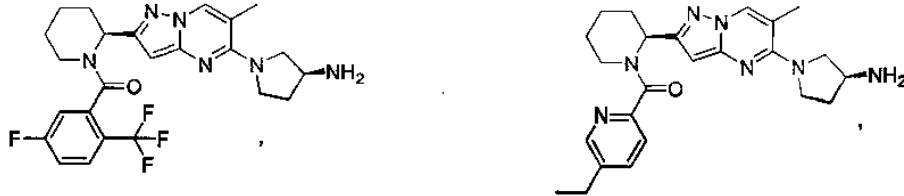
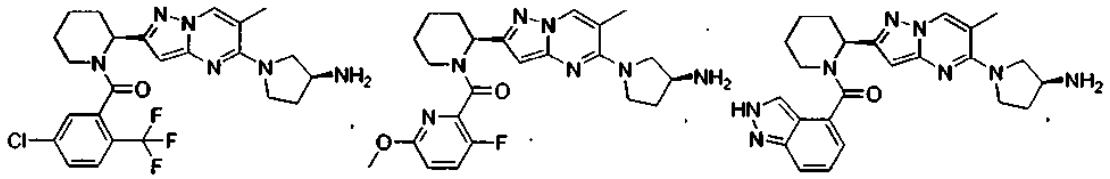




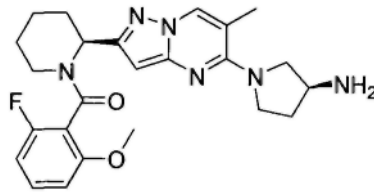






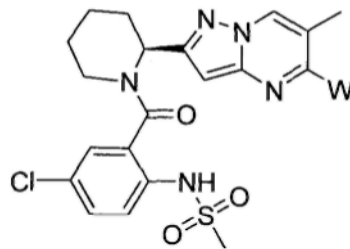


y



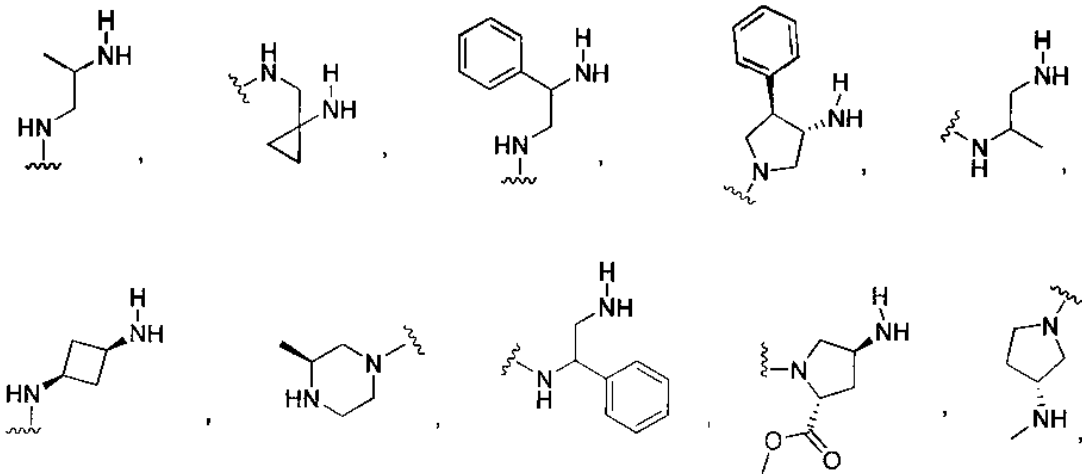
5 y sales y ésteres del mismo.

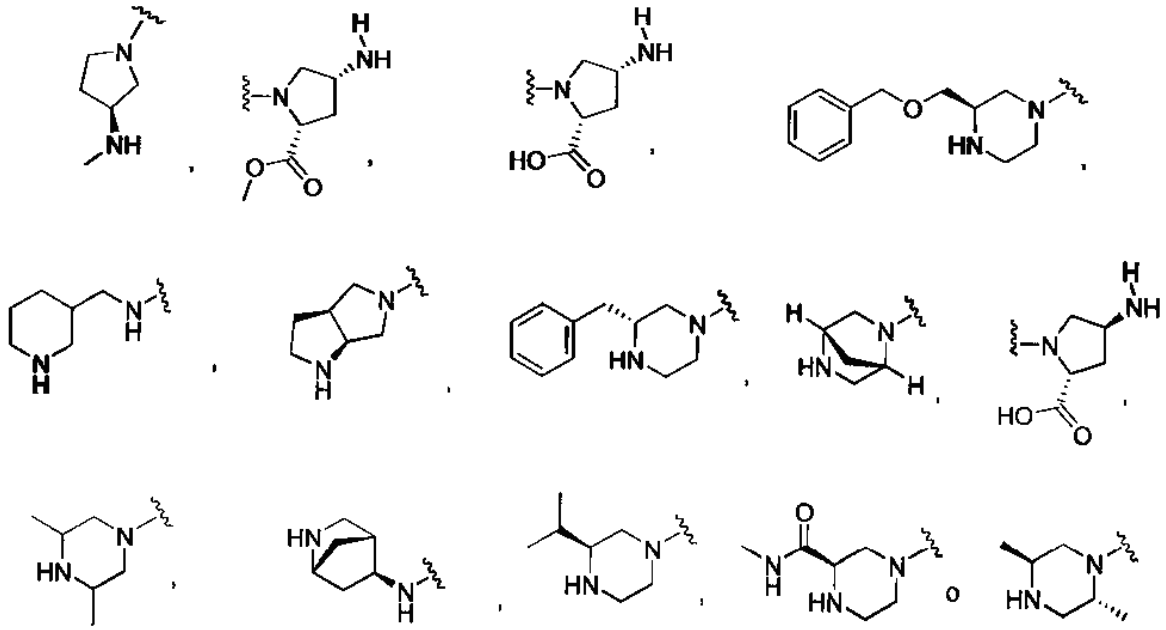
Una realización proporciona un compuesto seleccionado entre:



10

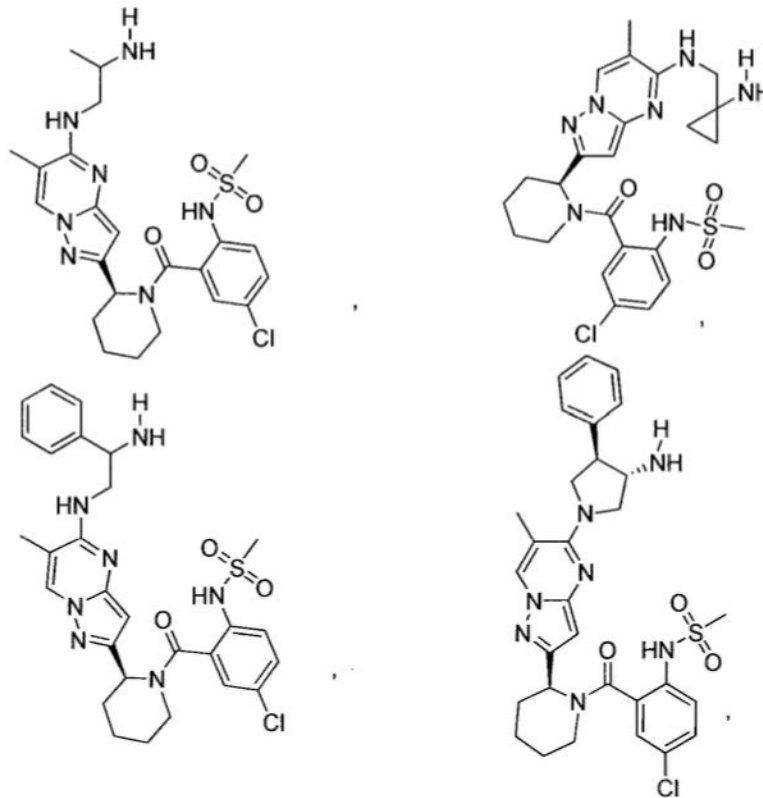
en el que W es:

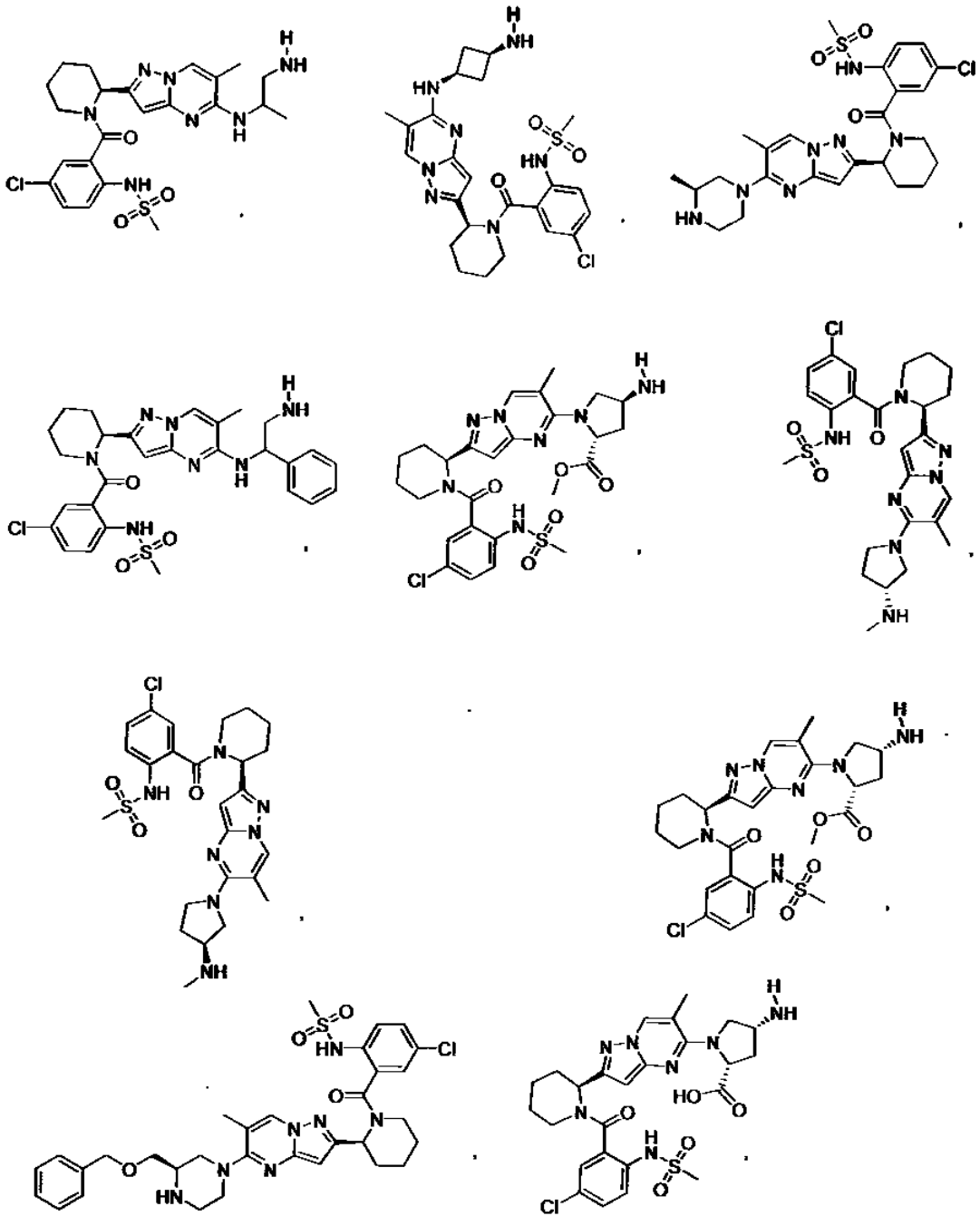


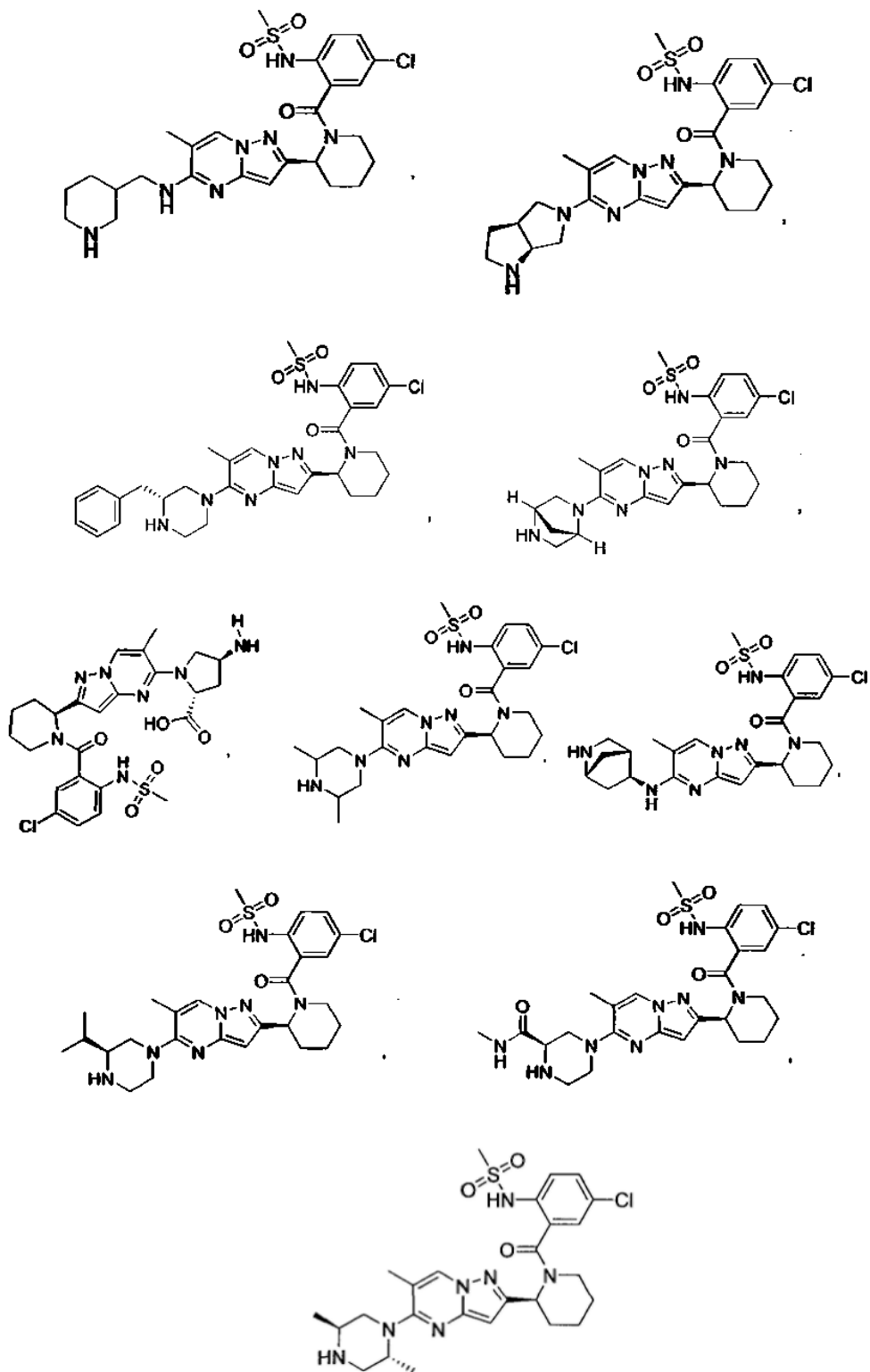


o una sal, o estereoisómero del mismo.

5 En otra realización el compuesto se selecciona entre:



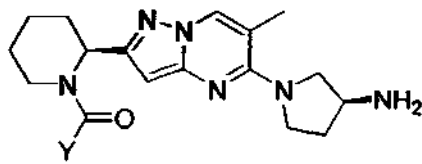




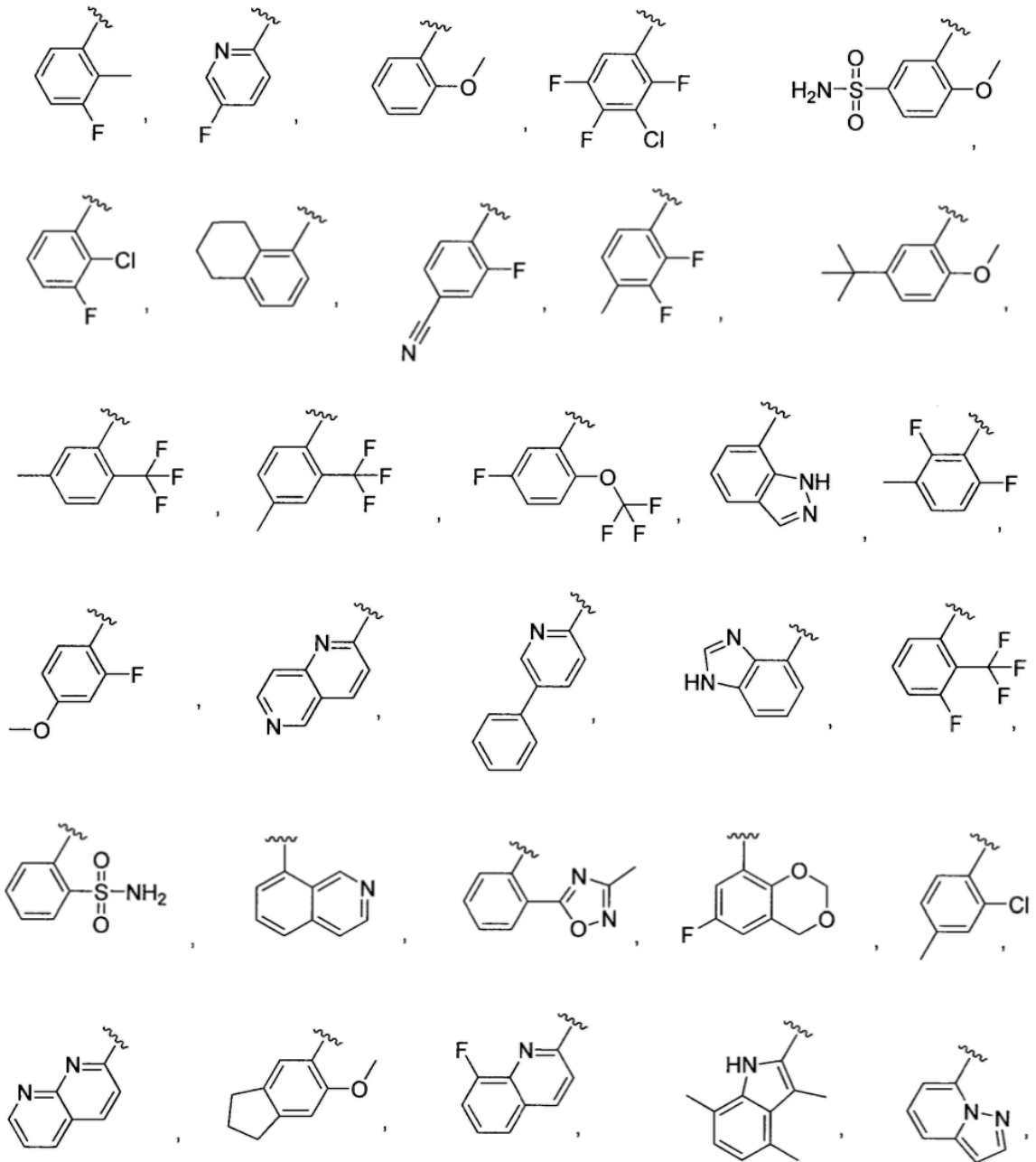
y

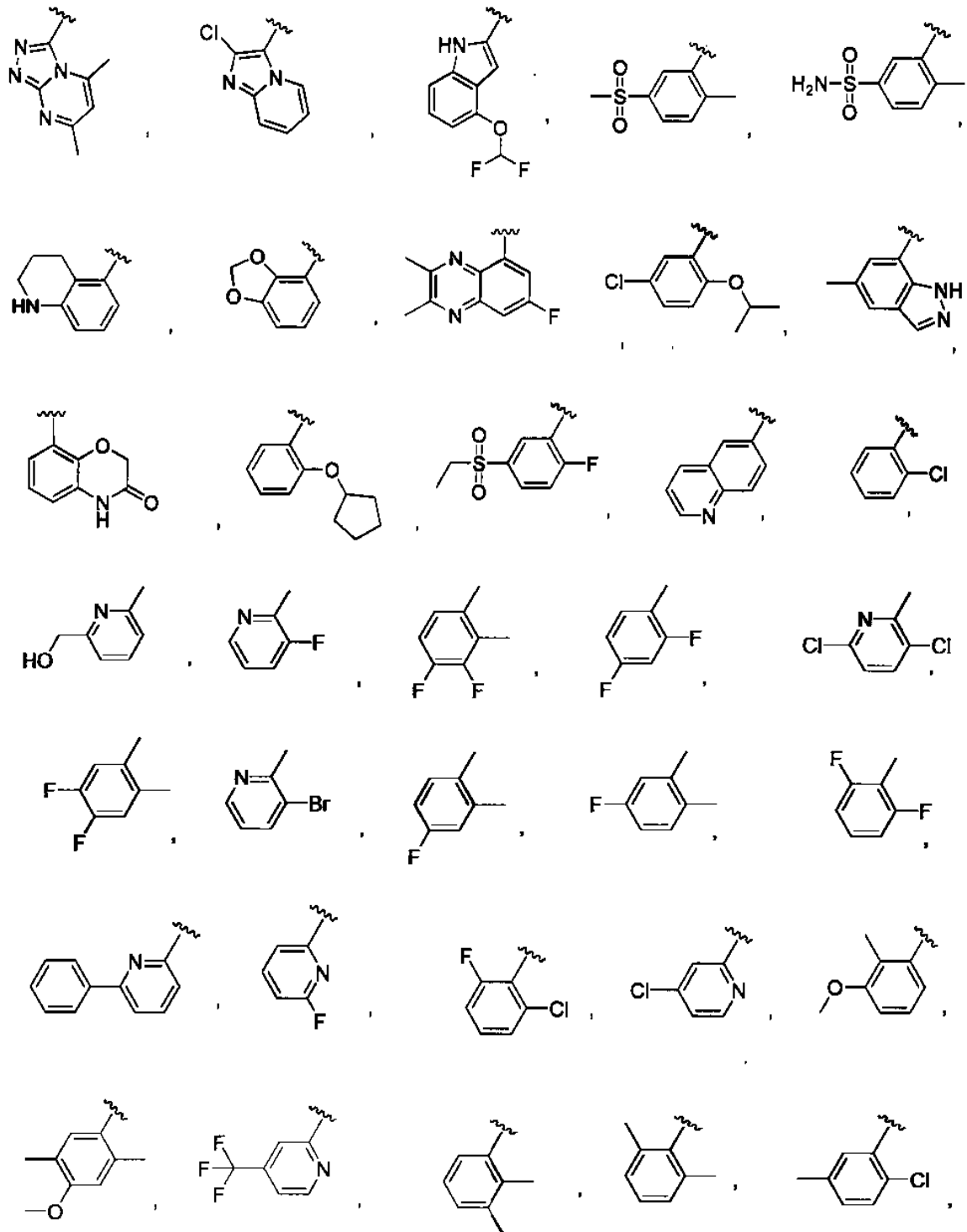
5 y sales y ésteres del mismo.

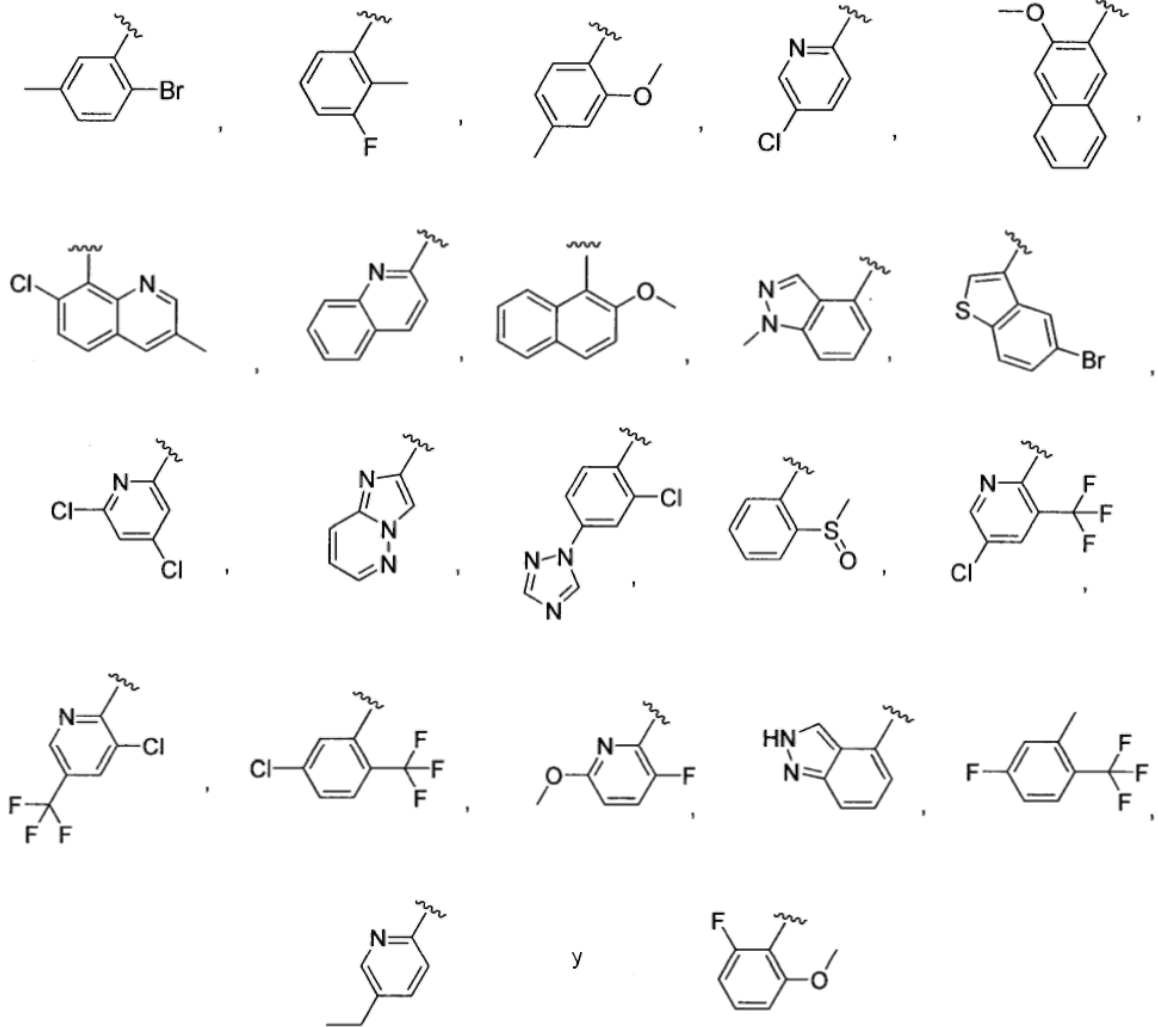
Una realización proporciona un compuesto de fórmula:



en la que Y se selecciona entre:

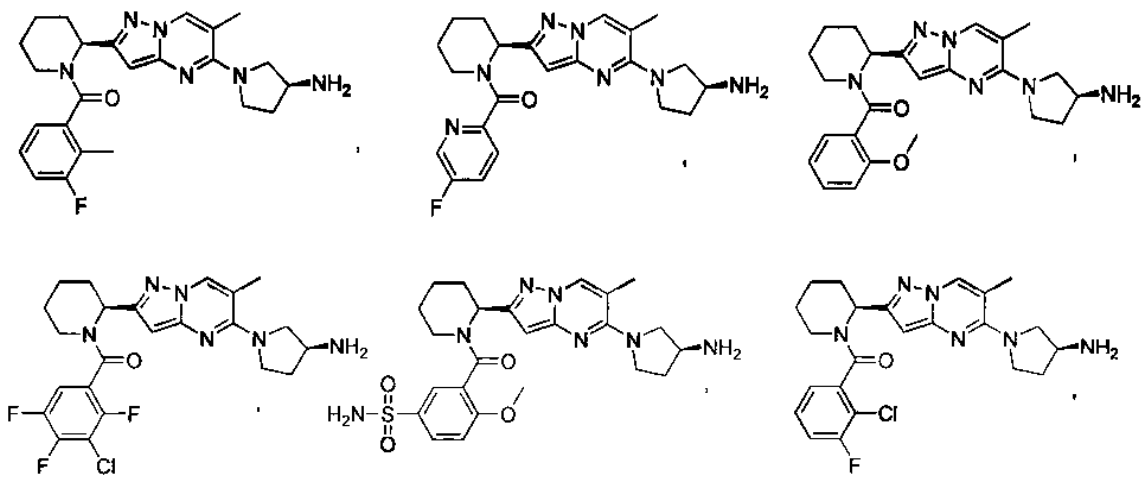


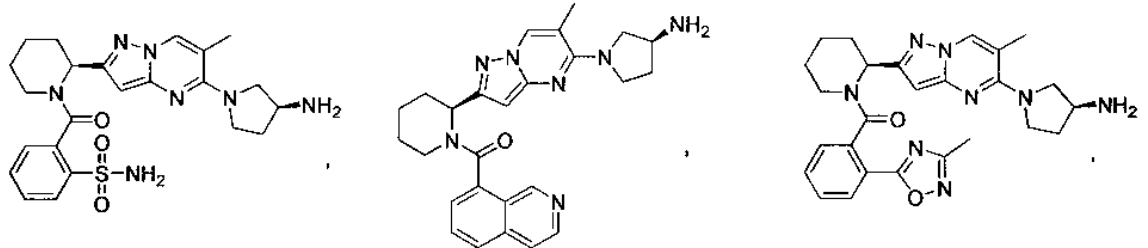
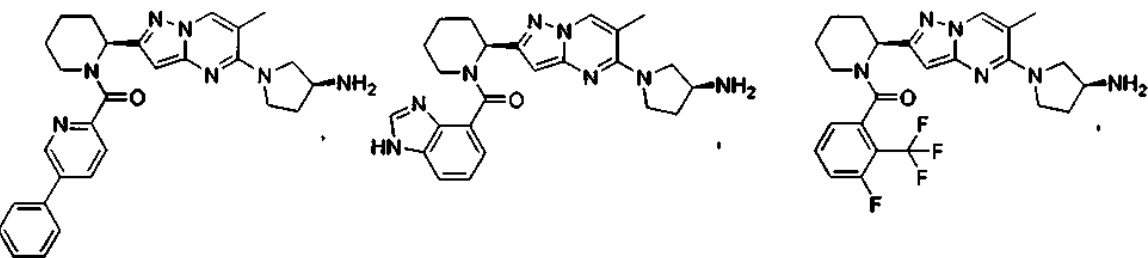
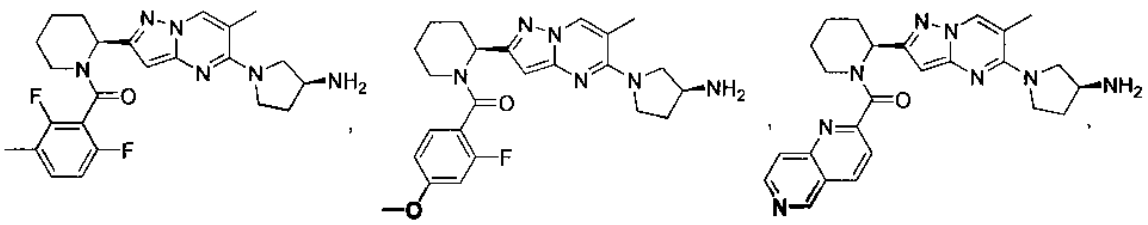
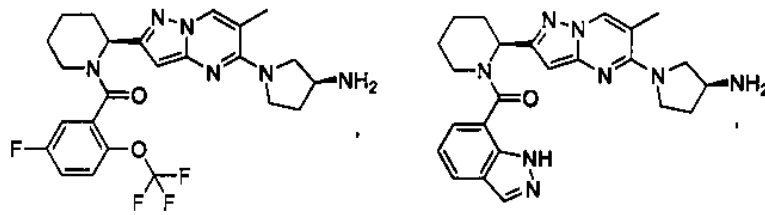
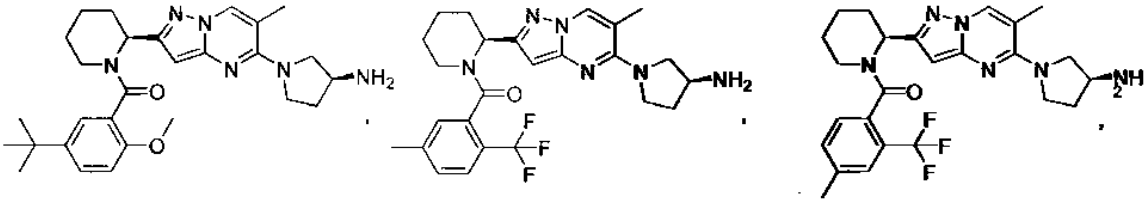
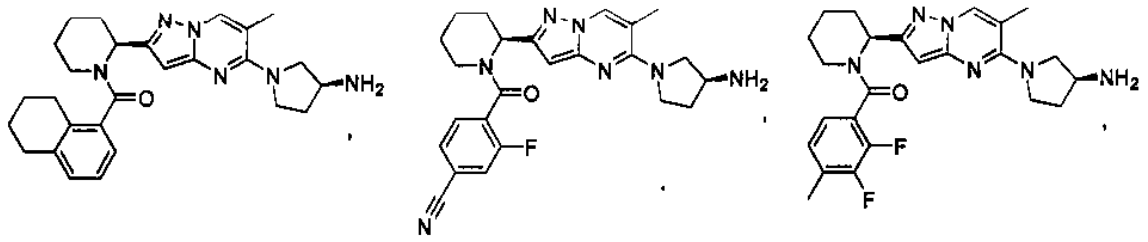


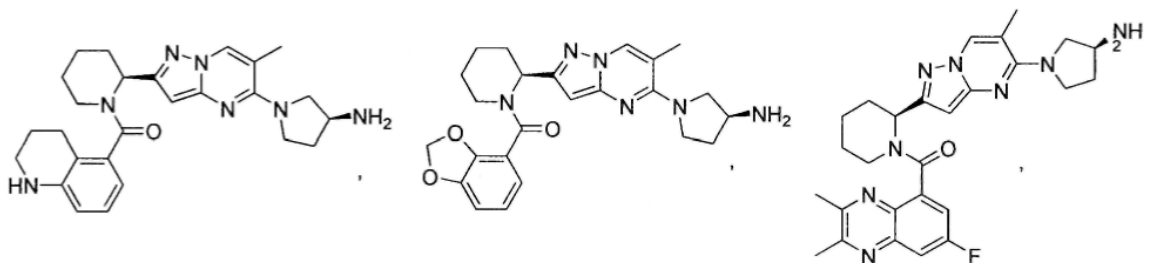
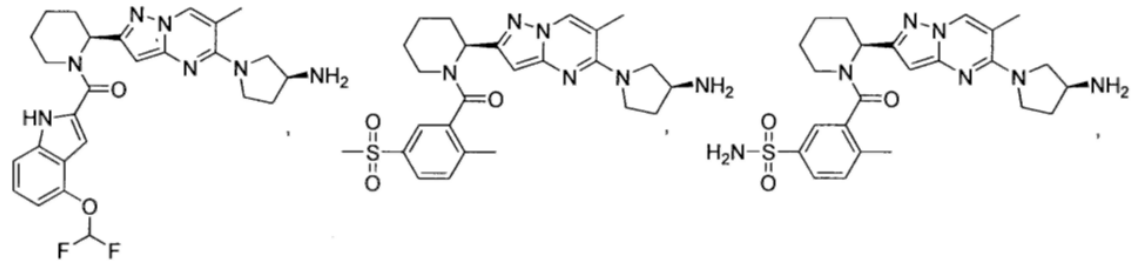
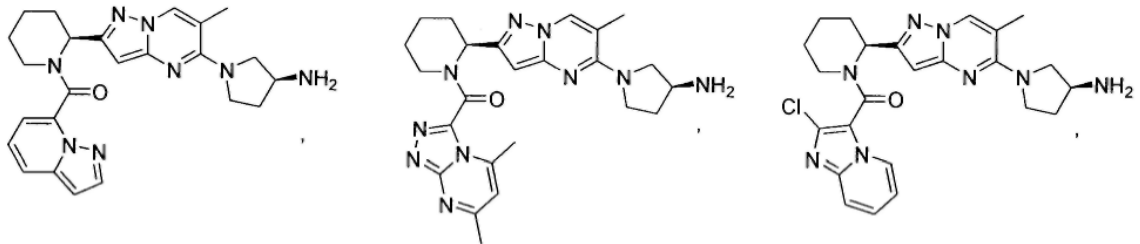
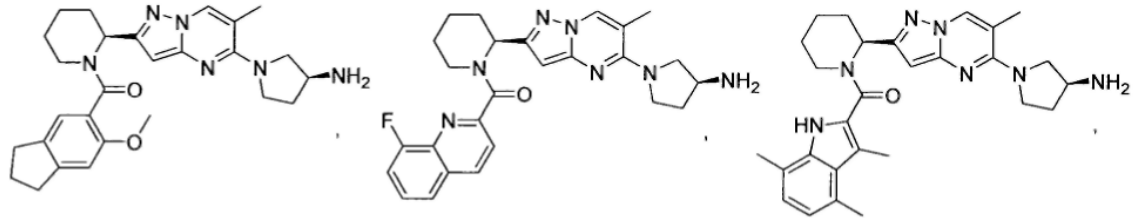
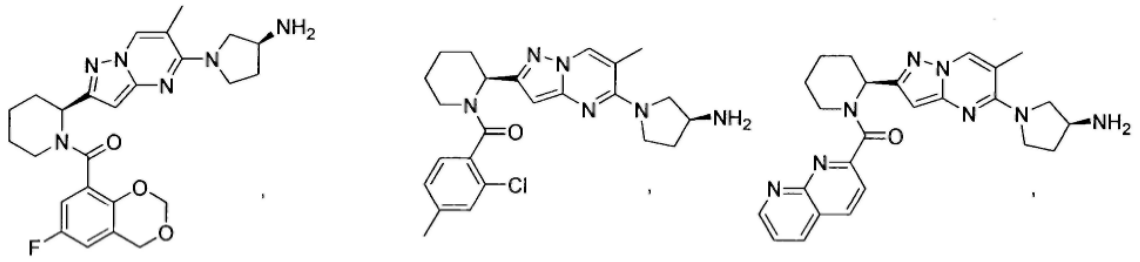


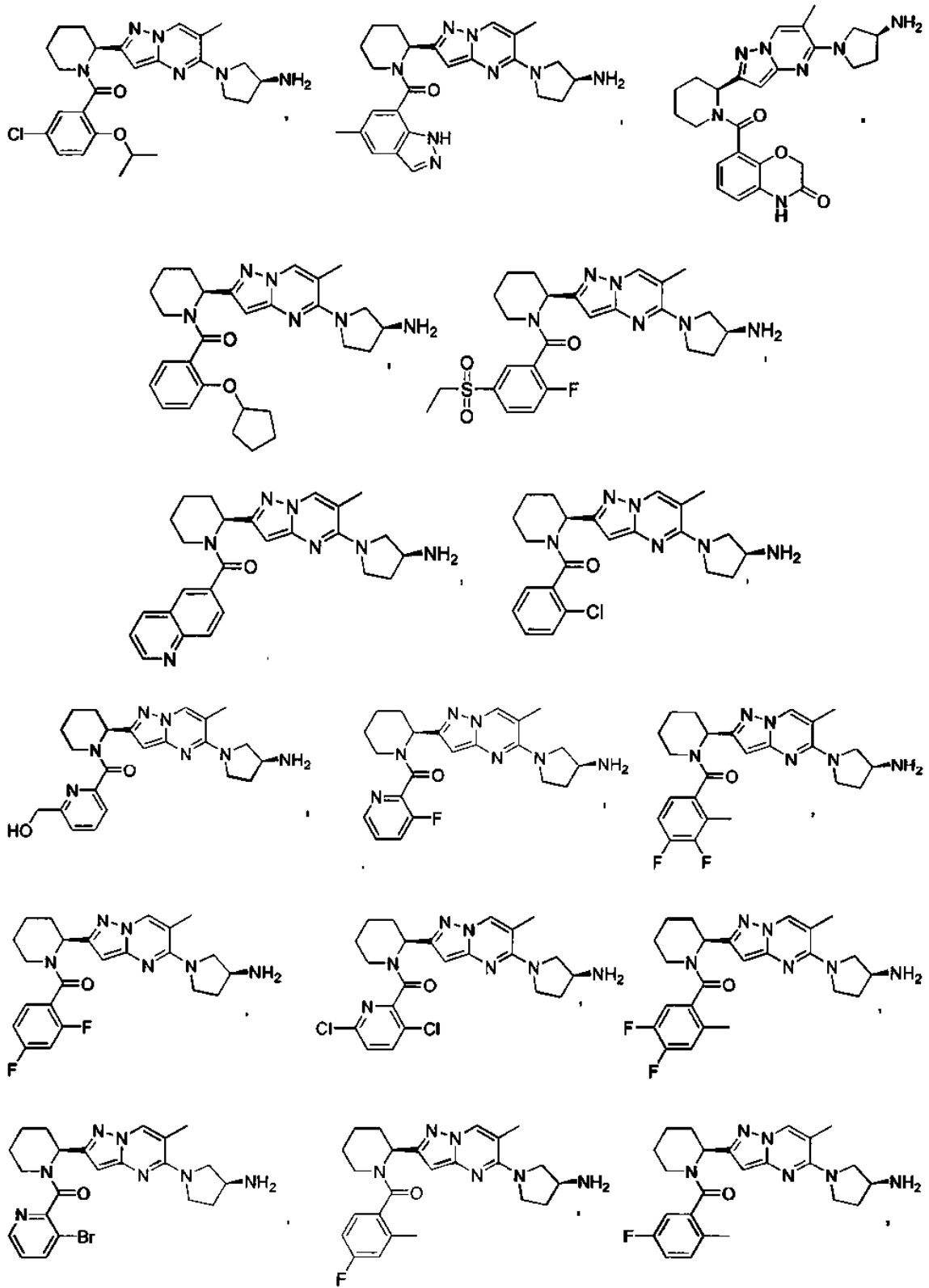
o a sal, o estereoisómero del mismo.

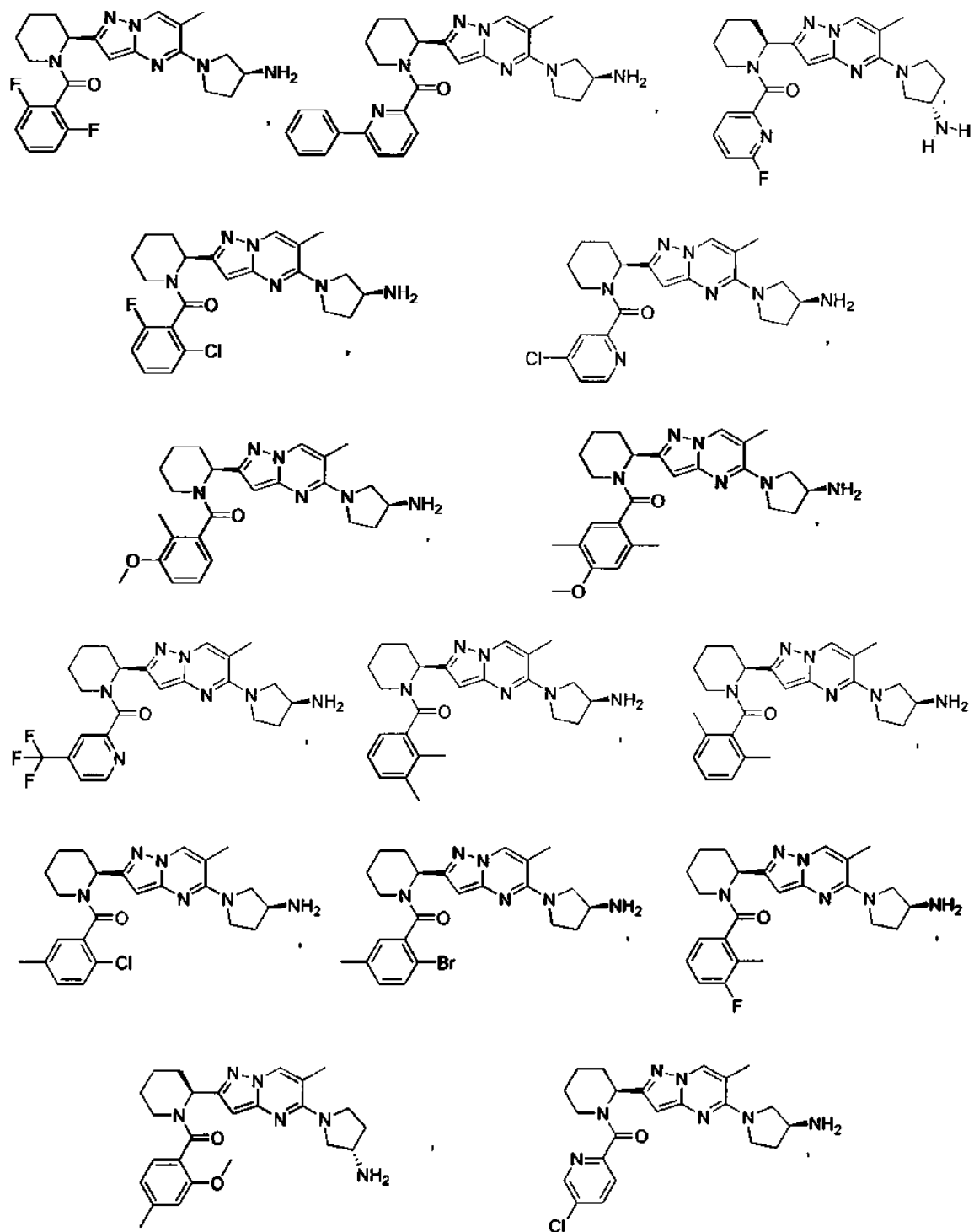
5 En otra realización el compuesto se selecciona entre:

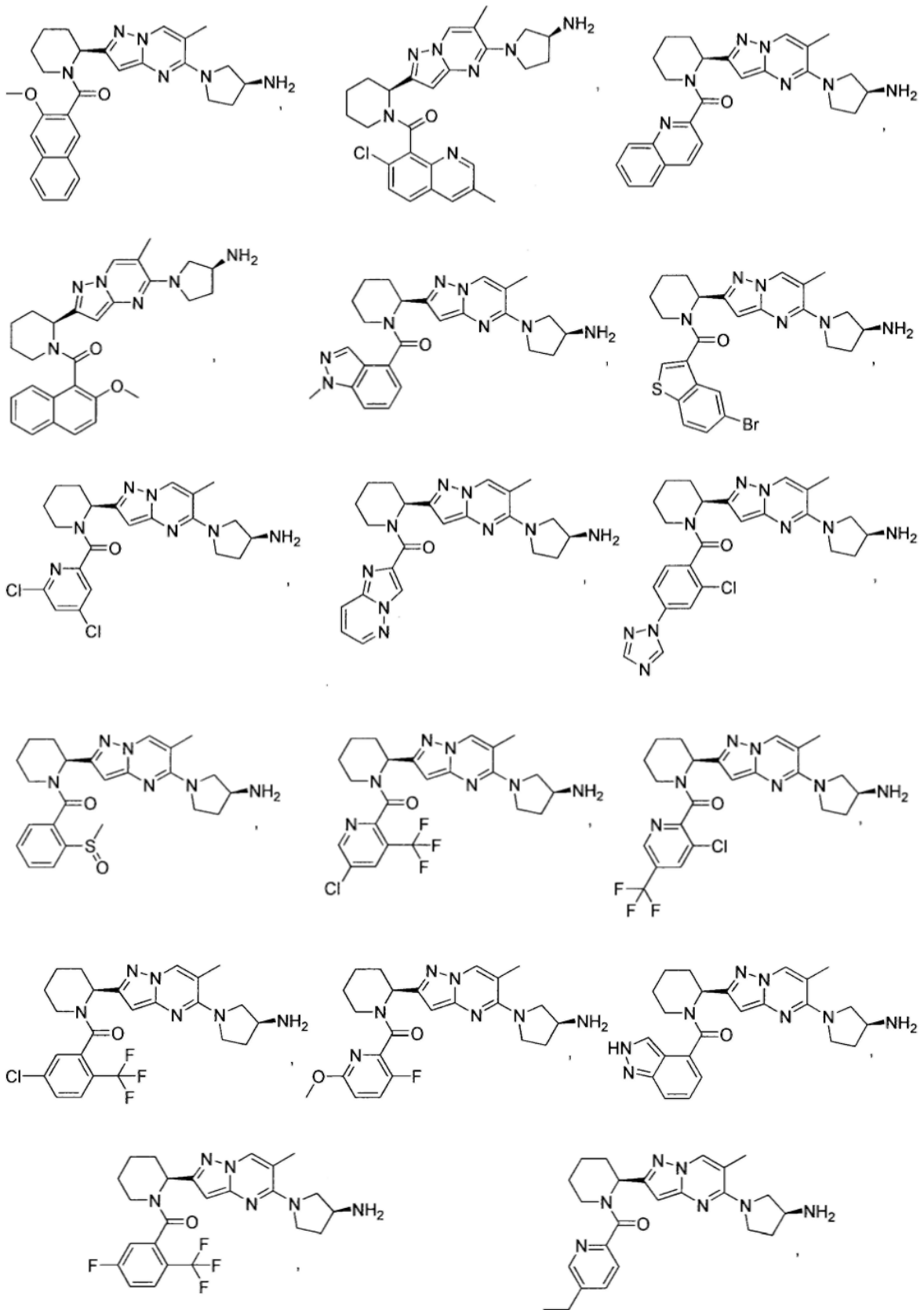




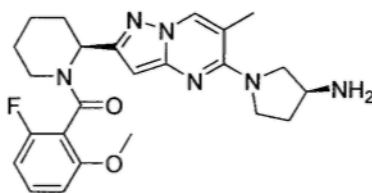








y



y sales y ésteres del mismo.

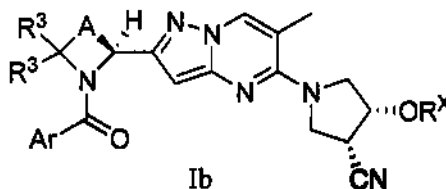
5 Ésteres de los compuestos de la invención

Los compuestos que se desvelan en el presente documento también incluyen "ésteres" de los compuestos de la invención. Por lo tanto, un ejemplo de los ésteres de los compuestos de la invención incluye ésteres en los que un grupo hidroxilo del compuesto de la invención es un éster. Estos ésteres de la invención son por lo general lábiles y de ese modo el éster se puede convertir en el correspondiente grupo hidroxilo *in vivo* (por ejemplo después de la administración). Los ésteres incluyen los ésteres basados en carbono y fósforo.

Los ésteres habituales incluyen: $(R^aO)_2P(=O)O-$, $(HO)_2P(=O)O-$, alquil $(C_1-C_8)(C=O)O-$, aril $C_6-C_{20}(C=O)O-$, heterociclil $C_2-C_{20}(C=O)O-$ o carbociclilalquil $(C_4-C_8)(C=O)O-$ en los que cada alquil $(C_1-C_8)(C=O)O-$, aril $C_6-C_{20}(C=O)O-$, heterociclil $C_2-C_{20}(C=O)O-$ o carbociclilalquil $(C_4-C_8)(C=O)O-$, está independientemente y opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halógeno, hidroxilo, NH_2 , CN , N_3 , $N(R^a)_2$, NHR^a , SH , SR^a , $S(O)_pR^a$, OR^a , alquilo (C_1-C_8) , haloalquilo (C_1-C_8) , $-C(O)R^a$, $-C(O)H$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NH_2$, $NHS(O)_pR^a$, $NR^aS(O)_pR^a$, $NHC(O)R^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NHC(O)OR^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NHR^a$, $NR^aC(O)N(R^a)_2$, $NR^aC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^a$, $NHC(O)N(R^a)_2$, $NHC(O)NH_2$, $=NH$, $=NOH$, $=NOR^a$, $NR^aS(O)_pNHR^a$, $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$, $NR^aS(O)_pNH_2$, $NHS(O)_pNHR^a$, $NHS(O)_pN(R^a)_2$, $NHS(O)_pNH_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OP(O)(OH)_2$ o R^a ; cada R^a es independientemente alquilo (C_1-C_8) , haloalquilo (C_1-C_8) , alquenoilo (C_2-C_8) , alquinilo (C_2-C_8) , arilalquilo (C_1-C_8) , arilo C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , cicloalquilo (C_3-C_7) o carbociclilalquilo (C_4-C_8) en el que cualquier alquilo (C_1-C_8) , haloalquilo (C_1-C_8) , alquenoilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8) de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más OH , NH_2 , CO_2H heterociclilo C_2-C_{20} , y en el que cualquier arilalquilo (C_1-C_8) , arilo C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , cicloalquilo (C_3-C_7) o carbociclilalquilo (C_4-C_8) de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más OH , NH_2 , CO_2H , heterociclilo C_2-C_{20} o alquilo (C_1-C_8) ; y cada p es 1 o 2.

Se ha de entender que el punto de conexión de los ésteres $(R^aO)_2P(=O)O-$, $(HO)_2P(=O)O-$, alquil $(C_1-C_8)(C=O)O-$, aril $C_6-C_{20}(C=O)O-$, heterociclil $C_2-C_{20}(C=O)O-$ y carbociclilalquil $(C_4-C_8)(C=O)O-$ al compuesto de la invención es a través del oxígeno del éster.

En una realización los compuestos de fórmula I incluyen los compuestos de fórmula Ib



35

o una sal o éster de los mismos; en la que:

40 A es $-(C(R^4)_2)_n-$ en la que uno cualquiera $C(R^4)_2$ de dicho $-(C(R^4)_2)_n-$ puede estar opcionalmente reemplazado con $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, NH o NR^a ; n es 3, 4, 5 o 6; cada p es 1 o 2;

45 Ar es un grupo heterociclilo C_2-C_{20} o un grupo arilo C_6-C_{20} , en la que el grupo heterociclilo C_2-C_{20} o el grupo arilo C_6-C_{20} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 R^6 ; cada R^3 , R^4 o R^6 es independientemente H, oxo, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN , NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo (C_1-C_8) , alquenoilo (C_2-C_8) , alquinilo (C_2-C_8) , arilalquilo (C_1-C_8) , arilo C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , cicloalquilo (C_3-C_7) o carbociclilalquilo (C_4-C_8) ; dos R^4 en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar opcionalmente un doble

50

enlace entre los dos carbonos a los que están unidos o pueden formar un anillo de cicloalquilo (C₃-C₇) en el que un átomo de carbono de dicho anillo de cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar opcionalmente reemplazado con -O-, -S-, -S(O)_p-, -NH- o -NR^a-;

cuatro R⁴ en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar opcionalmente un anillo de arilo C₆ opcionalmente sustituido;

dos R⁴ en el mismo átomo de carbono, cuando se toman juntos, pueden formar opcionalmente un anillo de cicloalquilo (C₃-C₇) en el que un átomo de carbono de dicho anillo de cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar opcionalmente reemplazado con -O-, -S-, -S(O)_p-, -NH- o NR^a-;

dos R⁶ en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar opcionalmente un anillo de cicloalquilo (C₃-C₇) en el que un átomo de carbono de dicho anillo de cicloalquilo (C₃-C₇) puede estar opcionalmente reemplazado con -O-, -S-, -S(O)_p-, -NH- o -NR^a-;

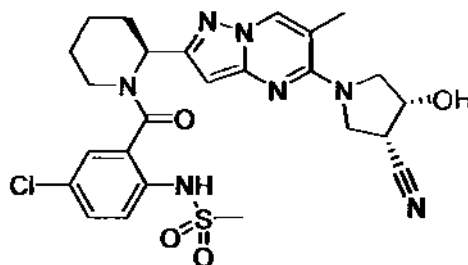
cada R^a es independientemente alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbociclicilalquilo (C₄-C₈) en el que cualquier alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈) o alquino (C₂-C₈) de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más OH, NH₂, CO₂H, heterociclilo C₂-C₂₀, y en el que cualquier arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbociclicilalquilo (C₄-C₈) de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más OH, NH₂, CO₂H, heterociclilo C₂-C₂₀ o alquilo (C₁-C₈);

cada R¹¹ o R¹² es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇), carbociclicilalquilo (C₄-C₈), -C(=O)R^a, -S(O)_pR^a, o arilalquilo (C₁-C₈); o R¹¹ y R¹² tomados junto con un nitrógeno al que están ambos unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que un átomo de carbono cualquiera de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado con -O-, -S-, -S(O)_p-, -NH-, -NR^a- o -C(O)-;

en la que cada alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbociclicilalquilo (C₄-C₈) de cada R⁶, R¹¹ o R¹² está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halógeno, hidroxilo, NH₂, CN, N₃, N(R^a)₂, NHR^a, SH, SR^a, S(O)_pR^a, OR^a, alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), -C(O)R^a, -C(O)H, -C(=O)OR^a, -C(=O)OH, -C(=O)N(R^a)₂, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NH₂, NHS(O)_pR^a, NR^aS(O)_pR^a, NHC(O)R^a, NR^aC(O)R^a, NHC(O)OR^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NHR^a, NR^aC(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)NH₂, NHC(O)NHR^a, NHC(O)N(R^a)₂, NHC(O)NH₂, =NH, =NOH, =NOR^a, NR^aS(O)_pNHR^a, NR^aS(O)_pN(R^a)₂, NR^aS(O)_pNH₂, NHS(O)_pNHR^a, NHS(O)_pN(R^a)₂, NHS(O)_pNH₂, -OC(=O)R^a, -OP(O)(OH)₂ o R^a; y

R^x es H, (R^a)₂P(=O)-, (HO)₂P(=O)-, alquil (C₁-C₈)(C=O)-, aril C₆-C₂₀(C=O)-, heterociclicil C₂-C₂₀(C=O)- o carbociclicilalquil (C₄-C₈)(C=O)-, en la que cada alquil (C₁-C₈)(C=O)-, aril C₆-C₂₀(C=O)-, heterociclicil C₂-C₂₀(C=O)- o carbociclicilalquil (C₄-C₈)(C=O)- está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halógeno, hidroxilo, NH₂, CN, N₃, N(R^a)₂, NHR^a, SH, SR^a, S(O)_pR^a, OR^a, alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), -C(O)R^a, -C(O)H, -C(=O)OR^a, -C(=O)OH, -C(=O)N(R^a)₂, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NH₂, NHS(O)_pR^a, NR^aS(O)_pR^a, NHC(O)R^a, NR^aC(O)R^a, NHC(O)OR^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NHR^a, NR^aC(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)NH₂, NHC(O)NHR^a, NHC(O)N(R^a)₂, NHC(O)NH₂, =NH, =NOH, =NOR^a, NR^aS(O)_pNHR^a, NR^aS(O)_pN(R^a)₂, NR^aS(O)_pNH₂, NHS(O)_pNHR^a, NHS(O)_pN(R^a)₂, NHS(O)_pNH₂, -OC(=O)R^a, -OP(O)(OH)₂ o R^a;

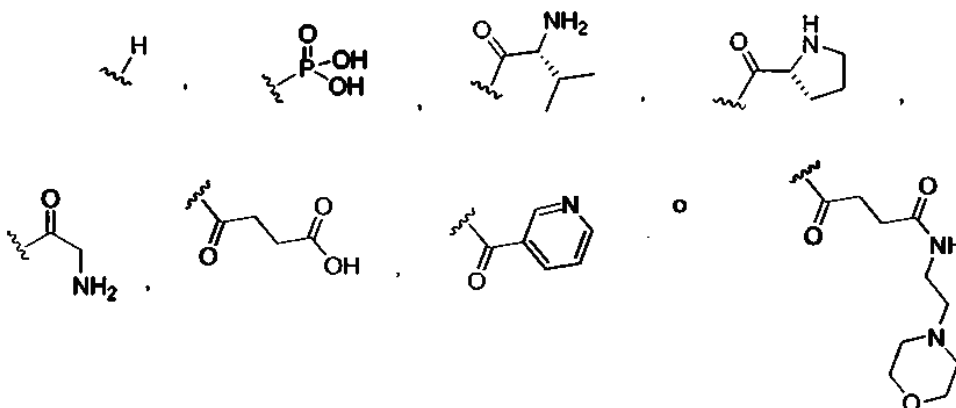
siempre que el compuesto no sea:



Un valor específico para R^x es H, (HO)₂P(=O)-, alquil (C₁-C₈)(C=O)- o heterociclicil C₂-C₂₀(C=O)-, en el que cada alquil (C₁-C₈)(C=O)- o heterociclicil C₂-C₂₀(C=O)- está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halógeno, hidroxilo, NH₂, CN, N₃, N(R^a)₂, NHR^a, SH, SR^a, S(O)_pR^a, OR^a, alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), -C(O)R^a, -C(O)H, -C(=O)OR^a, -C(=O)OH, -C(=O)N(R^a)₂, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NH₂, NHS(O)_pR^a, NR^aS(O)_pR^a, NHC(O)R^a, NR^aC(O)R^a, NHC(O)OR^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NHR^a, NR^aC(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)NH₂, NHC(O)NHR^a, NHC(O)N(R^a)₂, NHC(O)NH₂, =NH, =NOH, =NOR^a, NR^aS(O)_pNHR^a, NR^aS(O)_pN(R^a)₂, NR^aS(O)_pNH₂, NHS(O)_pNHR^a, NHS(O)_pN(R^a)₂, NHS(O)_pNH₂, -OC(=O)R^a, -OP(O)(OH)₂ o R^a.

Otro valor específico para R^x es H, (HO)₂P(=O)-, alquil (C₁-C₈)(C=O)- o heterociclicil C₂-C₂₀(C=O)-, en el que cada alquil (C₁-C₈)(C=O)- o heterociclicil C₂-C₂₀(C=O)- está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más NH₂, -C(=O)OH o NR^aC(O)R^a.

Otro valor específico para R^x es:



Preparación de los compuestos de la invención

5 Los compuestos de fórmulas I y la se prepararon mediante los procedimientos que se describen en los ejemplos 3, 4 y 6-31. Los compuestos de fórmulas 1-24 (es decir, los compuestos de fórmula V) se prepararon mediante los procedimientos que se describen en el ejemplo 1 y el ejemplo 4. Los compuestos de fórmulas 25-111 (es decir, los compuestos de fórmula VI) se prepararon mediante los procedimientos que se describen en los ejemplos 2, 4 y 5.

10 Los compuestos de fórmulas II y IIa se pueden preparar siguiendo los procedimientos que se describen en los ejemplos 3, 4, 5 y 6 usando el compuesto intermedio 9b en lugar del compuesto intermedio 9a.

15 Los compuestos de fórmulas III, IIIa, IV y IVa se pueden preparar siguiendo los procedimientos que se describen en los ejemplos 3, 4, 5 y 6 usando los enantiómeros de trans-3-ciano-4-hidroxi-pirrolidina en lugar de los enantiómeros cis. Los enantiómeros de trans-3-ciano-4-hidroxi-pirrolidina se pueden preparar siguiendo procedimientos de la bibliografía (Schauss, S.E., et al., Organic Letters, 2(7), 2000, páginas 1001-1004).

Formulaciones farmacéuticas

20 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, sustancias de deslizamiento, cargas, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan de forma estéril, y cuando se destinen a suministro mediante administración distinta de la oral serán generalmente isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes tales como los que se exponen en "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como AEDT, carbohidratos tales como dextrano, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero es habitualmente de aproximadamente 7 a 10.

30 Aunque es posible que los ingredientes activos se administren solos, puede ser preferente presentarlos en forma de formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones, tanto para uso veterinario como para uso humano, de la invención comprenden al menos un ingrediente activo, como se ha definido anteriormente, junto con uno o más vehículos aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos, particularmente los ingredientes terapéuticos adicionales que se discuten en el presente documento. El vehículo o vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de la misma.

40 Las formulaciones incluyen las adecuadas para las rutas de administración indicadas anteriormente. Las formulaciones se pueden presentar de forma conveniente en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de Farmacia. Generalmente, se encuentran técnicas y formulaciones en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tales métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de forma uniforme e íntima el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y, a continuación, si fuera necesario, dando forma al producto.

50 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar en forma de unidades discretas tales como cápsulas, sobrecitos o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo; en forma de un polvo o gránulos; en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma de una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de

agua en aceite. El ingrediente activo también se puede administrar en forma de un bolo, electuario o pasta.

Un comprimido se prepara por compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos preparados por compresión se pueden preparar por compresión en una máquina adecuada del ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un

- 5 aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar por moldeado en una máquina adecuada de una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos se pueden revestir o ranurar y se formulan opcionalmente de modo que proporcionen la liberación lenta o controlada del ingrediente activo desde los mismos.
- 10 Para infecciones del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, las formulaciones se aplican preferentemente en forma de una pomada o crema tópica que contiene el ingrediente o ingredientes activos en una cantidad, por ejemplo, de un 0,075 a un 20 % p/p (incluyendo el ingrediente o ingredientes activos en un intervalo entre un 0,1 % y un 20 % en incrementos de un 0,1 % p/p tales como un 0,6 % p/p, 0,7 % p/p, etc.), preferentemente de un 0,2 a un 15 % p/p y lo más preferentemente de un 0,5 a un 10 % p/p. Cuando se formulan en una pomada, los
- 15 ingredientes activos se pueden emplear con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Alternativamente, los ingredientes activos se pueden formular 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 un 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 las mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de forma deseable un compuesto que mejore la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Algunos ejemplos de tales mejoradores de penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

- 20 La fase aceitosa de las emulsiones de la presente invención puede estar constituida a partir de ingredientes conocidos de forma conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulgente (conocido de otro modo como emulsionador), comprende de forma deseable una mezcla de al menos una emulgente con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite. Preferentemente, se incluye un emulgente hidrófilo junto con un emulgente lipófilo que actúa como estabilizador. También es preferente incluir tanto un aceite como una grasa.
- 25 Conjuntamente, el emulgente o emulgentes con o sin estabilizador o estabilizadores componen la denominada cera emulgente, y la cera junto con el aceite y la grasa componen la denominada base de pomada emulgente que forma la fase dispersa aceitosa de las formulaciones de crema.

- Los emulgentes y los estabilizadores de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la invención incluyen
- 35 Tween[®] 60, Span[®] 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato sódico.

- La selección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en la consecución de las propiedades cosméticas deseadas. La crema debería ser preferentemente un producto no graso, que no manche y lavable con una consistencia adecuada para evitar la fuga de tubos y otros recipientes. Se pueden usar ésteres de alquilo mono o dibásicos de cadena lineal o ramificada tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo, o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, siendo preferentes los tres últimos ésteres. Alternativamente, se usan lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o
- 45 parafina líquida u otros aceites minerales.

- Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden una combinación de acuerdo con la invención junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método destinado de administración. Cuando se usan para uso oral, se pueden preparar, por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica de fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes incluyendo agentes
- 50 edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación sabrosa. Los comprimidos que contienen el ingrediente activo en una mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, fosfato de calcio o sodio; agentes de granulación y disgregantes, tales como almidón de maíz, o ácido algínico;
- 55 agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos puede estar sin revestir pueden estar revestidos mediante técnicas conocidas que incluyen microencapsulación para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar ese modo una acción sostenida durante un periodo más prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o
- 60 con una cera.
- 65

Las formulaciones para uso oral también pueden estar presentes en forma de cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo está mezclado con agua o un medio aceitoso, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

5 Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos en una mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto o goma arábiga, y agentes dispersantes o de humectación 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, heptadecaetilenoxietanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial obtenido a partir de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

20 Las suspensiones aceitosas se pueden formular por suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los que se han expuesto anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

25 Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en una mezcla con un agente dispersante o de humectación, un agente de suspensión, y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o de humectación adecuados y los agentes de suspensión se muestran a modo de ejemplo mediante los que se han desvelado anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

35 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulgentes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales obtenidos a partir de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietileno sorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y aromatizantes. Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, un aromatizante o un agente colorante.

45 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginoso inyectable estéril. La suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes de dispersión o humectación y los agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución en 1,3-butanodiol o preparada en forma de un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se pueden emplear de forma convencional aceites estériles no volátiles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite no volátil insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar del mismo modo ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

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

65 Las formulaciones adecuadas para administración tópica en el ojo incluyen gotas oculares en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está presente preferentemente en tales formulaciones en una concentración de un 0,5 a un 20 %, de forma ventajosa de un 0,5 a un 10 %, y particularmente de aproximadamente un 1,5 % p/p.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada, habitualmente sacarosa o goma arábica o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica; y lavados bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

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

Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500 micrómetros, tal como 0,5, 1, 30, 35 etc., que se administra mediante inhalación rápida a través del conducto nasal o por inhalación a través de la boca de un modo tal que alcance los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas o aceitosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para administración de aerosol o polvo seco se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y se pueden suministrar con otros agentes terapéuticos tales como los compuestos usados hasta la fecha en el tratamiento o la profilaxis de infecciones por *Pneumovirinae* como se describe a continuación.

En otro aspecto, la invención es una composición inhalable nueva, eficaz, segura, no irritante y fisiológicamente compatible que comprende un compuesto de fórmula I o un compuesto de fórmulas 1-111, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, adecuada para tratar infecciones por *Pneumovirinae* y bronquiolitis potencialmente asociadas. Las sales farmacéuticamente aceptables preferentes son sales de ácidos inorgánicos que incluyen sales de clorhidrato, bromhidrato, sulfato o fosfato ya que pueden causar menor irritación pulmonar. Preferentemente, la formulación inhalable se suministra al espacio endobronquial en un aerosol que comprende partículas con un diámetro aerodinámico mediana en masa (MMAD) entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 µm. Preferentemente, el compuesto de fórmula I o fórmulas 1-111 se formula para suministro de aerosol usando un nebulizador, un inhalador presurizado de dosis medida (pMDI), o un inhalador de polvo seco (DPI).

Algunos ejemplos no limitantes de nebulizadores incluyen nebulizadores por atomización, inyección, ultrasónicos, presurizados, de placa porosa vibratoria, o equivalentes incluyendo los nebulizadores utilizados para tecnología de suministro adaptativo de aerosol (Denyer, *J. Aerosol medicine Pulmonary Drug Delivery* 2010, 23 Supp 1, S1-S10). Un nebulizador de inyección utiliza presión de aire para romper una solución líquida en gotitas de aerosol. Un nebulizador ultrasónico trabaja con un cristal piezoeléctrico que rompe un líquido en pequeñas gotitas de aerosol. Un sistema de nebulización presurizado fuerza el paso de una solución a presión a través de pequeños poros para generar gotitas de aerosol. Un dispositivo de placa porosa vibratoria utiliza vibración rápida para romper una corriente de líquido en los tamaños de gotita apropiados.

En una realización preferente, la formulación para nebulización se suministra al espacio endobronquial en un aerosol que comprende partículas con un MMAD principalmente entre aproximadamente 1 µm y aproximadamente 5 µm usando un nebulizador capaz de formar un aerosol de la formulación del compuesto de fórmula I o fórmulas 1-111 en partículas del MMAD requerido. Para ser óptima y terapéuticamente eficaces y para evitar efectos secundarios en la vía respiratoria superior y sistémicos, la mayoría de las partículas en forma de aerosol no debería tener un MMAD mayor de aproximadamente 5 µm. Si un aerosol contiene un gran número de partículas con un MMAD mayor de 5 µm, las partículas se depositan en la vía aérea superior disminuyendo la cantidad de fármaco suministrado al sitio de inflamación o broncoconstricción en el tracto respiratorio inferior. Si el MMAD del aerosol es menor de aproximadamente 1 µm, entonces las partículas tienen la tendencia a permanecer suspendidas en el aire inhalado y se exhalan posteriormente durante la espiración.

Cuando se formula y se suministra de acuerdo con el método de la invención, la formulación de aerosol para nebulización suministra una dosis terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I o fórmulas 1-111 en el sitio de la infección por *Pneumovirinae* suficiente para tratar la infección por *Pneumovirinae*. La cantidad de fármaco administrada se debe ajustar para reflejar la eficacia del suministro de una dosis terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I o fórmulas 1-111. En una realización preferente, una combinación de la formulación acuosa de aerosol con el nebulizador de atomización, inyección, presurizado, de placa porosa vibratoria, o ultrasónico permite, dependiendo del nebulizador, de aproximadamente, al menos, un 20, a aproximadamente un 90 %, por lo general aproximadamente un 70 % de suministro de la dosis administrada del compuesto de fórmula I o fórmulas 1-111 en la vía aérea. En una realización preferente, se suministra de al menos aproximadamente un 30 a aproximadamente un 50 % del compuesto activo. Más preferentemente, se suministra de aproximadamente un 70 a aproximadamente un 90 % del compuesto activo.

En otra realización, un compuesto de fórmula I o fórmulas 1-111 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se suministra en forma de un polvo inhalable seco. Los compuestos de la invención se suministran por vía endobronquial en forma de una formulación de polvo seco para suministrar de forma eficaz partículas finas del compuesto en el espacio endobronquial usando inhaladores de polvo seco o dosis medida. Para suministro mediante DPI, el compuesto de fórmula I o fórmulas 1-111 se procesa en partículas, principalmente, con un MMAD entre aproximadamente 1 µm y aproximadamente 5 µm mediante molienda, secado por pulverización, procesamiento de fluido crítico, o precipitación de una solución. Los medios, dispositivos y procedimientos de

molienda, molienda por inyección y secado por pulverización capaces de producir los tamaños de partícula con un MMAD entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 5 μm se conocen bien en la técnica. En una realización, se añaden excipientes al compuesto de fórmula I o fórmulas 1-111 antes de que se procesen en las partículas de los tamaños requeridos. En otra realización, los excipientes se muestran con las partículas de tamaño requerido para
5 ayudar en la dispersión de las partículas de fármaco, por ejemplo mediante el uso de lactosa como excipiente.

Las determinaciones del tamaño de partícula se realizan usando dispositivos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, un impactador de cascada Anderson de múltiples etapas u otro método adecuado tal como los que se citan específicamente en el capítulo 601 de la Farmacopea de Estados Unidos de América como caracterización de
10 dispositivos para aerosoles en inhaladores de dosis medida y polvo seco.

En otra realización preferente, un compuesto de fórmula I o fórmulas 1-111 se suministra en forma de polvo seco usando un dispositivo tal como un inhalador de polvo seco u otros dispositivos de dispersión de polvo seco. Algunos ejemplos no limitantes de inhaladores y dispositivos de polvo seco incluyen los que se desvelan en los documentos de Patente US5.458.135; US5.740.794; US5775320; US5.785.049; US3.906.950; US4.013.075; US4.069.819; US4.995.385; US5.522.385; US4.668.218; US4.667.668; US4.805.811 y US5.388.572. Existen dos diseños principales de inhaladores de polvo seco. Un diseño es un dispositivo de dosificación en el que se coloca un recipiente para el fármaco dentro del dispositivo y el paciente añade una dosis del fármaco en la cámara del inhalador. El segundo diseño es un dispositivo medido en fábrica en el que cada dosis individual se fabrica en un
15 recipiente separado. Ambos sistemas dependen de la formulación del fármaco en partículas pequeñas de un MMAD de 1 μm a aproximadamente 5 μm , y a menudo implican la formulación conjunta con partículas de excipiente de mayor tamaño tales como, pero no limitadas a, lactosa. El fármaco en polvo se coloca en la cámara de inhalación (mediante medida en el dispositivo o mediante ruptura de una dosificación medida en fábrica) y el flujo respiratorio del paciente acelera el polvo fuera del dispositivo y a la cavidad oral. Las características de flujo no laminar de la ruta
20 de polvo hacen que los agregados excipiente-fármaco se descompongan, y la masa de las partículas de excipiente de mayor tamaño cause su impacto en la parte posterior de la garganta, mientras que las partículas de fármaco más pequeñas se depositan profundamente en los pulmones. En realizaciones preferentes, un compuesto de fórmula I o fórmulas 1-111, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se suministra en forma de polvo seco usando cualquier tipo de inhalador de polvo seco que se describe en el presente documento, en el que el MMAD del polvo
25 seco, exclusive cualquier excipiente, está principalmente en el intervalo de 1 μm a aproximadamente 5 μm .

En otra realización preferente, un compuesto de fórmula I o fórmulas 1-111 se suministra en forma de polvo seco usando un inhalador de dosis medida. Algunos ejemplos no limitantes de inhaladores y dispositivos de dosis medida incluyen los que se desvelan en los documentos de Patente US5.261.538; US5.544.647; US5.622.163; US4.955.371; US3.565.070; US3.361306 y US6.116.234. En realizaciones preferentes, un compuesto de fórmula I o fórmulas 1-111, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se suministra en forma de un polvo seco usando
30 un inhalador de dosis medida en el que el MMAD del polvo seco, exclusive cualquier excipiente, está principalmente en el intervalo de aproximadamente 1-5 μm .

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen, además del ingrediente activo, vehículos tales como los conocidos en la técnica por ser apropiados.

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

Las formulaciones se presentan en recipientes de dosis unitaria o dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en condiciones de secado por congelación (liofilizado) que requieren solo la adición de vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo que se ha descrito anteriormente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferentes son las que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria unitaria, como se ha indicado anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

Se ha de entender que, además de los ingredientes mencionados anteriormente de forma particular, las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica que estén relacionados con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo los adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

La invención también proporciona composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como se ha definido anteriormente junto con un vehículo veterinario para el mismo.

Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el fin de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son de otro modo inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles

con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía oral, parenteral o mediante cualquier otra ruta deseada.

5 Los compuestos de la invención se usan para proporcionar formulaciones farmacéuticas de liberación controlada que contienen como ingrediente activo uno o más compuestos de la invención ("formulaciones de liberación controlada") en las que la liberación del ingrediente activo se controla y se regula para permitir una menor frecuencia de dosificación o para mejorar la farmacocinética o el perfil de toxicidad de un ingrediente activo dado.

10 La dosis eficaz de ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la afección que se trata, la toxicidad, de si el compuesto se usa de forma profiláctica (menores dosis) o frente a una infección viral activa, el método de suministro, y la formulación farmacéutica, y se determinará por parte del clínico usando estudios de escalado de dosis convencionales. Se puede esperar que sea de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día; por lo general, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día; más habitualmente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día; lo más habitualmente, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, la dosis candidata diaria para un humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal variará de 1 mg a 1000 mg, preferentemente entre 5 mg y 500 mg, y puede tomar la forma de dosis individual o múltiple.

20 Rutas de administración

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

25 Terapia de combinación

30 Las composiciones de la invención también se usan en combinación con otros ingredientes activos. Para el tratamiento de infecciones por virus *Pneumovirinae*, preferentemente, el otro agente terapéutico activo es activo frente a infecciones por virus *Pneumovirinae*, particularmente infecciones por virus respiratorio sincitial. Algunos ejemplos no limitantes de estos otros agentes terapéuticos activos son ribavirina, palivizumab, motavizumab, RSV-IGIV (RespiGam[®]) MEDI-557, A-60444 (también conocido como RSV604), MDT-637, BMS-433771, ALN-RSV0, 35 ALX-0171 y las mezclas de los mismos.

Muchas de las infecciones de los virus *Pneumovirinae* son infecciones respiratorias. Por lo tanto, se pueden usar agentes terapéuticos activos adicionales usados para tratar síntomas respiratorios y secuelas de la infección en combinación con los compuestos de fórmula I o fórmulas 1-111. Los agentes adicionales se administran preferentemente por vía oral o por inhalación directa. Por ejemplo, los otros agentes terapéuticos adicionales preferentes en combinación con los compuestos de fórmula I o fórmulas 1-111 para el tratamiento de infecciones respiratorias virales incluyen, pero no se limitan, broncodilatadores y corticosteroides.

45 Los glucocorticoides, que fueron introducidos por primera vez en una terapia de 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 no se haya comprendido completamente (Morris, J. Allergy Clin. Immunol., 75 (1 Pt) 1-13, 1985). Desafortunadamente, las terapias de glucocorticoides orales están asociadas a profundos efectos secundarios no deseables tales como obesidad troncal, hipertensión, glaucoma, intolerancia a la glucosa, aceleración de la formación de cataratas, pérdida mineral ósea, y efectos psicológicos, todos los cuales limitan su uso como agentes terapéuticos a largo plazo (Goodman & Gilman, 10^a edición, 2001). Una solución para los efectos secundarios sistémicos es suministrar fármacos esteroides directamente al sitio de la inflamación. Se han desarrollado corticosteroides inhalados (ICS) para mitigar los graves efectos adversos de los esteroides orales. Algunos ejemplos no limitantes de corticosteroides que se pueden usar en combinaciones con los compuestos de fórmula I o los compuestos de fórmulas 1-111 son dexametasona, dexametasona fosfato sódico, fluorometolona, acetato de fluorometolona, loteprednol, etabonato de loteprednol, hidrocortisona, prednisolona, fludrocortisonas, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, betametasona, dipropionato de beclometasona, metilprednisolona, flucinolona, acetónido de flucinolona, flunisolida, flucortin-21-butilato, flumetasona, pivalato de flumetasona, budesonida, propionato de halobetasol, furoato de mometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

60 Otros agentes antiinflamatorios que trabajan a través de mecanismos de cascada antiinflamatoria son también útiles como agentes terapéuticos adicionales en combinación con los compuestos de fórmula I o los compuestos de fórmulas 1-111 para el tratamiento de infecciones respiratorias virales. La aplicación de "moduladores de la transducción de señal antiinflamatoria" (denominados en el presente documento AISTM), tales como inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo específicos de PDE-4, PDE-5, o PDE-7), inhibidores de factores de transcripción (por ejemplo, que bloquean NFκB a través de la inhibición de IKK), o inhibidores de quinasa (por ejemplo, que bloquean

P38 MAP, JNK, PI3K, EGFR o Syk) es un enfoque lógico para desconectar la inflamación dado que estas moléculas pequeñas fijan como diana un número limitado de rutas intracelulares comunes - las rutas de transducción de señal que son puntos críticos para la intervención terapéutica antiinflamatoria (véase la revisión de P.J. Barnes, 2006). Estos agentes terapéuticos adicionales no limitantes incluyen: (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 5-(2,4-difluorofenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (inhibidor de P38 Map quinasa ARRY-797); 3-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-benzamida (inhibidor de PDE-4 Roflumilast); 4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-fenil-etil]-piridina (inhibidor de PDE-4 CDP-840); N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)-8-[(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-quinolina-5-carboxílico (inhibidor de PDE-4 Sch 351591); 4-[5-(4-fluorofenil)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-piridina (inhibidor de P38 SB-203850); 4-[4-(4-fluoro-fenil)-1-(3-fenil-propil)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il]-but-3-in-1-ol (inhibidor de P38 RWJ-67657); éster de 2-dietilamino-etilo del ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-ciclohexanocarboxílico (profármaco de éster de 2-dietil-etilo 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-metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida (Imatinib, inhibidor de EGFR).

Las combinaciones que comprenden broncodilatadores inhalados agonistas de β_2 -adrenoreceptores tales como formoterol, albuterol o salmeterol con los compuestos de fórmula I o fórmulas 1-111 también son combinaciones adecuadas, pero no limitantes, útiles para tratamiento de infecciones respiratorias virales.

Las combinaciones de broncodilatadores inhalados agonistas de β_2 -adrenoreceptores formoterol o salmeterol con ICS también se usan para tratar tanto broncoconstricción como inflamación (Symbicort® y Advair®, respectivamente). Las combinaciones que comprenden estas combinaciones de ICS y agonistas de β_2 -adrenoreceptores junto con los compuestos de fórmula I o fórmulas 1-111 también son combinaciones adecuadas, pero no limitantes, útiles para tratamiento de infecciones respiratorias virales.

Para el tratamiento o la profilaxis de broncoconstricción pulmonar, son de uso potencial los anticolinérgicos y, por lo tanto, útiles como agentes terapéuticos adicionales en combinación con los compuestos de fórmula I o fórmulas 1-111 para el tratamiento de infecciones respiratorias virales. Estos anticolinérgicos incluyen, pero no se limitan a, antagonistas de receptores muscarínicos (particularmente del subtipo M3) que han mostrado eficacia terapéutica en el hombre para el control del tono colinérgico en EPOC (Witek, 1999); (1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 1-(4-hidroxi-1-[3,3,3-tris-(4-fluoro-fenil)-propionil]-pirrolidina-2-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico; 3-[3-(2-dietilamino-acetoxi)-2-fenil-propioniloxi]-8-isopropil-8-metil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano (N,N-dietilglicinato de ipratropio); éster de 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilo del ácido 1-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (Solifenacina); éster de 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilo del ácido 1-hidroximetil-4-metanosulfonil-2-fenil-butírico (Revatropato); 2-[1-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-pirrolidin-3-il]-2,2-difenilacetamida (Darifenacina); 4-azepan-1-il-2,2-difenil-butiramida (Buzepida); 7-[3-(2-dietilamino-acetoxi)-2-fenil-propioniloxi]-9-etil-9-metil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3.3.1,02,4]nonano (N,N-dietilglicinato de oxitropio); 7-[2-(2-dietilamino-acetoxi)-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3.3.1,02,4]nonano (N,N-dietilglicinato de tiotropio); éster de 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-metil-fenilo del ácido dimetilamino-acético (N,N-dimetilglicinato de tolterodina); 3-[4,4-bis-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1-metil-1-(2-oxo-2-piridin-2-il-etil)-pirrolidinio; 1-[1-(3-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-4,4-bis-(4-fluoro-fenil)-imidazolidin-2-ona; 1-ciclooctil-3-(3-metoxi-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-1-fenil-prop-2-in-1-ol; 3-[2-(2-dietilamino-acetoxi)-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi]-1-(3-fenoxi-propil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano (N,N-dietilglicinato de aclidinio); o éster de 1-metil-1-(2-fenoxi-etil)-piperidin-4-ilo del ácido (2-dietilamino-acetoxi)-di-tiofen-2-il-acético.

Los compuestos de fórmula I o fórmulas 1-111 también se pueden combinar con agentes mucolíticos para tratar tanto la infección como los síntomas de infecciones respiratorias. Un ejemplo no limitante de un agente mucolítico es ambroxol. Del mismo modo, los compuestos de fórmula I o fórmulas 1-111 se pueden combinar con expectorantes para tratar tanto la infección como los síntomas de infecciones respiratorias. Un ejemplo no limitante de un expectorante es guaifenesina.

La solución salina hipertónica nebulizada se usa para mejorar de forma inmediata y a largo plazo el aclaramiento de las vías aéreas pequeñas en pacientes con enfermedades pulmonares (Kuzik, J. Pediatrics 2007, 266). Los compuestos de fórmula I o fórmulas 1-111 también se pueden combinar con solución salina hipertónica nebulizada particularmente cuando la infección por virus *Pneumovirinae* se complica con bronquiolitis. La combinación de los compuestos de fórmula I o fórmulas 1-111 con solución salina hipertónica también puede comprender cualquiera de los agentes adicionales que se han discutido anteriormente. En un aspecto preferente, se usa nebulizada aproximadamente un 3 % de solución salina hipertónica.

También es posible combinar cualquier compuesto de la invención con uno o más agentes terapéuticos activos adicionales en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea o secuencial a un paciente. La terapia de combinación se puede administrar en forma de un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

La administración conjunta de un compuesto de la invención con uno o más de otros agentes terapéuticos activos se

refiere generalmente a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos activos, de modo que cantidades terapéuticamente eficaces de compuesto de la invención y los uno o más de otros agentes terapéuticos activos están ambas presentes en el cuerpo del paciente.

- 5 La administración conjunta 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 de otros agentes terapéuticos activos, por ejemplo, la administración de los compuestos de la invención en segundos, minutos, u horas de la administración de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. Por ejemplo, una dosis unitaria de un compuesto de la invención se puede administrar en primer lugar, seguida en segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. Alternativamente, una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos se puede administrar en primer lugar, seguido de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención en segundos o minutos. En algunos casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de un compuesto de la invención en primer lugar, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos.
- 10
- 15 En otros casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos en primer lugar, seguido, después de un periodo de horas (por ejemplo, 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención.

20 La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y "sinérgico", es decir, el efecto conseguido cuando los ingredientes activos usados conjuntamente es mayor que la suma de los efectos que resultan del uso de los compuestos por separado. Un efecto sinérgico se puede conseguir cuando los ingredientes activos: (1) se formulan conjuntamente se administran o suministran simultáneamente en una formulación combinada; (2) se suministran por alternación o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante algún otro régimen. Cuando se suministran en terapia de alternación, se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o se suministran secuencialmente, por ejemplo, en comprimidos, píldoras o cápsulas separados, o mediante diferentes inyecciones en jeringas separadas. En general, durante una terapia de alternación, se administra secuencialmente una dosificación eficaz de cada ingrediente activo, es decir, en serie, mientras que en una terapia de combinación, se administran conjuntamente dosificaciones eficaces de dos o más ingredientes activos. Un efecto antiviral sinérgico representa un efecto antiviral que es mayor que los efectos puramente aditivos predichos de los compuestos individuales de la combinación.

25

30

Otra realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en métodos de tratamiento de una infección por virus *Pneumovirinae* en un paciente, que comprende: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o fórmulas 1-111, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo.

35

Otra realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en métodos de tratamiento de una infección por virus *Pneumovirinae* en un paciente, que comprende: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o fórmulas 1-111, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, y al menos un agente terapéutico activo adicional.

40

Otra realización proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en métodos de tratamiento de infección por virus respiratorio sincitial humano en un paciente, que comprende: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o fórmulas 1-111, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, y al menos un agente terapéutico activo adicional.

45

Metabolitos de los compuestos de la invención

50

También se desvelan en el presente documento los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos que se describen en presente documento, hasta el punto de que tales productos son nuevos y no evidentes con respecto a la técnica anterior. Tales productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similar del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por lo tanto, en el presente documento se desvelan los compuestos nuevos y no evidentes producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de la presente invención con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Tales productos se identifican por lo general preparando un compuesto de la invención radiomarcado (por ejemplo ^{14}C o ^3H), 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 a un hombre, permitiendo suficiente tiempo para que se produzca el metabolismo (por lo general de aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente dado que están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a los epítomos supervivientes en el metabolito). Las estructuras del metabolito se determinan de forma convencional, por ejemplo mediante análisis por MS o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se realiza de la misma forma que los estudios de metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos por los expertos en la materia. Los productos de conversión, siempre que no se encuentren de otro modo

55

60

65

in vivo, son útiles en ensayos diagnósticos para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención incluso si no poseen ninguna actividad antiviral frente a HSV por sí mismos.

5 Se conocen recetas y los métodos para determinar la estabilidad de los compuestos en secreciones gastrointestinales sustitutas. Los compuestos se definen en el presente documento como estables en el tracto gastrointestinal cuando menos de aproximadamente un 50 por ciento en moles de los grupos protegidos se desprotegen en jugo intestinal o gástrico sustituto tras incubación durante 1 hora a 37 °C. El hecho de que los compuestos sean estables en el tracto gastrointestinal no significa que no se puedan hidrolizar *in vivo*. Por lo general, los profármacos de la invención serán estables en el sistema digestivo pero se pueden hidrolizar
10 básicamente al fármaco precursor en el lumen digestivo, hígado, pulmones u otro órgano metabólico, o en las células en general.

Distribución tisular

15 También se ha descubierto que ciertos compuestos de la invención muestran elevadas proporciones de pulmón con respecto a plasma que pueden ser beneficiosas para terapia. Un grupo particular de compuestos de la invención que demuestra esta propiedad son los compuestos que incluyen un grupo funcional amina.

Ejemplos

20 En la descripción de los detalles experimentales se usan ciertas abreviaturas y acrónimos. Aunque el experto en la materia podría entender la mayoría de estas, la Tabla 1 contiene una lista de muchas de estas abreviaturas y acrónimos.

25 Tabla 1. Lista de abreviaturas y acrónimos

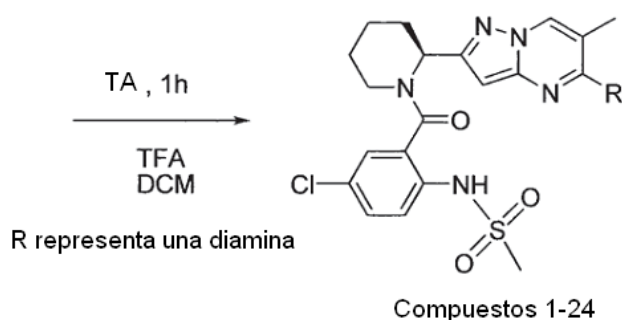
| Abreviatura | Significado |
|-------------------|--|
| Ac ₂ O | anhídrido acético |
| AIBN | 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) |
| Bn | bencilo |
| BnBr | bromuro de bencilo |
| BSA | bis(trimetilsilil)acetamida |
| BzCl | cloruro de benzoilo |
| CDI | carbonil diimidazol |
| DABCO | 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano |
| DBN | 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno |
| DDQ | 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona |
| DBU | 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno |
| DCA | dicloroacetamida |
| DCC | diciclohexilcarbodiimida |
| DCM | diclorometano |
| DIPEA | <i>N,N</i> -diisopropiletilamina |
| DMA | dimetilacetamida |
| DMAP | 4-dimetilaminopiridina |
| DME | 1,2-dimetoxietano |
| DMTCI | cloruro de dimetoxitritilo |
| DMSO | dimetilsulfóxido |
| DMTr | 4, 4'-dimetoxitritilo |
| DMF | dimetilformamida |
| EtOAc | acetato de etilo |
| ESI | ionización por electronebulización |

| | |
|-----------------|---|
| HATU | hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio metanaminio |
| HMDS | hexametildisilazano |
| HPLC | Cromatografía líquida de alta presión |
| IPA | alcohol isopropílico |
| LDA | diisopropilamida de litio |
| LRMS | espectro de masas de baja resolución |
| MCPBA | ácido meta-cloroperbenzoico |
| MeCN | acetonitrilo |
| MeOH | metanol |
| MMTC | mono cloruro de metoxitritilo |
| m/z o m/e | relación masa con respecto a carga |
| MH ⁺ | masa más 1 |
| MH ⁻ | masa menos 1 |
| MsOH | ácido metanosulfónico |
| MS o ms | espectro de masas |
| NBS | N-bromosuccinimida |
| Ph | fenilo |
| ta o t.a. | temperatura ambiente |
| TBAF | fluoruro de tetrabutilamonio |
| TMSCI | clorotrimetilsilano |
| TMSBr | bromotrimetilsilano |
| TMSI | yodotrimetilsilano |
| TMSOTf | sulfonato de (trimetilsilil)trifluorometilo |
| TEA | triethylamina |
| TBA | tributilamina |
| TBAP | pirofosfato de tributilamonio |
| TBSCI | cloruro de t-butildimetilsililo |
| TEAB | bicarbonato de triethylamonio |
| TFA | ácido trifluoroacético |
| TLC o tlc | cromatografía en capa fina |
| Tr | trifenilmetilo |
| Tol | 4-metilbenzoílo |
| Grignard Turbo | mezcla 1:1 de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio |
| δ | partes por millón campo abajo del tetrametilsilano |

La invención se ilustrará a continuación mediante la preparación de los siguientes compuestos de la invención no limitantes. Se ha de entender que las etapas individuales que se describen en el presente documento se pueden combinar. También se ha de entender que se pueden combinar lotes separados de un compuesto y a continuación usarse en la siguiente etapa sintética.

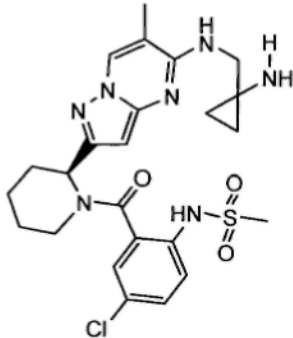
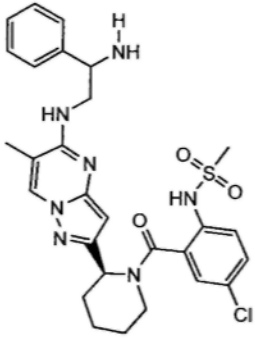
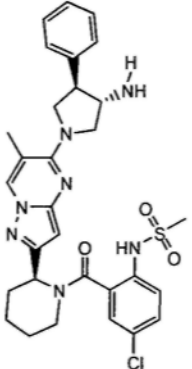
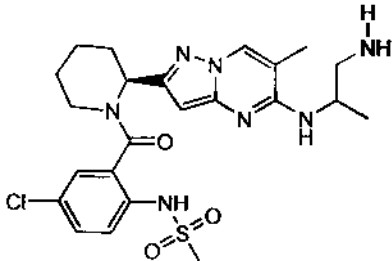
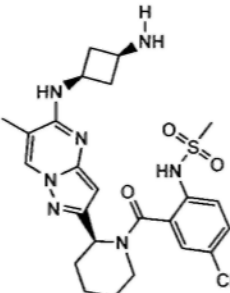
5

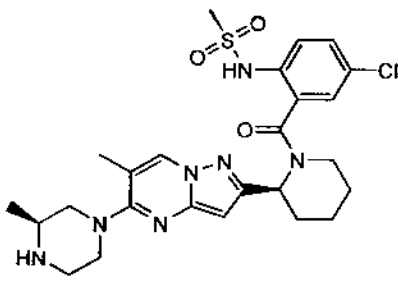
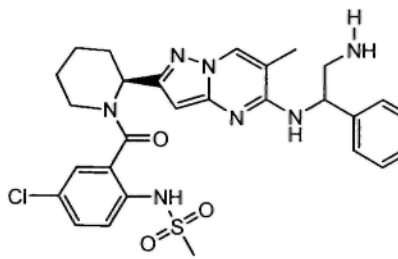
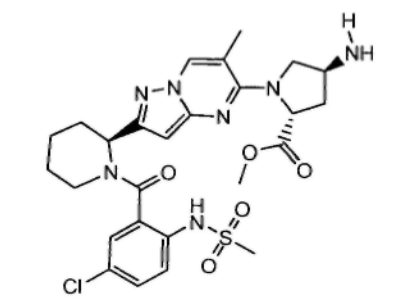
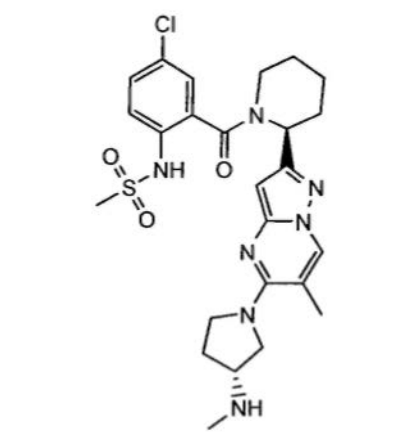
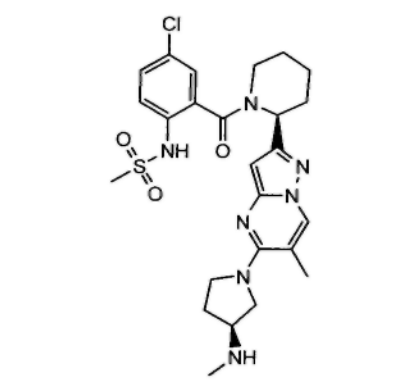
Ejemplo 1. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmulas 1-24.

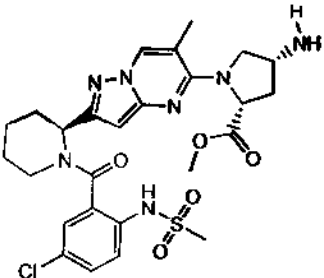
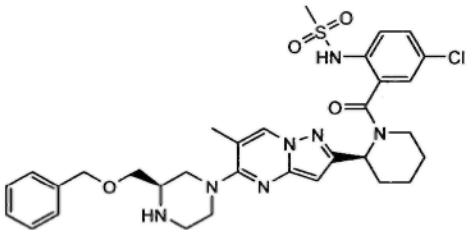
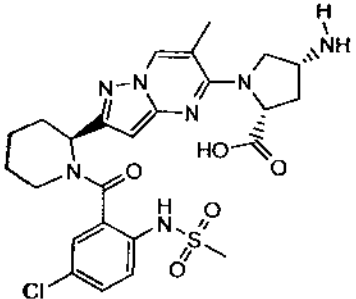
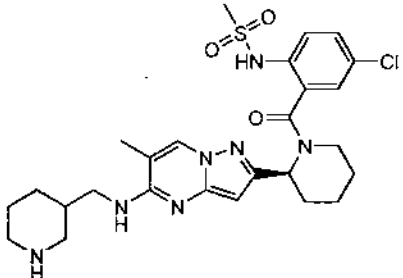
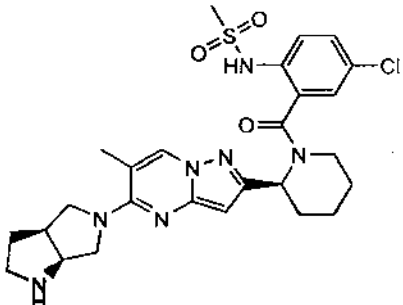


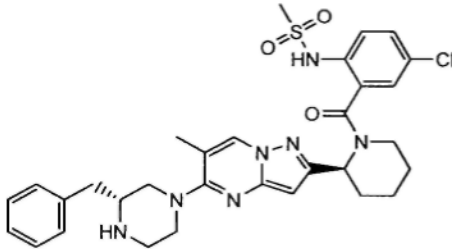
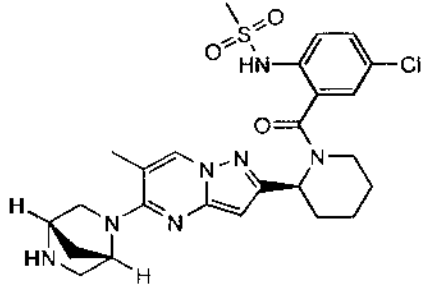
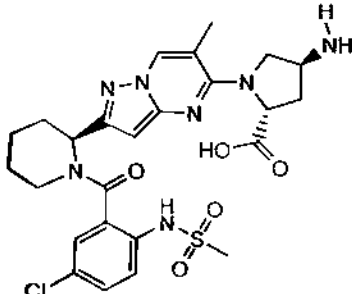
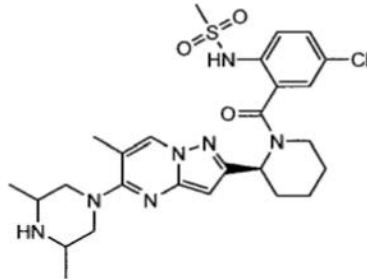
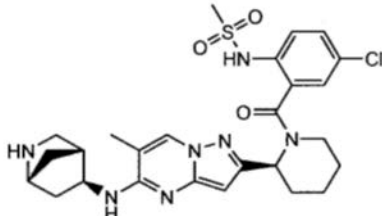
- En un matraz de fondo redondo de una boca de 50 ml se puso (s)-N-(4-cloro-2-(2-(5-cloro-6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-il)piperidin-1-carbonil)fenil)metanosulfonamida (**A1**), (1200 mg, 2,49 mmol) en DMA (10,8 ml). Las aminas (R-(Boc)) (0,12 mmol) se pusieron en viales de 2 ml separados. A continuación, en cada vial se dispuso una solución de **A1** (0,2 ml, 0,041 mmol) seguido de 0,1 ml de K₂CO₃ (2 M) o DIPEA. Las mezclas de reacción resultantes se pusieron en una placa caliente a 85 °C durante 16 h. A continuación, a cada mezcla de reacción se añadió EtOAc (4 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (2 ml x 2), y se concentró en Genevac para dar **A2** en forma de un sólido. El producto **A2** en bruto se disolvió de nuevo en diclorometano (0,5 ml) seguido de la adición de TFA (0,2 ml). Después de que la mezcla de reacción se agitara a temperatura ambiente durante 1 h, se cargó sobre la columna CUBCX. La mezcla se lavó con MeOH:EtOAc (1:4, 4 ml) y MeOH:diclorometano (1:4, 4 ml), eluyendo con NH₄OMe:EtOAc 7 N (3:7, 4 ml) y se concentró para proporcionar el compuesto final (es decir, los compuestos 1-24).

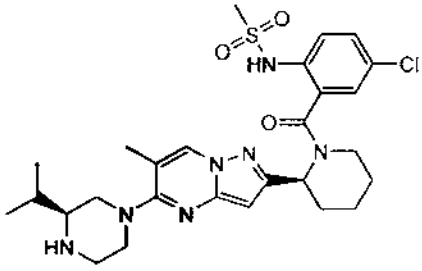
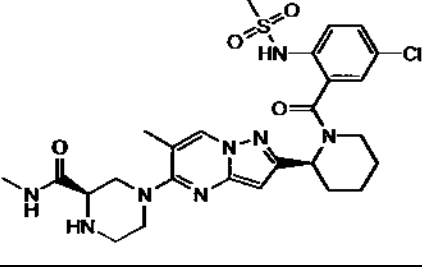
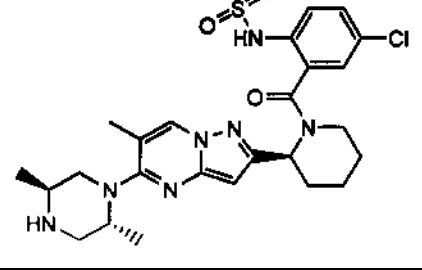
| Fórmula del compuesto | Compuesto | PM calculado | PM observado |
|-----------------------|-----------|--------------|--------------|
| 1 | | 520,056 | 520,5 |

| | | | |
|---|---|---------|-------|
| 2 |  | 532,067 | 532,5 |
| 3 |  | 582,127 | 582,6 |
| 4 |  | 608,165 | 608,6 |
| 5 |  | 520,056 | 520,2 |
| 6 |  | 532,067 | 532,5 |

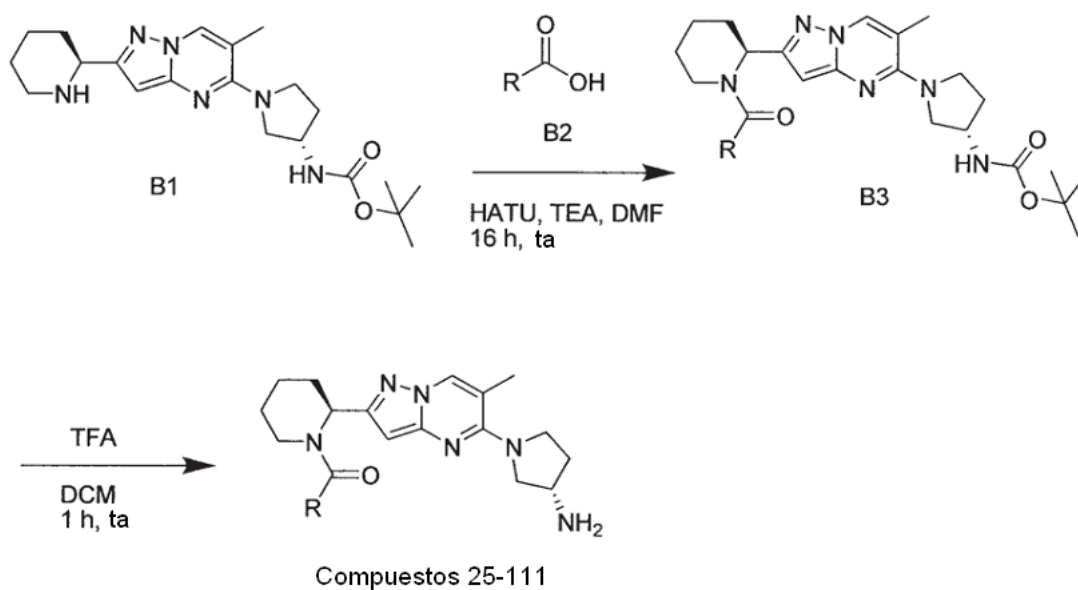
| | | | |
|-----------|---|----------------|--------------|
| <p>7</p> |  | <p>546,094</p> | <p>546,6</p> |
| <p>8</p> |  | <p>582,127</p> | <p>582,5</p> |
| <p>9</p> |  | <p>590,103</p> | <p>590,6</p> |
| <p>10</p> |  | <p>546,094</p> | <p>546,6</p> |
| <p>11</p> |  | <p>546,094</p> | <p>546,6</p> |

| | | | |
|----|---|---------|-------|
| 12 |  | 590,103 | 590,6 |
| 13 |  | 652,218 | 652,7 |
| 14 |  | 576,076 | 576,5 |
| 15 |  | 560,121 | 560,6 |
| 16 |  | 558,105 | 558,6 |

| | | | |
|----|---|---------|-------|
| 17 |  | 622,192 | 622,7 |
| 18 |  | 544,078 | 544,6 |
| 19 |  | 576,076 | 576,6 |
| 20 |  | 560,121 | 560,6 |
| 21 |  | 558,105 | 558,5 |

| | | | |
|----|--|---------|-------|
| 22 |  | 574,148 | 574,6 |
| 23 |  | 589,119 | 589,6 |
| 24 |  | 560,121 | 560,5 |

Ejemplo 2. Procedimiento general para la preparación de los compuestos de fórmulas 25-111.



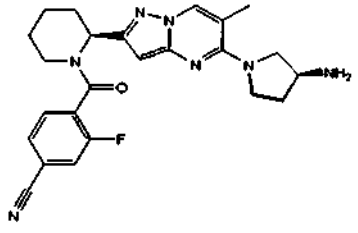
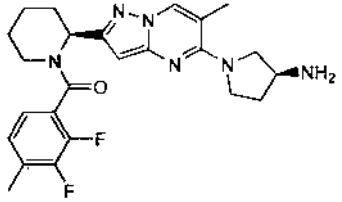
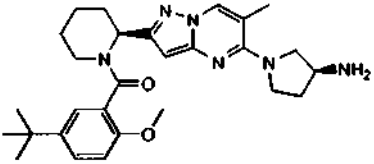
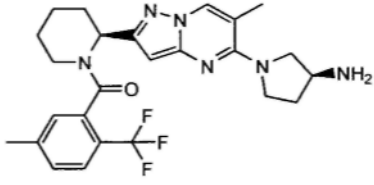
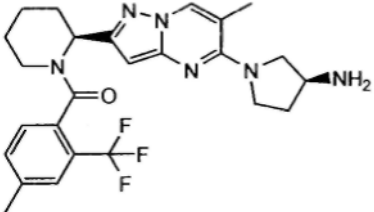
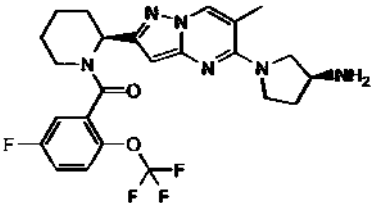
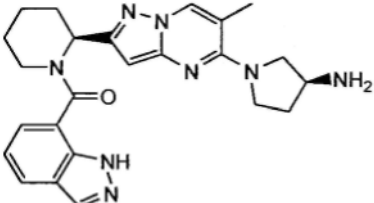
5

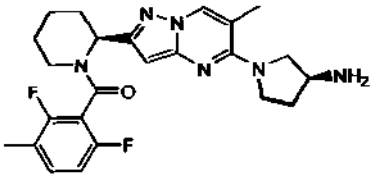
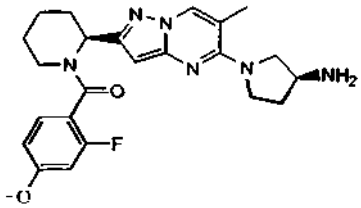
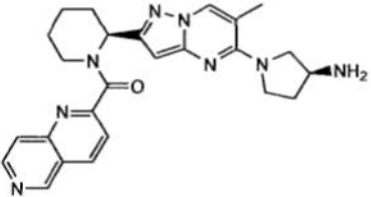
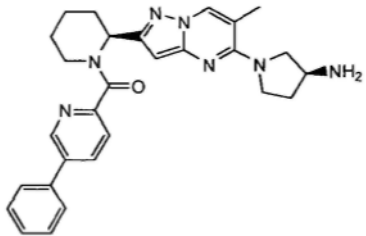
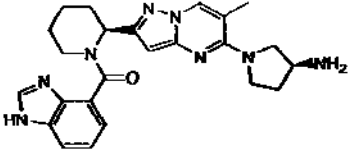
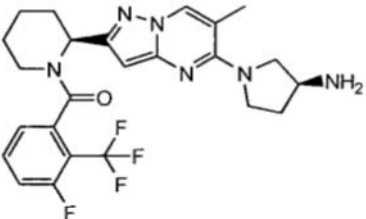
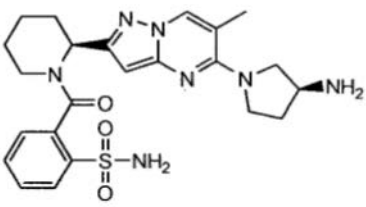
En un matraz de fondo redondo de una boca de 50 ml se pusieron (S)-1-(6-metil-2-((S)-piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (**B1**) (2640 mg, 6,59 mmol) y TEA (1,83 ml, 13,2 mmol) en DMF (8,8 ml). Los ácidos carboxílicos **B2** (entre 0,10 mmol y 0,50 mmol) se pusieron en 132 viales de 2 ml separados. A continuación, en cada vial se dispensó una solución de **B1** (0,050 mmol) seguido de la adición de HATU (38 mg, 0,10 mmol). Las mezclas de reacción resultantes se pusieron en un agitador orbital a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, a cada mezcla de reacción se añadió ETOAc (4 ml), se lavó con NaHCO₃ sat. (2 ml x 2), y se

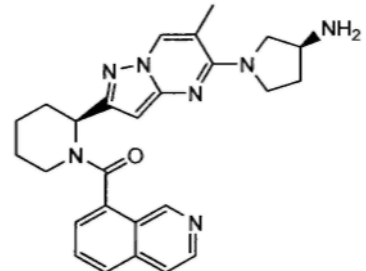
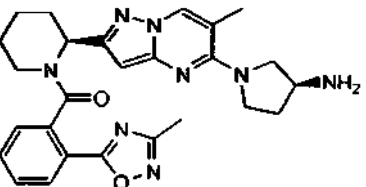
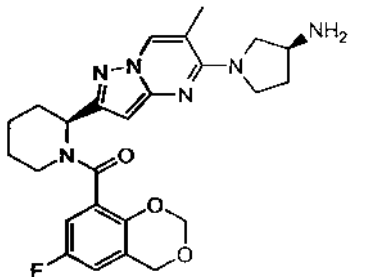
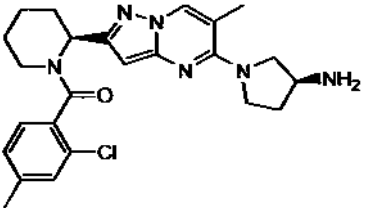
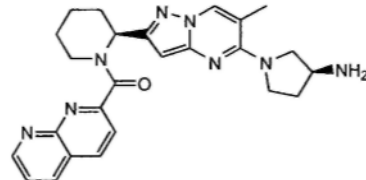
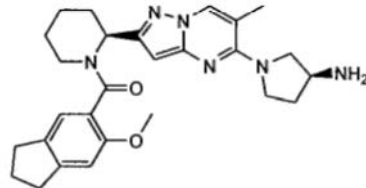
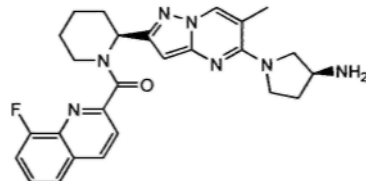
10

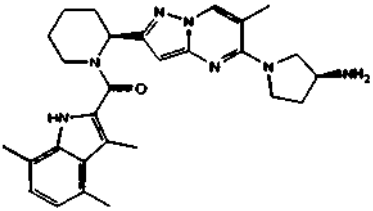
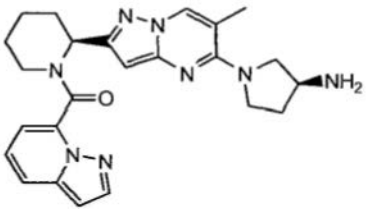
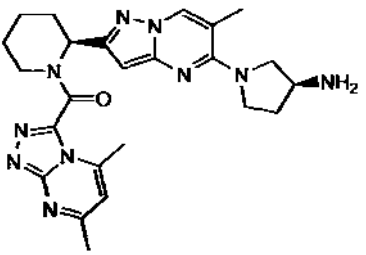
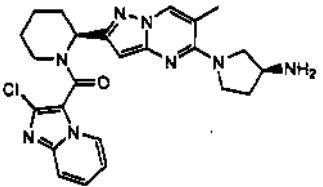
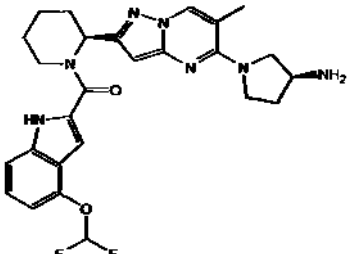
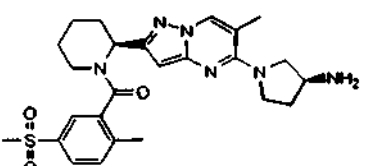
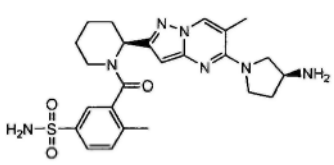
concentró en Genevac para dar **B3** en forma de un sólido. El producto **B3** en bruto se disolvió de nuevo en diclorometano (0,5 ml) seguido de la adición de TFA (0,2 ml). Después de que la mezcla de reacción se agitara a temperatura ambiente durante 1 h, se cargó sobre la columna CUBCX. La mezcla se lavó con MeOH:EtOAc (1:4, 4 ml) y MeOH:diclorometano (1:4, 4 ml), eluyendo con NH₄OMe:EtOAc 7 N (3:7, 4 ml) y se concentró para proporcionar el compuesto final (es decir, los compuestos 25-111).

| Fórmula del compuesto | Compuesto | PM calculado | PM observado |
|-----------------------|-----------|--------------|--------------|
| 25 | | 436,535 | 437,6 |
| 26 | | 423,496 | 424,5 |
| 27 | | 434,544 | 435,6 |
| 28 | | 492,933 | 493,5 |
| 29 | | 513,621 | 514,6 |
| 30 | | 456,953 | 457,5 |
| 31 | | 458,61 | 459,6 |

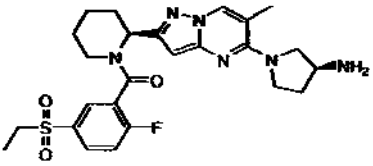
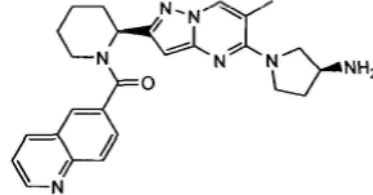
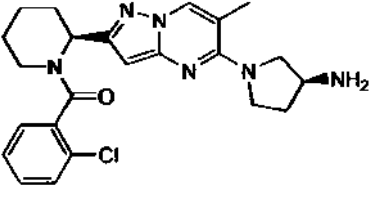
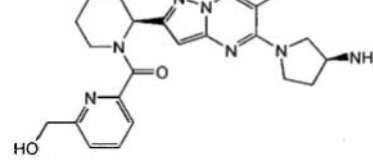
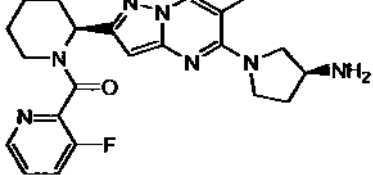
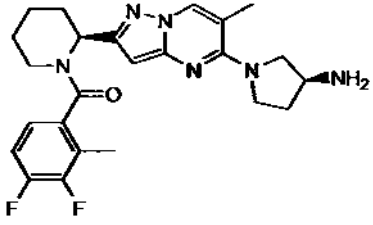
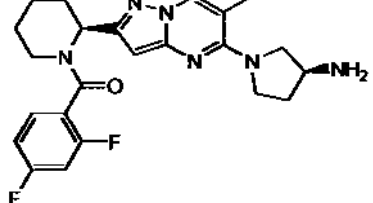
| | | | |
|----|---|---------|-------|
| 32 |  | 447,518 | 448,6 |
| 33 |  | 454,525 | 455,5 |
| 34 |  | 490,652 | 491,7 |
| 35 |  | 486,542 | 487,6 |
| 36 |  | 486,542 | 487,6 |
| 37 |  | 506,504 | 507,6 |
| 38 |  | 444,543 | 445,6 |

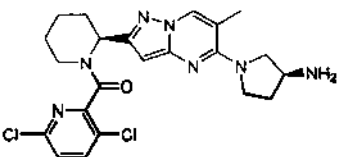
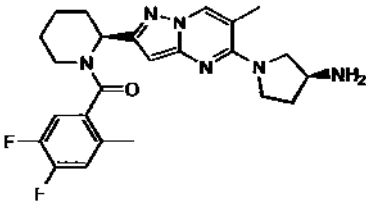
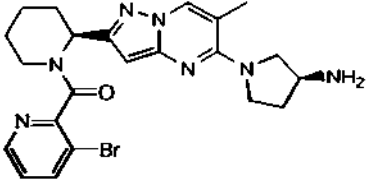
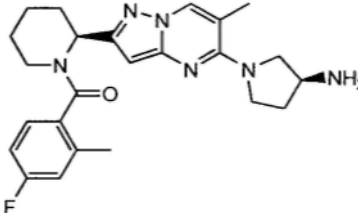
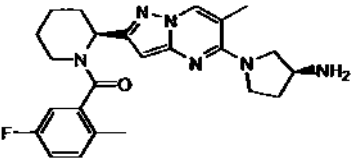
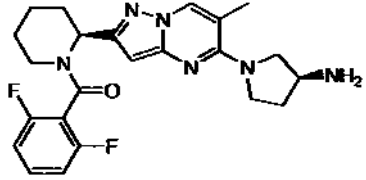
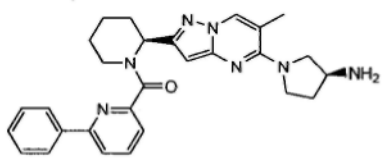
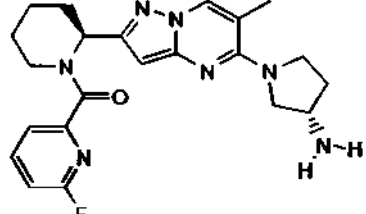
| | | | |
|----|---|---------|-------|
| 39 |  | 454,525 | 455,5 |
| 40 |  | 478,988 | 479,6 |
| 41 |  | 456,554 | 457,6 |
| 42 |  | 481,604 | 482,6 |
| 43 |  | 444,543 | 445,5 |
| 44 |  | 490,505 | 491,5 |
| 45 |  | 483,595 | 484,6 |

| | | | |
|----|---|---------|-------|
| 46 |  | 455,566 | 456,6 |
| 47 |  | 486,58 | 487,6 |
| 48 |  | 480,544 | 481,6 |
| 49 |  | 452,99 | 453,5 |
| 50 |  | 456,554 | 457,6 |
| 51 |  | 474,609 | 475,6 |
| 52 |  | 473,556 | 474,6 |

| | | | |
|----|---|---------|-------|
| 53 |  | 485,636 | 486,6 |
| 54 |  | 444,543 | 445,6 |
| 55 |  | 474,573 | 475,6 |
| 56 |  | 478,988 | 479,6 |
| 57 |  | 509,561 | 510,6 |
| 58 |  | 496,634 | 497,2 |
| 59 |  | 497,622 | 498,6 |

| | | | |
|----|--|---------|-------|
| 60 | | 459,598 | 460,6 |
| 61 | | 448,527 | 449,5 |
| 62 | | 502,598 | 503,6 |
| 63 | | 497,043 | 497,6 |
| 64 | | 458,57 | 459,6 |
| 65 | | 475,553 | 476,5 |
| 66 | | 488,636 | 489,6 |

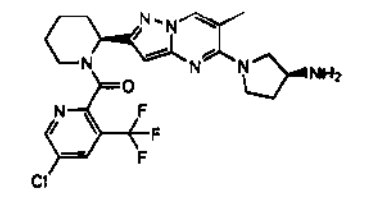
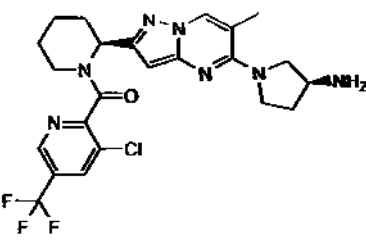
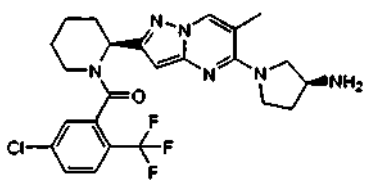
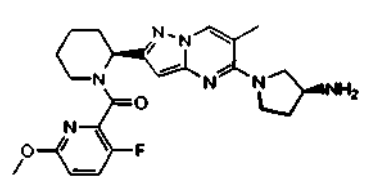
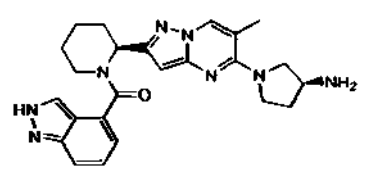
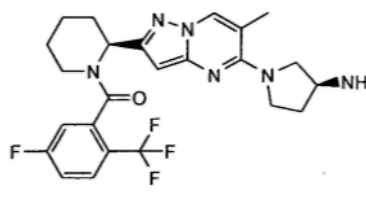
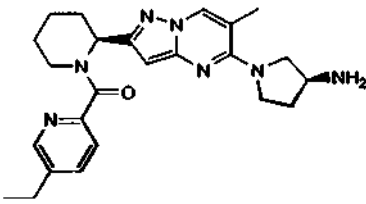
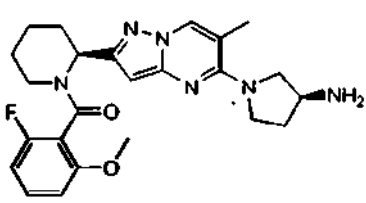
| | | | |
|----|---|---------|-------|
| 67 |  | 514,624 | 515,6 |
| 68 |  | 455,566 | 456,6 |
| 69 |  | 438,963 | 439,5 |
| 70 |  | 435,532 | 436,6 |
| 71 |  | 423,496 | 424,5 |
| 72 |  | 454,525 | 455,6 |
| 73 |  | 440,498 | 441,5 |

| | | | |
|----|---|---------|-------|
| 74 |  | 474,396 | 474,5 |
| 75 |  | 454,525 | 455,5 |
| 76 |  | 484,407 | 484,5 |
| 77 |  | 436,535 | 437,5 |
| 78 |  | 436,535 | 437,6 |
| 79 |  | 440,498 | 441,5 |
| 80 |  | 481,604 | 482,6 |
| 81 |  | 423,496 | 424,2 |

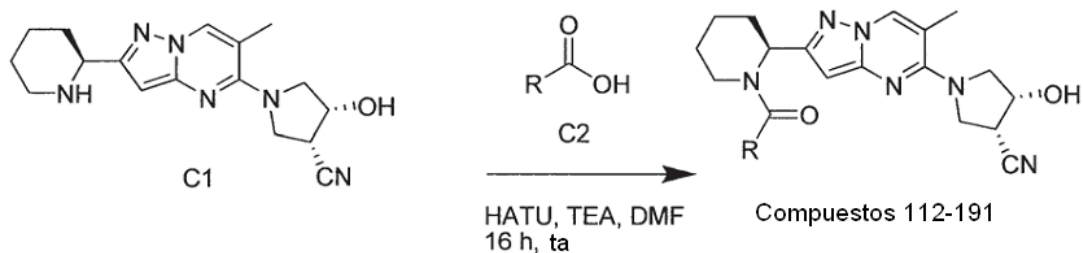
| | | | |
|----|--|---------|-------|
| 82 | | 456,953 | 457,5 |
| 83 | | 439,951 | 440,5 |
| 84 | | 448,571 | 449,6 |
| 85 | | 462,598 | 463,6 |
| 86 | | 473,503 | 474,6 |
| 87 | | 432,572 | 433,6 |
| 88 | | 432,572 | 433,6 |
| 89 | | 452,99 | 453,5 |

| | | | |
|----|--|---------|-------|
| 90 | | 497,446 | 497,5 |
| 91 | | 436,535 | 437,6 |
| 92 | | 448,571 | 449,6 |
| 93 | | 439,951 | 440,5 |
| 94 | | 484,604 | 485,6 |
| 95 | | 504,038 | 504,6 |
| 96 | | 455,566 | 456,6 |

| | | | |
|-----|--|---------|-------|
| 97 | | 484,604 | 485,6 |
| 98 | | 458,57 | 459,6 |
| 99 | | 539,505 | 539,5 |
| 100 | | 474,396 | 474,5 |
| 101 | | 445,531 | 446,5 |
| 102 | | 506,014 | 506,6 |
| 103 | | 466,608 | 467,5 |

| | | | |
|-----|---|---------|-------|
| 104 |  | 507,948 | 508,5 |
| 105 |  | 507,948 | 508,5 |
| 106 |  | 506,96 | 507,5 |
| 107 |  | 453,522 | 454,6 |
| 108 |  | 444,543 | 445,2 |
| 109 |  | 490,505 | 491,6 |
| 110 |  | 433,56 | 434,5 |
| 111 |  | 452,534 | 453,5 |

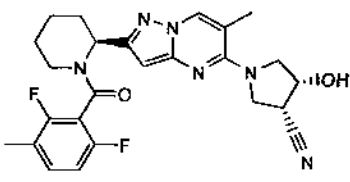
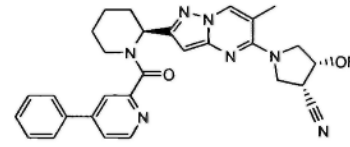
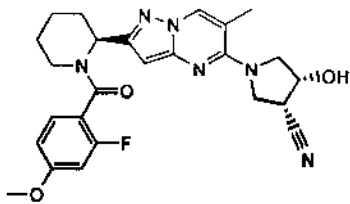
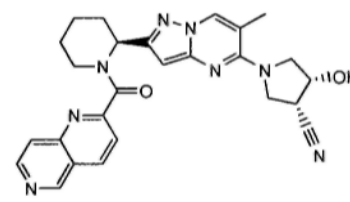
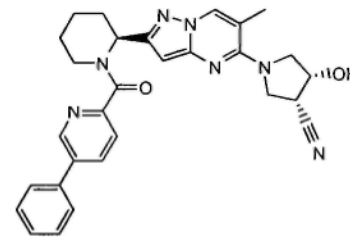
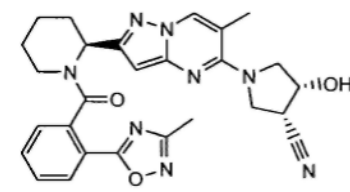
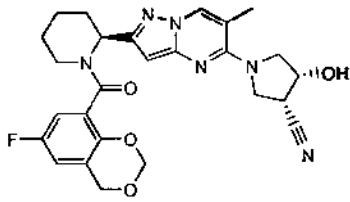
Ejemplo 3. Procedimiento general para la preparación de los compuestos 112-191.

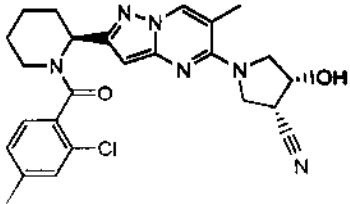
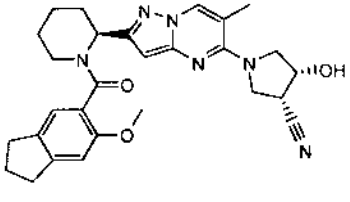
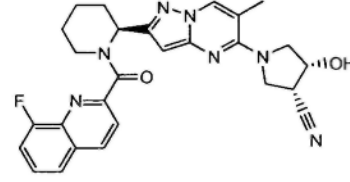
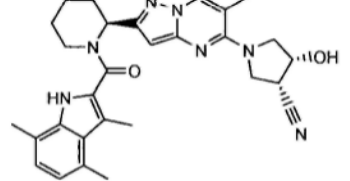
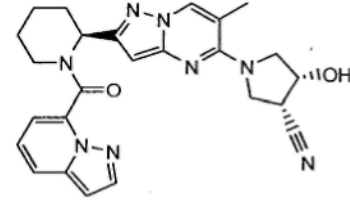
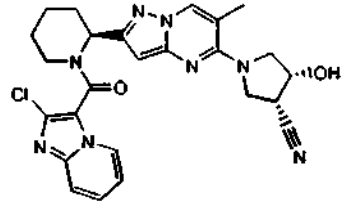
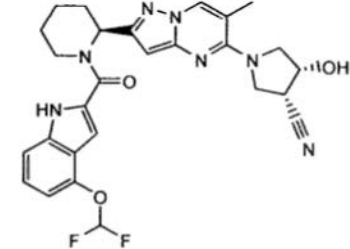


- 5 En un matraz de fondo redondo de una boca de 50 ml se pusieron terc-butil (3S,4R)-4-hidroxi-1-(6-metil-2-((S)-piperidin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pirrolidina-3-carbonitrilo (**C1**) (1932 mg, 5,90 mmol) y TEA (1,64 ml, 11,8 mmol) en DMF (13 ml). Los ácidos carboxílicos **C2** (0,040 mmol) se pusieron en viales de 2 ml separados. A continuación, se dispensó en cada vial una solución de **C1** (0,037 mmol) seguido de la adición de HATU (15,2 mg, 0,04 mmol). Las mezclas de reacción resultantes se pusieron en un agitador orbital a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, a cada mezcla de reacción se añadió EtOAc (4 ml), se lavó con NaHCO₃ sat. (2 ml x 2), y se concentró en Genevac. A continuación, se cargó sobre la columna CUSIL, se lavó con EtOAc:Hexano (1:1, 4 ml), eluyendo con MeOH:EtOAc (5:95, 3 ml), y se concentró en Genevac para dar el compuesto final (es decir, los compuestos 112-191).

| Fórmula del compuesto | Compuesto | PM calculado | PM observado |
|-----------------------|-----------|--------------|--------------|
| 112 | | 523,44 | 523,4 |
| 113 | | 460,538 | 461,5 |
| 114 | | 518,927 | 519,4 |
| 115 | | 465,945 | 466,4 |
| 116 | | 482,947 | 483,4 |

| | | | |
|-----|--|---------|-------|
| 117 | | 473,512 | 474,5 |
| 118 | | 480,519 | 481,5 |
| 119 | | 516,646 | 517,6 |
| 120 | | 512,536 | 513,5 |
| 121 | | 512,536 | 513,5 |
| 122 | | 532,498 | 533,5 |
| 123 | | 470,537 | 471,5 |

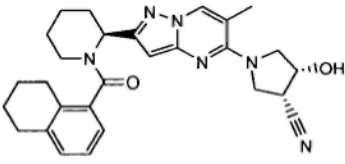
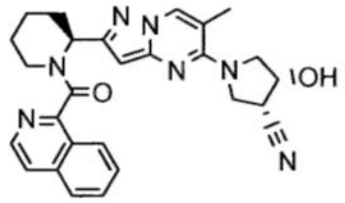
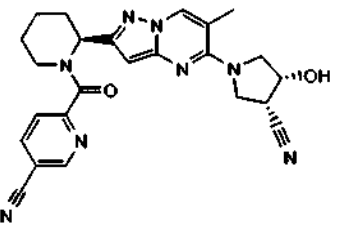
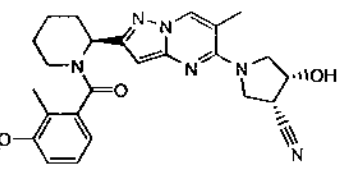
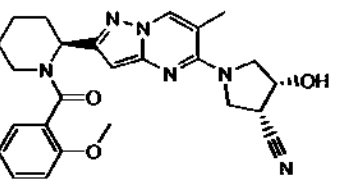
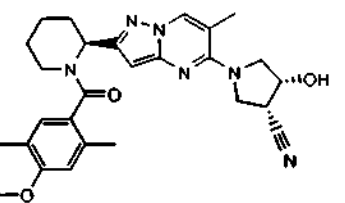
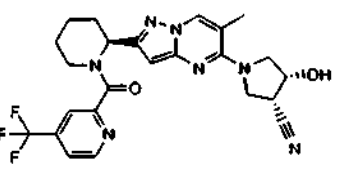
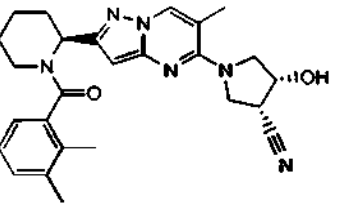
| | | | |
|-----|---|---------|-------|
| 124 |  | 480,519 | 481,5 |
| 125 |  | 507,598 | 508,5 |
| 126 |  | 478,528 | 479,5 |
| 127 |  | 482,548 | 483,5 |
| 128 |  | 507,598 | 508,5 |
| 129 |  | 512,574 | 513,5 |
| 130 |  | 506,538 | 507,5 |

| | | | |
|-----|---|---------|-------|
| 131 |  | 478,984 | 479,5 |
| 132 |  | 500,603 | 501,5 |
| 133 |  | 499,55 | 500,5 |
| 134 |  | 511,63 | 512,5 |
| 135 |  | 470,537 | 471,5 |
| 136 |  | 504,982 | 505,4 |
| 137 |  | 535,555 | 536,5 |

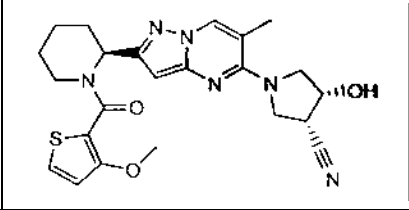
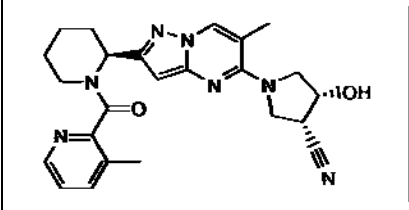
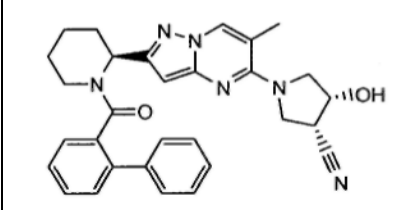
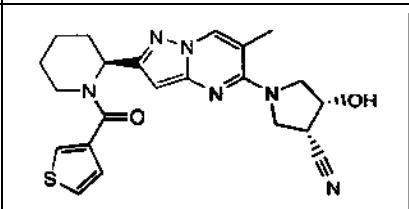
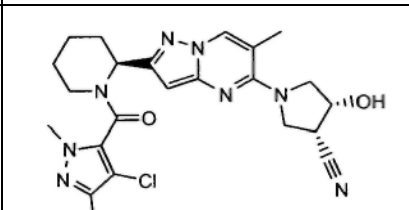
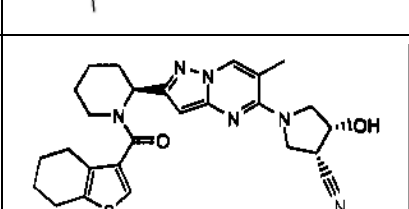
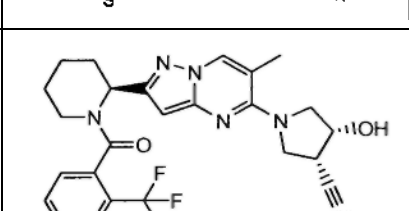
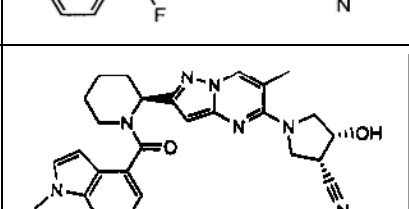
| | | | |
|-----|--|---------|-------|
| 138 | | 522,628 | 523,5 |
| 139 | | 485,592 | 486,5 |
| 140 | | 474,521 | 475,5 |
| 141 | | 528,592 | 528,5 |
| 142 | | 523,037 | 523,5 |
| 143 | | 484,564 | 485,5 |
| 144 | | 514,63 | 515,6 |
| 145 | | 540,618 | 541,5 |

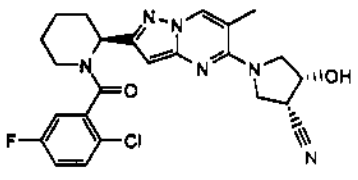
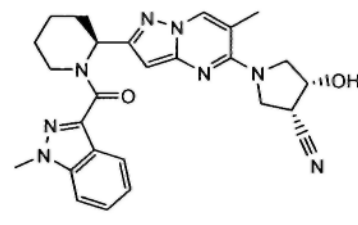
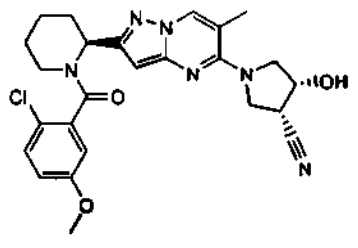
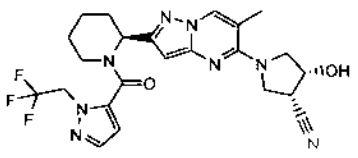
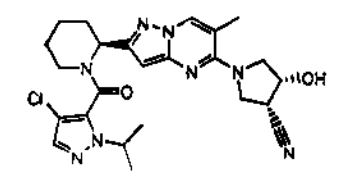
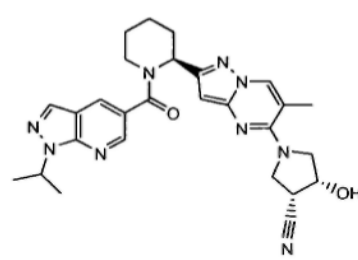
| | | | |
|-----|--|---------|-------|
| 146 | | 464,957 | 465,4 |
| 147 | | 461,526 | 462,4 |
| 148 | | 499,497 | 500,5 |
| 149 | | 480,519 | 481,5 |
| 150 | | 466,492 | 467,5 |
| 151 | | 469,549 | 470,5 |
| 152 | | 500,39 | 500,5 |
| 153 | | 480,519 | 481,5 |

| | | | |
|-----|--|---------|-------|
| 154 | | 510,401 | 510,4 |
| 155 | | 462,529 | 463,5 |
| 156 | | 462,529 | 463,5 |
| 157 | | 466,492 | 467,2 |
| 158 | | 507,598 | 508,5 |
| 159 | | 445,527 | 446,2 |
| 160 | | 449,49 | 450,2 |
| 161 | | 557,396 | 558,1 |

| | | | |
|-----|---|---------|-------|
| 162 |  | 484,604 | 485,3 |
| 163 |  | 481,56 | 482,2 |
| 164 |  | 456,51 | 457,2 |
| 165 |  | 474,565 | 475,2 |
| 166 |  | 460,538 | 462,2 |
| 167 |  | 488,592 | 489,5 |
| 168 |  | 499,497 | 500,5 |
| 169 |  | 458,566 | 459,5 |

| | | | |
|-----|--|---------|-------|
| 170 | | 478,984 | 479,5 |
| 171 | | 523,44 | 523,4 |
| 172 | | 462,529 | 463,5 |
| 173 | | 474,565 | 475,5 |
| 174 | | 510,598 | 511,5 |
| 175 | | 470,537 | 471,5 |
| 176 | | 445,527 | 446,5 |
| 177 | | 499,402 | 499,4 |

| | | | |
|-----|---|---------|-------|
| 178 |  | 466,564 | 467,5 |
| 179 |  | 445,527 | 446,5 |
| 180 |  | 506,61 | 507,5 |
| 181 |  | 436,538 | 437,4 |
| 182 |  | 482,976 | 483,5 |
| 183 |  | 490,63 | 491,5 |
| 184 |  | 498,509 | 499,5 |
| 185 |  | 483,576 | 484,5 |

| | | | |
|-----|---|---------|-------|
| 186 |  | 482,947 | 483,4 |
| 187 |  | 484,564 | 485,5 |
| 188 |  | 494,983 | 495,5 |
| 189 |  | 502,501 | 503,5 |
| 190 |  | 497,003 | 497,5 |
| 191 |  | 513,606 | 514,5 |

Ejemplo 4: Procedimiento para la preparación del compuesto intermedio A1.

Compuesto intermedio 1:

5

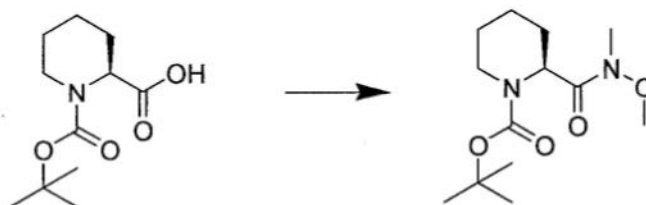


Se trató ácido *N*-Boc-(*S*)-piperidin-2-carboxílico (5,0 g, 22 mmol) en DMF (100 ml) con Cs₂CO₃ (3,5 g, 10,9 mmol) y MeI (1,5 ml, 24 mmol). La mezcla se agitó durante 4 horas y se diluyó con MTBE (250 ml). La mezcla se lavó con

agua (2 x 100 ml) y solución saturada de cloruro sódico (1 x 100 ml). La solución se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para proporcionar el éster intermedio 1 que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 4,80 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,93 (m, 1H), 2,18 (d ap, *J* = 13,2 Hz, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,45 (s a, 10H), 1,20 (t ap, *J* = 13,5 Hz, 1H).

5 $f_R = 0,90$ (30 % de EtOAc-hexanos).

Compuesto intermedio 2:



10

Se trató ácido (S)-1-Boc-piperidin-2-carboxílico (25 g, 109 mmol, Sigma-Aldrich) en DMF (500 ml) secuencialmente con MeNHOMe·HCl (11,2 g, 115 mmol), N-metilmorfolina (36 ml, 327 mmol), HOBT (16,2 g, 120 mmol) y EDCI (23 g, 120 mmol) y se agitó durante 18 h. La solución se diluyó con EtOAc (1000 ml) y se lavó con H₂O (2 x 500 ml) y solución saturada de NaCl (500 ml). La solución se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a una columna de SiO₂ de 330 g de Combiflash High Performance Gold (gradiente de 0-100 % de EtOAc-hexanos) para proporcionar la amida de Weinreb intermedia 2: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 5,06 (m a, 1H), 3,93 (m a, 1H), 3,77 (s a, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,01 (d ap, *J* = 13,5 Hz, 1H), 1,71 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

15

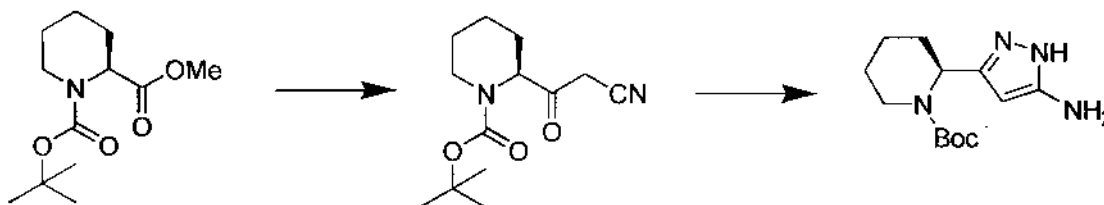
LCMS (ESI) *m/z* 273 [M + H]⁺, *t_R* = 2,31 min.

HPLC (RP: gradiente de 6-98 % de MeCN-H₂O, modificador de 0,05 % de TFA) *t_R* = 4,423 min.

20

$f_R = 0,60$ (50 % de EtOAc-hexanos).

Compuesto intermedio 3 :



25

A una solución de acetonitrilo (5 ml, 93,8 mmol) en THF seco (50 ml) a -78 °C se añadió gota a gota NaN(TMS)₂ (34 ml, 68 mmol, 2 M en hexanos). La solución se calentó hasta -40 °C y se agitó durante 20 min. La solución se enfrió a continuación a -78 °C y se añadió gota a gota una solución del éster (Compuesto intermedio 1) (7,6 g, 31,1 mmol) en THF (20 ml). La solución se calentó hasta -40 °C y se agitó durante 2 h. A continuación, la solución se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota una solución de ácido acético (4,8 ml, 80 mmol) en THF (20 ml). La solución se calentó a continuación a TA y se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida a 40 °C. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (300 ml) y la fase orgánica se lavó con solución salina saturada dos veces. Los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida a 40 °C.

30

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz) δ 4,63 (s a, 1H), 4,18-4,13 (m, 1H), 3,82-3,78 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,85-2,63 (m, 1H), 1,65-1,52 (m, 9H), 1,38 (s, 9H).

35

LCMS *m/z*: 153 [M-grupo Boc + H], *t_R* = 2,50 min.

El residuo se disolvió en EtOH (150 ml) y se añadió acetato de hidrazina (4,5 g, 47 mmol). La solución se agitó durante 16 h a TA. Los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida a 40 °C, se añadió EtOAc (200 ml) y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ diluido acuoso, y a continuación H₂O seguido de solución salina saturada. Los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida a 40 °C, el residuo resultante se purificó por columna de gel de sílice (DCM/ MeOH, gradiente de 0 % a 20 %) para proporcionar el producto intermedio.

40

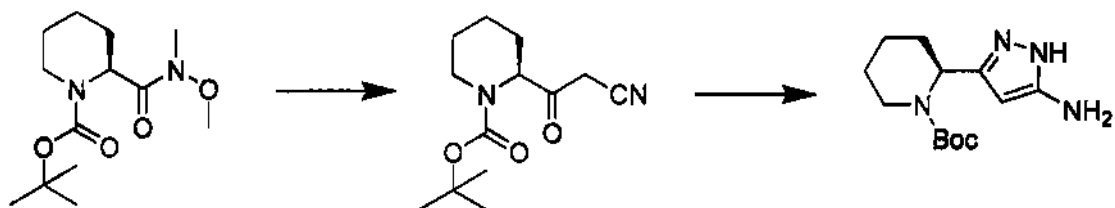
LCMS *m/z* [M + H]⁺ C₁₃H₂₂N₄O₂ requiere: 266,34. Encontrado 266,84.

HPLC (min, pureza) *t_R* = 2,13, 100 %.

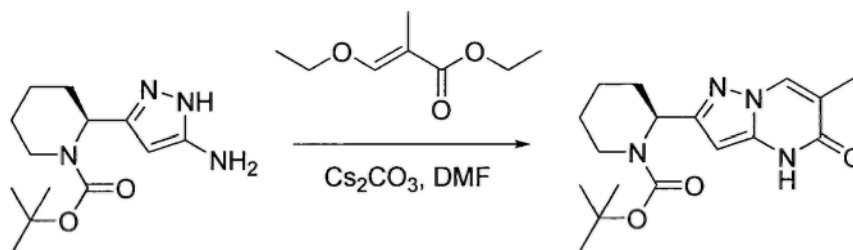
45

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz) 11,20 (s a, 1 H), 5,09 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,67 (s a, 2H), 3,81 (d ap, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,72 (t a ap, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,08 (d ap, *J* = 12,9 Hz, 1H), 1,57 (m, 4H), 1,39 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 267 [M + H]⁺, *t_R* = 1,97 min (Método de 3,5 min); HPLC (Quiral: Chiralpak AD-H, *n*-heptano-isopropanol 70:30 isocrático). *t_R* (deseado) = 22,42 min, *t_R* (enantiómero del isómero deseado) = 25,67 min; % de ee = 93.

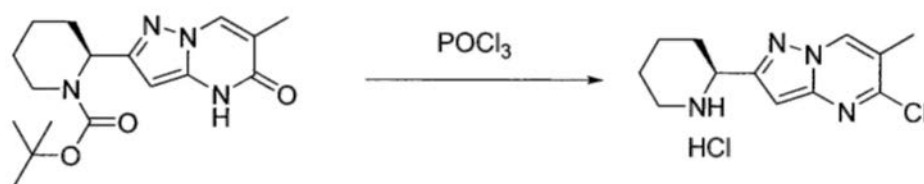
50

Compuesto intermedio 3 a través de la amida de Weinreb:

- 5 Se enfrió MeCN (3,20 ml, 60,7 mmol) en THF (50 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en atmósfera de Ar. Se añadió gota a gota una solución de NaHMDS (1,0 M en THF, 36,8 ml, 36,8 mmol) durante 5 min, tiempo durante el que se formó una suspensión de color blanquecino. La suspensión se calentó a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 20 min. La suspensión se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se transfirió a través de una cánula a la amida de Weinreb intermedia **2** (5,02 g, 18,4 mmol) en THF (50 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 5 min. La suspensión se calienta a $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agita durante 3 h, tiempo durante el que la suspensión se volvió una solución de color amarillo. La solución se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió gota a gota AcOH (4,2 ml en 10 ml de THF, 73,6 mmol). La solución se calentó a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (100 ml). La solución se lavó con H_2O (50 ml) y solución saturada de NaCl (50 ml). La solución se secó sobre MgSO_4 y se concentró para proporcionar la ciano cetona que se usó sin purificación adicional.
- 10
- 15 La α -ciano cetona en bruto se usó en la siguiente reacción con acetato de hidrazina para sintetizar el compuesto intermedio de amino pirazol **3** deseado como se ha descrito anteriormente.
MS (ESI) m/z 267 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 1,81$ min.
HPLC (RP: gradiente de 6-98 % de MeCN- H_2O , modificador de 0,05 % de TFA) $t_R = 3,212$ min (>95 % de pureza @ 254 nM).
- 20 HPLC (Quiral: Chiralpak AD-H 250 4,6 mm, 5 micrómetros; *n*-heptano-isopropanol 70:30 isocrático) t_R (isómero a, deseado) = 22,35 min, t_R (isómero b) = 25,78 min; $\alpha = 1,15$; %ee = >90 %.

Compuesto intermedio 4:

- 25
- Se añadieron (E)-3-etoxi-2-metilacrilato de etilo (Compuesto intermedio **32**) (11,8 g, 67,6 mmol) y Cs_2CO_3 (22,0 g, 67,6 mmol) a una solución del compuesto intermedio **3** (12,0 g, 45,1 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a $130\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de 17 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se diluyó con acetato de etilo (250 ml) y se filtró. El filtrado resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre SiO_2 (Columna Combiflash HP Gold de SiO_2 de 330 g, 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto intermedio **4**.
- 30
- RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 12,01 (s a, 1H), 7,99 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,42 (s a, 1H), 4,01 (d a, $J = 12,2$ Hz, 1H), 2,81 (t a, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,29 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 2,07 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 1,87 - 1,69 (m, 1H), 1,68 - 1,41 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).
- 35
- RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 162,87, 156,34, 155,43, 140,16, 135,00, 113,29, 86,50, 79,75, 28,41, 27,79, 25,27, 21,00, 19,88, 13,38.
- LCMS (ESI) m/z 333,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 2,24$ min.
- 40 HPLC t_R (min), % de pureza: 3,969, 99 %.
 $f_R = 0,50$ (EtOAc).
- HPLC quiral, 98 % de ee (Chiralpak IC 5 mM, 4,6 150 mm, 10 -95 % de MeCN/ H_2O , modificador de 0,05 % de ácido trifluoroacético).
- 45 Isómero (S) $t_R = 22,234$ min, isómero (R) $t_R = 20,875$ min.

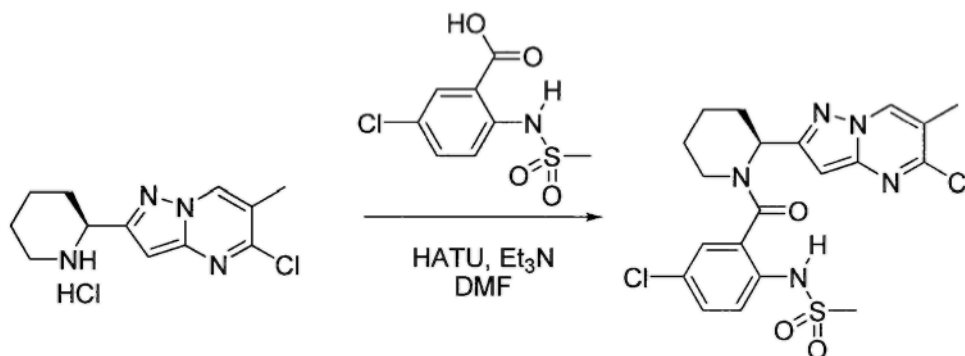
Compuesto intermedio 5:

5 Se añadió POCl_3 (5,60 ml, 59,8 mmol) al compuesto intermedio **4** (993,4 mg, 2,99 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto intermedio **5** que se usó directamente en la siguiente etapa.

10 RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 9,40 (d a, $J = 7,6$ Hz, 1H), 9,27-9,16 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,54 (t, $J = 112,4$ Hz, 1H), 3,32 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,08 (c, $J = 8,81$ Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,23-2,14 (m, 1H), 1,92-1,61 (m, 5H).
LCMS (ESI) m/z 251,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 0,21$ min.
HPLC $t_R = 2,35$ min.

Compuesto intermedio A1:

15



20 Se añadió HATU (1,37 g, 3,59 mmol) a una solución de ácido 5-cloro-2-(metilsulfonamido) benzoico (823 mg, 3,29 mmol) en DMF (15,0 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadió una solución del compuesto intermedio **5** en bruto (220 mg, 2,99 mmol) en DMF (1 ml) seguido de la adición de trietilamina (2,00 ml, 14,3 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (250 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml), y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml) y solución saturada de cloruro sódico (200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre SiO_2 (Columna Combiflash HP Gold de SiO_2 de 12 g, 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto intermedio **A1** (736,2 mg, 51 % (2 etapas)) en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 10,05 (s a, 0,2H), 9,13 (s a, 1H), 8,95 (s a, 1H), 8,81 (s a, 0,2H), 7,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 0,2H), 7,40 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 4,4$ Hz, 0,2H), 6,45 (s, 1H), 6,40 (s a, 0,2H), 6,28 (d a, $J = 4,4$ Hz, 1H), 5,01 (s a, 0,2H), 4,54 (d a, $J = 14,0$ Hz, 0,2H), 3,35 (d a, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,15-3,03 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,13-1,98 (m, 1H), 1,90-1,59 (m, 2H), 1,59-1,31 (m, 3H).
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 167,09, 156,12, 153,13, 147,86, 135,68, 131,79, 131,66, 131,38, 130,12, 125,91, 125,44, 117,08, 93,74, 47,65, 44,07, 39,81, 27,83, 25,47, 19,78, 16,90.

30 LCMS (ESI) m/z 482,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, $t_R = 2,79$ min.

35 HPLC t_R (min), % de pureza: 5,438, 99 %.

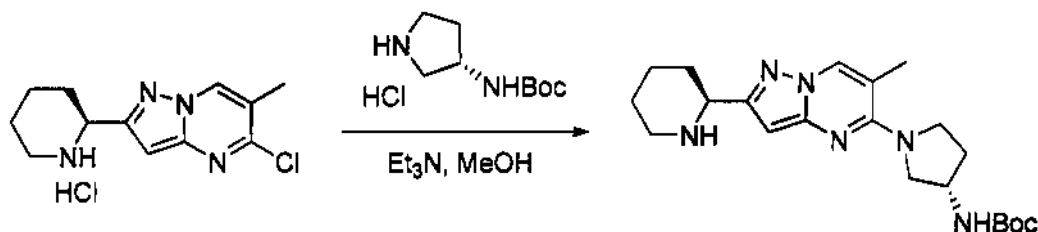
$f_R = 0,47$ (50 % de EtOAc/hexanos).

HPLC quiral, 99 % de ee (Chiralpak IC 5 mM, 4,6 150 mm, 10 -95 % de MeCN/ H_2O , modificador de 0,05 % de ácido trifluoroacético).

Isómero (S) $t_R = 29,739$ min, isómero (R) $t_R = 29,495$ min.

40

Ejemplo 5: Procedimiento para la preparación del compuesto intermedio B1.

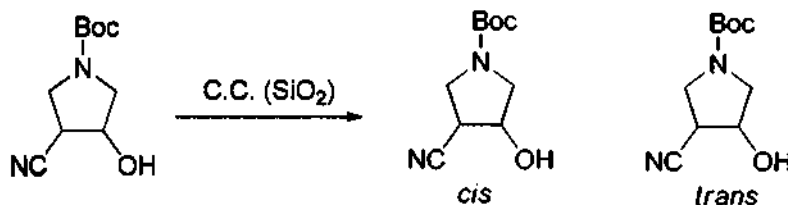


- 5 A una solución del compuesto intermedio **5** (100,0 mg, 0,35 mmol) en MeOH (1,74 ml) se añadieron (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (648 mg, 3,48 mmol) y trietilamina (970 μ l, 6,96 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a 70 $^{\circ}$ C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (5-100 % de MeCN/H₂O, modificador de 0,1 % de ácido trifluoroacético) para proporcionar el compuesto intermedio **B1**.
- 10 LCMS (ESI) m/z 401,23 [M + H]⁺, t_R = 1,86 min.

Ejemplo 6: Procedimiento para la preparación del compuesto intermedio C1.

Compuesto intermedio 7:

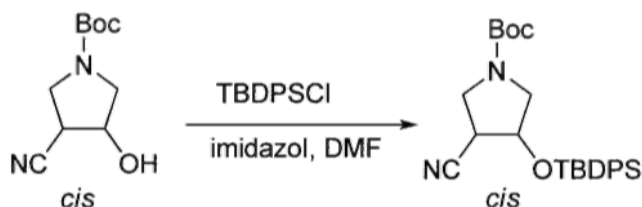
15



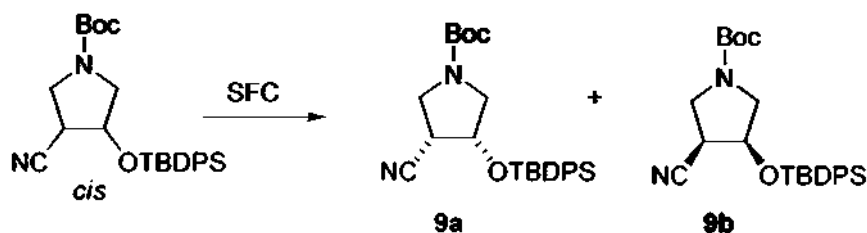
- Una mezcla de cis/ trans 3-ciano-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo se separó sobre una columna de sílice (200-300) eluyendo con acetato de etilo: éter de petróleo = 1:10, acetato de etilo: éter de petróleo = 1:5 para dar el compuesto intermedio **7** (pico de elución más temprana, 30 g, 46 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 20 TLC (Eluyente: acetato de etilo: éter de petróleo = 1:1): Material de partida mezcla de cis/ trans (f_R = 0,4 y 0,45).
 RMN ¹H: (400 MHz DMSO) δ 4,60-4,48 (m, 1H), 3,8-3,65 (m, 1H), 3,51-3,63 (m, 1H), 3,5-3,3 (m, 2H), 2,9-3,1 (m, 1H), 2,70 (s, 1H), 1,3-1,45 (s, 9H).

25

Compuesto intermedio 8:



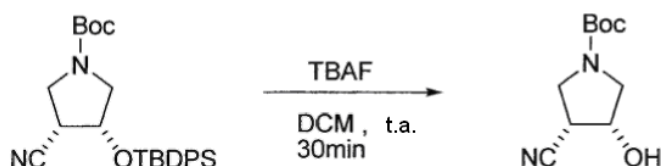
- 30 A una mezcla del compuesto intermedio **7** (10 g, 0,047 mol) e imidazol (6,4 g, 0,094 mol) en DMF (100 ml) se añadió gota a gota TBDPSCI (14,2 g, 0,05 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió ácido cítrico al 10 % y se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:50 a 1:25) para dar compuesto intermedio **8**.
- 35 Información de TLC (Eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1), material de partida f_R = 0,40, producto f_R = 0,90.
 RMN ¹H (400 MHz DMSO) δ 7,74-7,62 (m, 4H), 7,47-7,41 (m, 6H), 4,51 (m, 1H), 3,8-3,65 (m, 1H), 3,51-3,63 (m, 1H), 3,5-3,3 (m, 2H), 2,9-3,1 (m, 1H), 1,3-1,45 (s, 9H).

Compuestos intermedios 9a y 9b

- 5 El compuesto intermedio **8** se separó mediante SFC quiral (véase posteriormente) para dar el compuesto intermedio **9a** (elución más temprana) y el compuesto intermedio **9b** (elución más tardía).

Columna: ChiralPak IC-H, 250 50 mm D.I., fase móvil: CO₂/iPrOH (isocrática al 35 %), tiempo de retención (**9a**) 1,94 min, tiempo de retención (**9b**): 2,73 min.

10

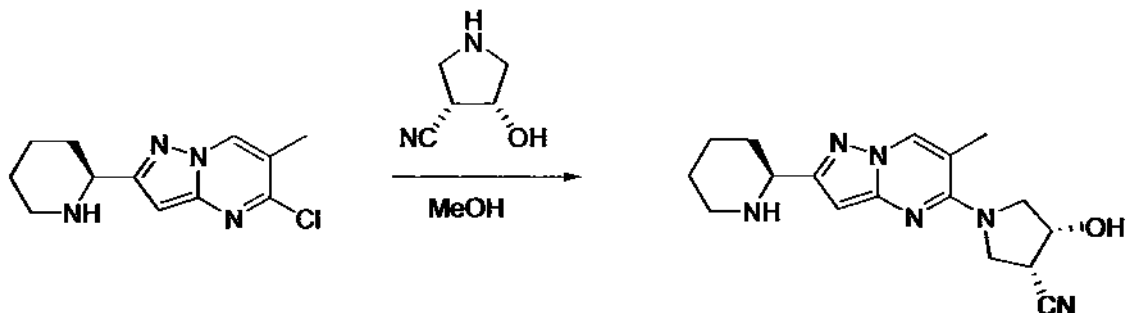
Compuesto intermedio 10a:

- 15 A una solución del compuesto intermedio **9a** (16,3 g, 0,036 mol) en CH₂Cl₂ (200 ml) a ta se añadió TBAF (8,0 g, 0,025 mol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min, a continuación se diluyó con CH₂Cl₂ (500 ml), y se lavó con NH₄Cl ac. saturado y solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1 a 2:1) para proporcionar el compuesto intermedio **10a**.

20 Información de TLC (10a) (Eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1).

1. Material de partida ($f_R = 0,90$).
2. Mezcla de reacción (Producto: $f_R = 0,4$).

- 25 RMN ¹H (**10a**): 400 MHz DMSO δ 4,60-4,58 (m, 1H), 3,87-3,79 (m, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,56-3,49 (m, 2H), 2,9-3,1 (m, 1H), 1,4-1,5 (s, 9H).

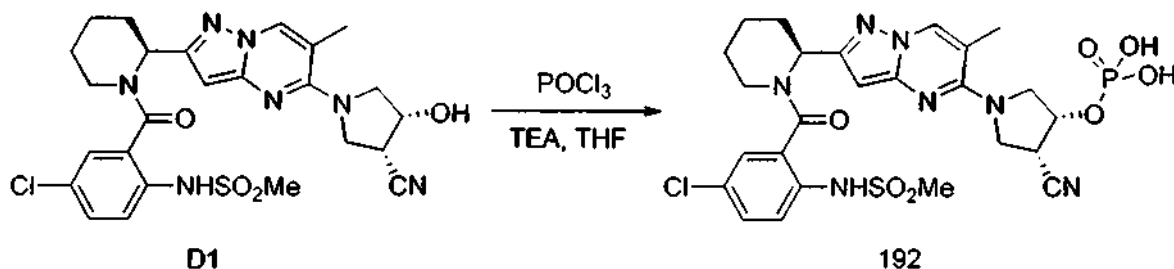
Compuesto intermedio C1:

30

- Una solución del compuesto intermedio **17** (Ejemplo 18: preparado a partir de 1 g de BOC compuesto intermedio **10a**) se disolvió en MeOH (10 ml), y se añadieron a la solución el compuesto intermedio **5** (944 mg, 3,76 mmol) y NEt₃ (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna Combiflash (0-100 % de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto intermedio **C1**.

LCMS (m/z) 327,40 [M + H]⁺
PM 326,19.

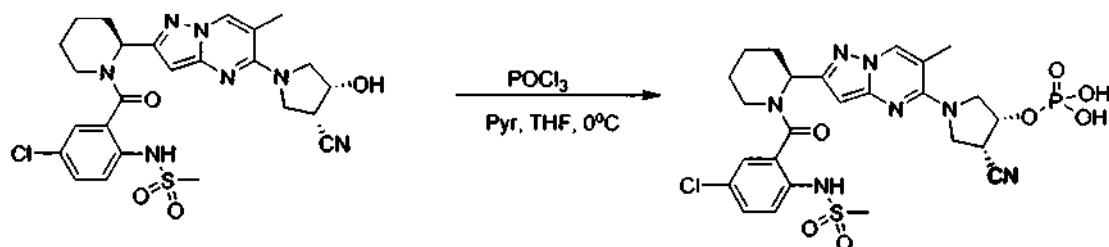
Ejemplo 7: Preparación de fosfato (-P(O)OH₂) compuesto 192.



5 El compuesto **192** se puede preparar a partir del compuesto intermedio **D1** (la preparación se describe directamente a continuación) por tratamiento de una solución de **D1** en THF a aproximadamente 0 °C con POCl₃ y trietilamina. La mezcla de reacción se puede agitar a aproximadamente 0 °C durante un periodo de tiempo e inactivar con tampón de bicarbonato de trietilamonio (1 M). La mezcla se puede concentrar a continuación y purificar por HPLC para dar el producto deseado.

10

El compuesto **192** también se puede preparar mediante el siguiente protocolo.



15 Se disolvió el compuesto intermedio **D1** (100 mg, 0,18 mmol) en THF (2 ml), y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo. A la solución anterior se añadió POCl₃ (110 mg, 0,72 mmol) seguido de piridina (71 mg, 0,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min antes de que se inactivara con NaHCO₃ saturado. La fase acuosa se lavó con DCM dos veces (20 ml), la fase acuosa se liofilizó y el residuo se purificó a continuación mediante HPLC preparativa (columna Gemini C18, 100 30 mm, 5 micrómetros) usando un gradiente de agua/acetonitrilo 0-100 para proporcionar el compuesto del título **192**.

20

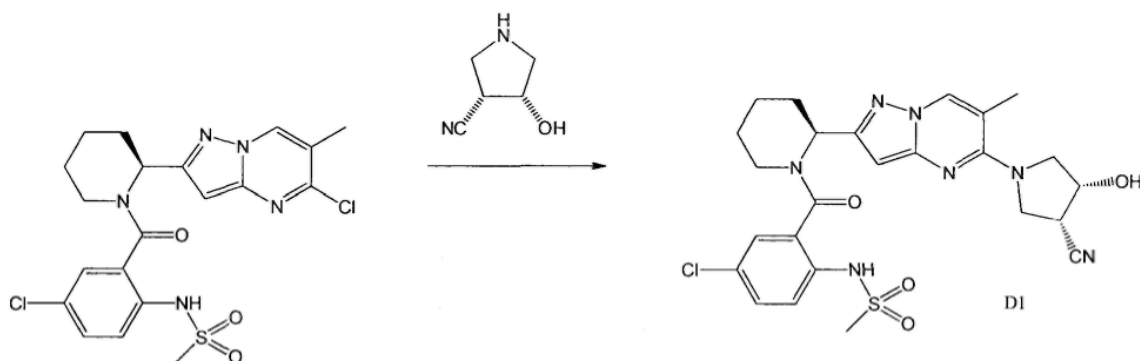
LCMS (m/z) 638,12 [M + H], Tr = 2,87 min.
CALC. PM 638,03.

25 Por lo tanto, una realización incluye el compuesto **192** y las sales del mismo, así como los métodos y los compuestos intermedios que son útiles para la preparación del compuesto **192** y el compuesto intermedio **D1**.

También se pueden preparar de forma similar los correspondientes profármacos de fosfato (-P(O)OH₂) de los compuestos de fórmulas I, Ia, II, IIa, III, IIIa, IV y IVa. Por lo tanto, una realización incluye los compuestos de fosfato (-P(O)OH₂) de los compuestos de fórmulas I, Ia, II, IIa, III, IIIa, IV y IVa y las sales de los mismos.

30

Preparación del compuesto intermedio D1

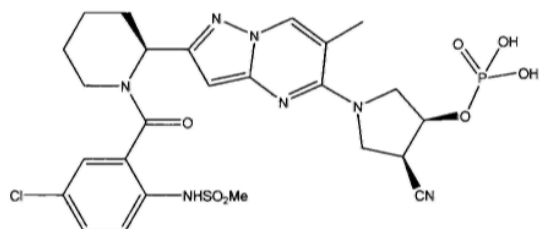


El cloruro intermedio de partida **A1** (0,92 g, 1,9 mmol) se disolvió en iPrOH (10 ml) y se trató con trietilamina (0,45 ml, 0,33 g) y el compuesto intermedio **17** (0,45 g) y a continuación se calentó a reflujo suave en una atmósfera de nitrógeno. Después de calentamiento durante una noche la solución se enfrió y se diluyó con acetato de etilo y solución salina saturada. La fase orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (50-100 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (1,15 g). LCMS (ESI) m/z 558,2 $[M + H]^+$, $t_R = 2,17$ min.

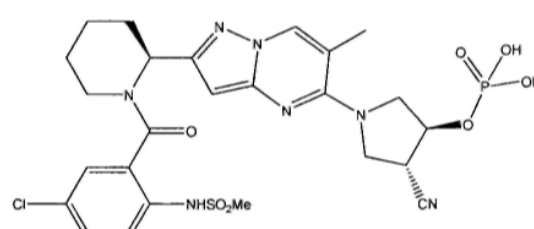
5

Usando procedimientos similares también se puede preparar los correspondientes compuestos 193, 194 y 195. Por lo tanto, una realización incluye los compuestos 193, 194 y 195 y las sales de los mismos.

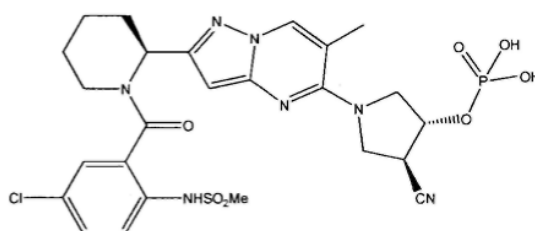
10



193

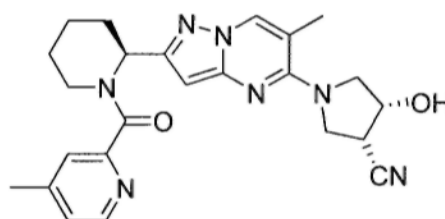


194



195

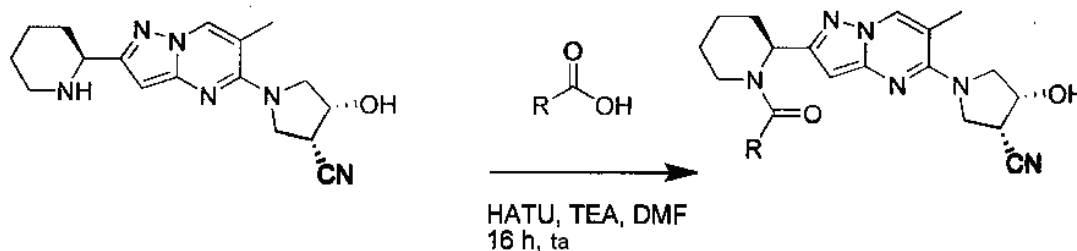
Ejemplo 8: Preparación del compuesto 196.



15

El compuesto **196** se preparó de acuerdo con el procedimiento general citado anteriormente. LCMS (m/z) 446,04 $[M + H]^+$ PM 445,22.

20 Procedimiento general

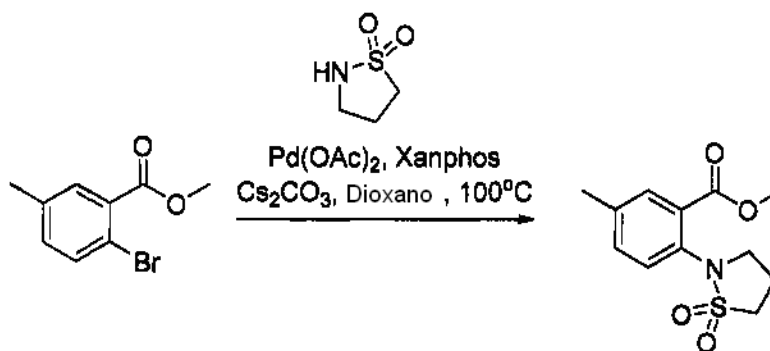


En un matraz de fondo redondo de una boca de 50 ml se pusieron el compuesto intermedio **C1** (1932 mg, 5,90 mmol) y TEA (1,64 ml, 11,8 mmol) en DMF (13 ml). El ácido carboxílico (0,040 mmol) se puso en un vial de 2 ml

25

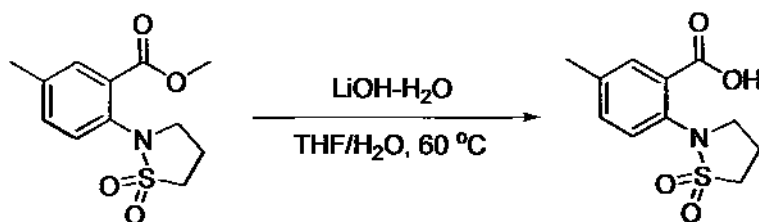
separado. A continuación, en el vial se dispensó una solución del compuesto intermedio **C1** (0,037 mmol) seguido de la adición de HATU (15,2 mg, 0,04 mmol). La mezcla de reacción resultante se puso en un agitador orbital a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, a la mezcla de reacción se añadió EtOAc (4 ml), se lavó con NaHCO₃ sat. (2 ml x 2), y se concentró en Genevac. El residuo en bruto se cargó sobre la columna CUSIL, se lavó con EtOAc:Hexano (1:1, 4 ml), eluyendo con MeOH:EtOAc (5:95, 3 ml), y se concentró en Genevac para dar el compuesto final **196**.

Ejemplo 9: Preparación del compuesto intermedio 11.

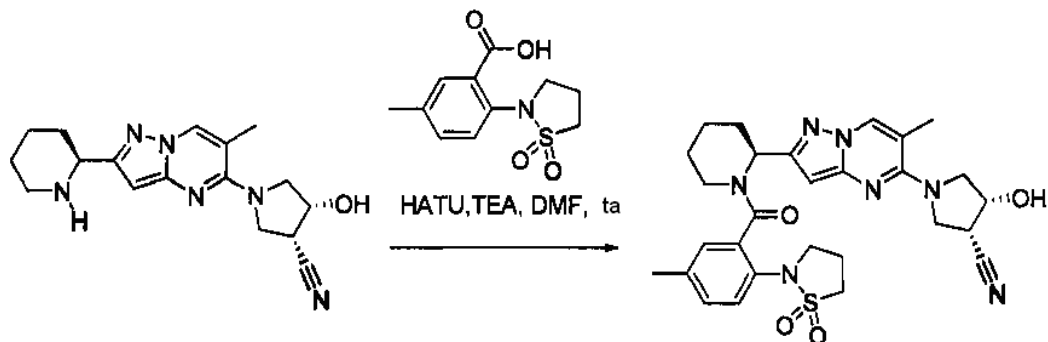


A un matraz de fondo redondo de 50 ml secado al horno, se añadieron 2-bromo-5-metilbenzoato de metilo (352 mg, 1,54 mmol), sultam (236 mg, 1,95 mmol), carbonato de cesio (732 mg, 2,25 mmol), acetato de paladio (40,4 mg, 0,18 mmol), y Xantphos (136 mg, 0,235 mmol) y el matraz se puso en una atmósfera de argón. Los reactivos se suspendieron en 8 ml de dioxano anhidro y la mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, mezcla de reacción se filtró, lavando con acetato de etilo. El filtrado combinado se concentró a presión reducida y la película resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (25-100 % de acetato de etilo en Hexanos) para producir el compuesto intermedio **11**.
 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 7,75 (d, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,81 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,39 (s, 3H).
 LCMS m/z [M + H]⁺ C₁₂H₁₅NO₄S requiere: 270,07. Encontrado 270,12.

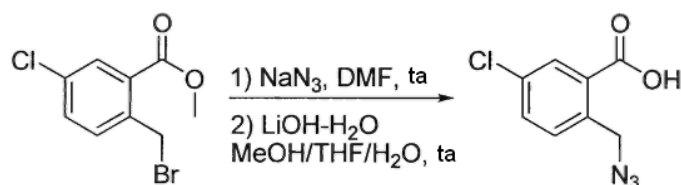
Ejemplo 10: Preparación del compuesto intermedio 12.



Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (496 mg, 11,8 mmol) a una solución del compuesto intermedio **11** (316 mg, 1,17 mmol) en 22 ml de THF y 12 ml de agua a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante dos horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó con 40 ml de HCl 1 N (ac.) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de solución salina saturada, se separaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto intermedio **12**. RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 12,9 (s, 1H), 7,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 3,66 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,33 (s, 3H).
 LCMS m/z [M + H]⁺ C₁₁H₁₃NO₄S requiere: 254,06. Encontrado 254,18.

Ejemplo 11: Preparación del compuesto 197.

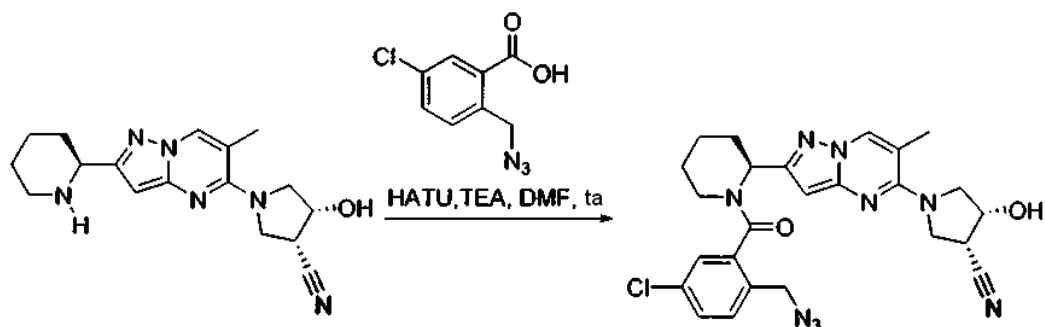
- 5 Se añadió HATU (70 mg, 0,185 mmol) a una solución del compuesto intermedio **12** (40 mg, 0,16 mmol) en 3 ml de DMF anhidra a temperatura ambiente. Después de 60 minutos de agitación, se añadió el compuesto intermedio **C1** (40 mg, 0,123 mmol) seguido inmediatamente de trietilamina (0,030 ml, 0,213 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de argón. La mezcla se vertió a continuación en 30 ml de H₂O y se extrajo tres veces con 30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de solución salina saturada, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida dejando un residuo. El producto se purificó por HPLC preparativa (15-100 % de acetonitrilo (con un 0,1 % de ácido trifluoroacético) en agua (con un 0,1 % de ácido trifluoroacético)) para producir el compuesto **197** en forma de una sal de ácido trifluoroacético, después de liofilización.
- 10 LCMS m/z [M + H]⁺ C₂₈H₃₃N₇O₄S requiere: 564,23. Encontrado 564,13.
- 15 HPLC Tr (min), % de pureza: 5,33, 99 %.

Ejemplo 12: Preparación del compuesto intermedio 13.

- 20 Etapa 1: se añadió azida sódica (158 mg, 2,43 mmol) a una solución de 2-(bromometil)-5-clorobenzoato de metilo (518 mg, 1,97 mmol) en 3 ml de DMF a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se inactivó con 25 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 40 ml) y 50 ml de solución salina saturada. Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida para producir 2-(azidometil)-5-clorobenzoato de metilo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 25 Etapa 2: se añadió monohidrato de hidróxido de litio (794 mg, 18,9 mmol) a una solución de 2-(azidometil)-5-clorobenzoato de metilo (426 mg, 1,88 mmol), de la etapa previa, en 27 ml de THF: metanol: agua 1:1:1 a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se inactivó con 20 ml de HCl_(ac.) 2 N, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida para producir compuesto intermedio **13**.
- 30 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz): 7,88 (m, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 4,78 (s, 2H).

35

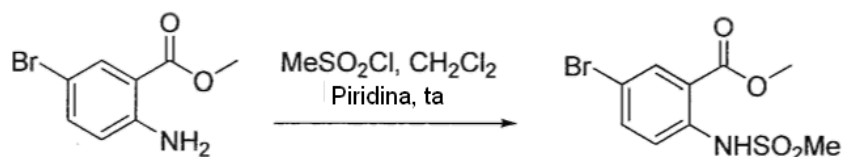
Ejemplo 13: Preparación del compuesto 198.



- 5 Siguiendo el procedimiento para la síntesis del compuesto **197**, comenzando con el compuesto intermedio **13** (36,2 mg, 0,171 mmol) y el compuesto intermedio **C1** (40 mg, 0,123 mmol), se sintetizó el compuesto **198** en forma de una sal de ácido trifluoroacético después de liofilización.
 LCMS m/z $[M + H]^+$ $C_{25}H_{26}ClN_9O_2$ requiere: 520,19. Encontrado 520,03.
 HPLC Tr (min), % de pureza: 6,34, 97 %.

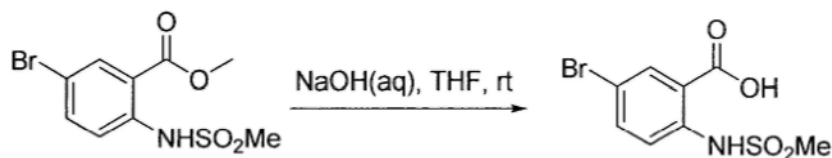
10

Ejemplo 14: Preparación del compuesto intermedio 14.



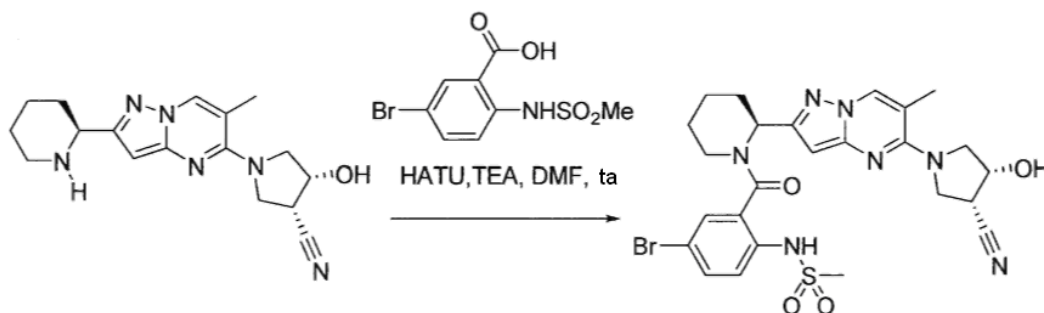
- 15 A una solución de 2-amino-5-bromobenzoato de metilo (7,38 g, 32,0 mmol) y piridina (6,3 ml, 81,5 mmol) en 100 ml de CH_2Cl_2 anhidro, se añadió lentamente cloruro de metanosulfonylo (6,5 ml, 79,9 mmol). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se inactivó con 100 ml de $HCl_{(ac.)}$ 1 N. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 120 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron 200 ml de solución salina saturada. Las fases orgánicas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto intermedio **14**. La cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-30 % de acetato de etilo en Hexanos), produjo el compuesto intermedio **14**.
 RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 10,4 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,05 (s, 3H). LCMS m/z $[M + H]^+$ $C_9H_{10}BrNO_4S$ requiere: 307,95. Encontrado 308,06.

25 **Ejemplo 15:** Preparación del compuesto intermedio 15.



- 30 Una solución 2,65 M de NaOH en agua (2,65 ml, 7,02 mmol) se añadió a una solución del compuesto intermedio **14** en 9 ml de THF con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se acidificó a continuación con 10 ml de HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 30 ml de solución salina saturada, se separaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron a presión reducida para producir compuesto intermedio **15**. RMN 1H ($DMSO$, 300 MHz): δ 10,6 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 3,18 (s, 3H).
 35 LCMS m/z $[M + H]^+$ $C_8H_8BrNO_4S$ requiere: 291,94. Encontrado 291,90.

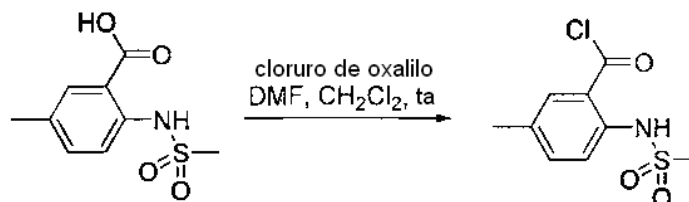
Ejemplo 16: Preparación del compuesto 199.



- 5 Siguiendo el procedimiento para la síntesis del compuesto **197**, comenzando con el compuesto intermedio **15** (47 mg, 0,160 mmol) y el compuesto intermedio **C1** (40 mg, 0,123 mmol), se sintetizó el compuesto **199** en forma de una sal de ácido trifluoroacético, después de liofilización.
 LCMS m/z [M + H]⁺ C₂₅H₂₈BrN₇O₄S requiere: 602,11. Encontrado 602,78.
 HPLC Tr (min), % de pureza: 6,52, 80 %.

10

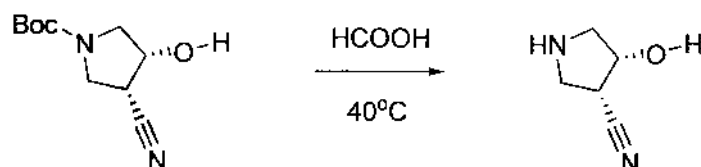
Ejemplo 17: Preparación del compuesto intermedio 16.



- 15 Se añadió lentamente DMF (0,070 ml, 0,908 mmol) a una suspensión de ácido 5-metil-2-(metilsulfonamido)benzoico (1,01 g, 4,59 mmol) y cloruro de oxalilo (1,6 ml, 18,3 mmol) en 11 ml de diclorometano anhidro. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se concentró y se secó al vacío para producir el compuesto intermedio **16** que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,2 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

20

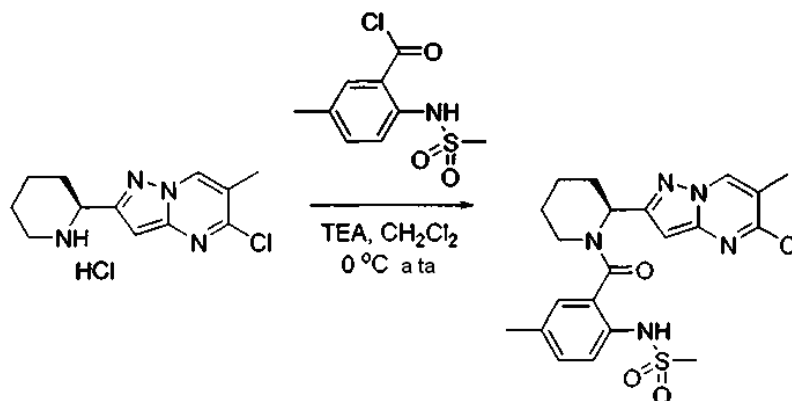
Ejemplo 18: Preparación del compuesto intermedio 17.



- 25 Se añadió la BOC pirrolidina intermedia **10a** (1 g, 4,7 mmol) a HCOOH (5 ml) y se calentó a 40 °C durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió IPA calentada previamente (100 °C) para disolver el residuo, que formó un precipitado de color blanco después de que se enfriara la solución de IPA. El producto se filtró y se lavó con IPA para dar el compuesto intermedio **17** que se usó sin purificación adicional en reacciones posteriores.

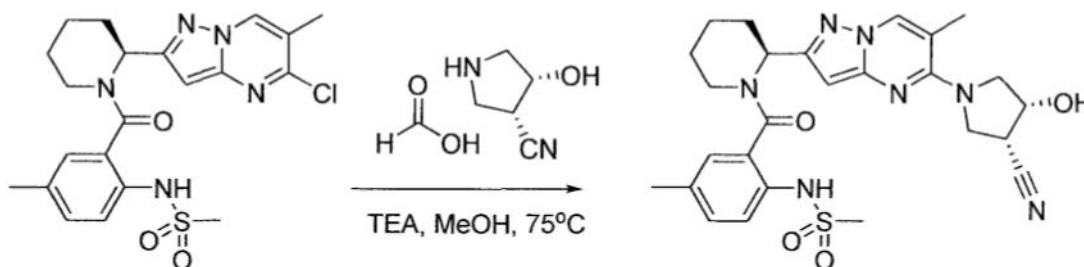
30

Ejemplo 19: Preparación del compuesto intermedio 18.



- 5 Se añadió lentamente trietilamina (0,58 ml, 4,16 mmol) a una mezcla del compuesto intermedio **17** (479 mg, 2,01 mmol) y el compuesto intermedio **5** (573 mg, 2,00 mmol) en 10 ml de diclorometano en atmósfera de argón a 0 °C. Después de 3 horas, LC/MS indicó la conversión completa en el producto deseado. La mezcla de reacción se concentró y se secó al vacío para producir el compuesto intermedio **18** que se usó en las siguientes etapas sin purificación adicional.
- 10 LCMS m/z $[M + H]^+$ $C_{21}H_{24}ClN_5O_3S$ requiere: 462,13. Encontrado 462,32.

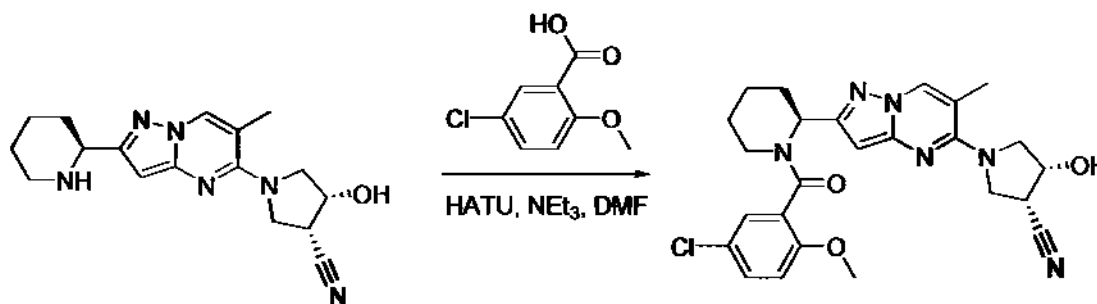
Ejemplo 20: Preparación del compuesto 200.



- 15 Se añadió trietilamina (0,100 ml, 0,717 mmol) a una mezcla del compuesto intermedio **18** (102 mg, 0,221 mmol) y el compuesto intermedio **17** (50 mg, 0,316 mmol) en 3 ml de metanol a temperatura ambiente. Después de calentar a 75 °C durante una noche, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo remanente se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10-75 % de acetato de etilo en hexanos) para producir el compuesto **200**.
- 20 LCMS m/z $[M + H]^+$ $C_{26}H_{31}N_7O_4S$ requiere: 538,22. Encontrado 538,01.
HPLC Tr (min), % de pureza: 6,10, 97 %.

Ejemplo 21: Preparación del compuesto 201.

25

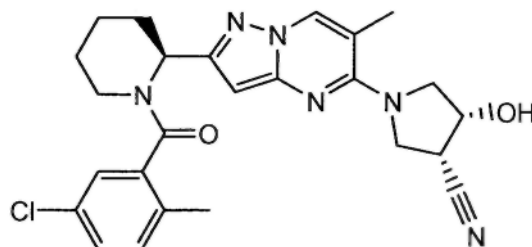


Se disolvieron ácido 2-metoxi-5-clorobenzoico (29 mg, 0,17 mmol) y HATU (76 mg, 0,2 mmol) en DMF (2 ml). La

mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A la solución anterior se añadieron el compuesto intermedio **C1** (35 mg, 0,1 mmol) y NEt_3 (55 μl). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se interrumpió con solución salina saturada (10 ml) y a continuación se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada dos veces (10 ml) y a continuación se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (0-100 % de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) para proporcionar el compuesto **201**.

LCMS (m/z) 495,17 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
PM 493,97.

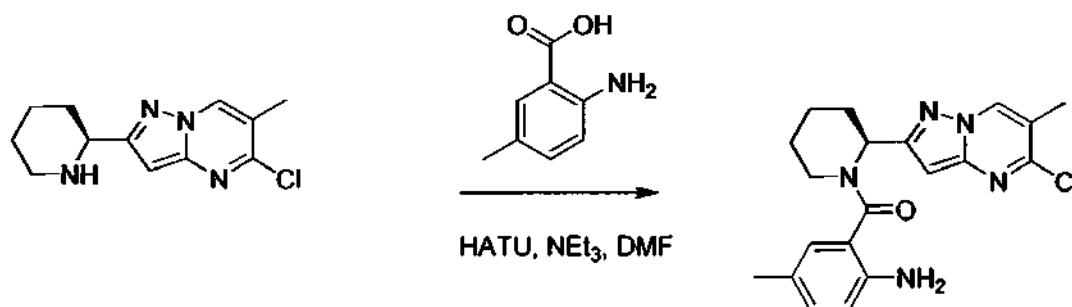
Ejemplo 22: Preparación del compuesto 202.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 201 partiendo del compuesto intermedio **C1** y ácido 2-metil-5-clorobenzoico.

LCMS (m/z) 479,20 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
PM 477,97.

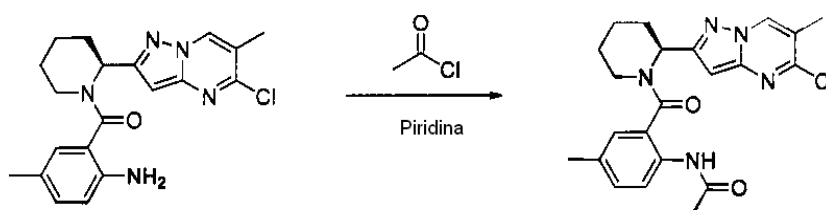
Ejemplo 23: Preparación del compuesto intermedio 19.



Se disolvieron ácido 2-amino-5-metilbenzoico (316 mg, 2,09 mmol), HATU (992 mg, 2,61 mmol) en DMF anhidra (2 ml). Después de activación durante 1 hora, se añadieron el compuesto intermedio **5** (500 mg, 1,74 mmol) y trietilamina (0,7 ml) a la solución anterior. La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto intermedio **19**.

LCMS m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}$ requiere: 384,15. Encontrado 383,99.
HPLC Tr (min), % de pureza: 2,00, 98 %.

Ejemplo 24: Preparación del compuesto intermedio 20.



Se disolvió el compuesto intermedio **19** (320 mg, 0,84 mmol) en piridina (2 ml). A continuación se añadió cloruro de acetilo (78 mg, 1,0 mmol) a la solución anterior. La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 30 min.

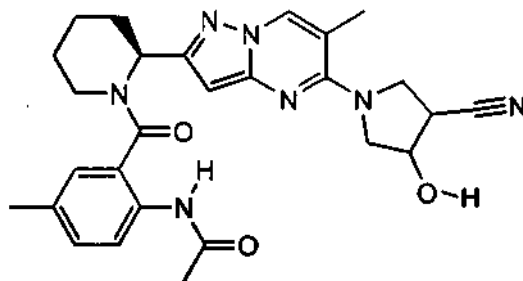
Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto intermedio **20**.

LCMS m/z $[M + H]^+$ $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$ requiere: 426,16. Encontrado 425,89.

HPLC Tr (min), % de pureza: 2,40, 98 %.

5

Ejemplo 25: Preparación del compuesto 203.



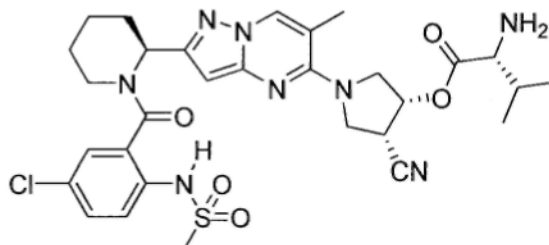
10 El compuesto del título se preparó con un 25 % de rendimiento de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **201** partiendo del compuesto intermedio **20** y la mezcla de cis y trans de 3-ciano-4-hidroxipirrolidina. El compuesto **203** se obtuvo en forma de una mezcla de los 4 isómeros en la pirrolidina.

LCMS (m/z) 501,87 $[M + H]^+$.

PM 500,58.

15

Ejemplo 26: Preparación del compuesto 204.



20 Se disolvió el compuesto intermedio **D1** (Ejemplo 7) (0,100 g) en DMF (2 ml) y se añadieron Boc-L-valina (0,075 g), DMAP (0,02 g) y HATU (0,096 g) con agitación a temperatura ambiente. Después de 5 h, la solución se diluyó con MeCN (2 ml) y agua (4 ml) y se purificó por HPLC preparativa para producir el correspondiente éster. El éster se disolvió en dioxano (2 ml) y se añadió HCl (4 M en dioxano, 2 ml) con agitación. Después de 2 h, las sustancias volátiles se retiraron a temperatura ambiente y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto **204**.

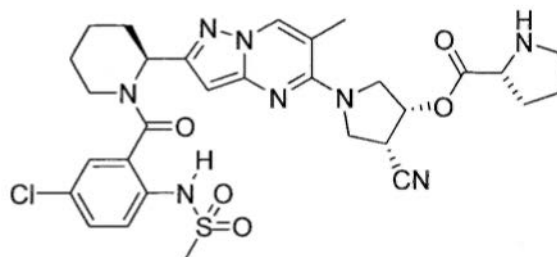
LCMS (m/z) 657,23, Tr = 1,64 min.

PM 657,18.

25

Ejemplo 27: Preparación del compuesto 205.

30

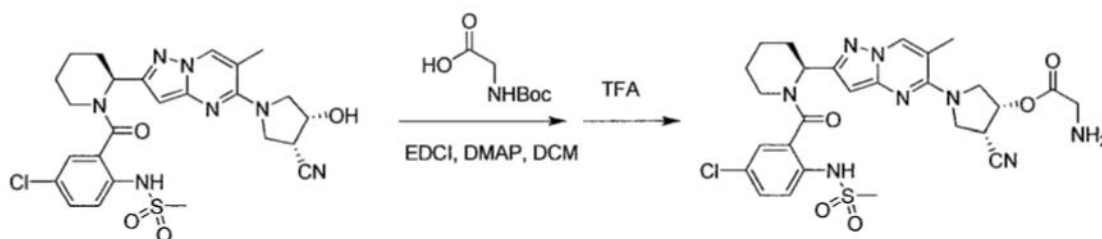


El compuesto del título se preparó de una forma análoga a como se ha descrito anteriormente para el compuesto **204** utilizando prolina para proporcionar el producto compuesto **205**.

LCMS (m/z) 655,21, Tr = 1,58 min.

PM CALC. 655,17.

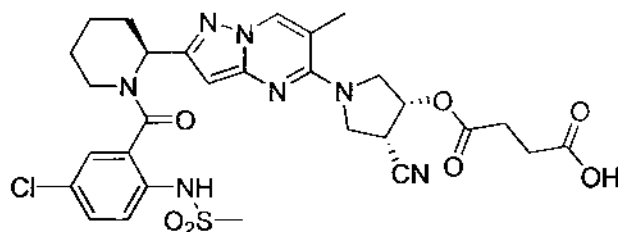
35

Ejemplo 28: Preparación del compuesto 206.

- 5 Se disolvió el compuesto intermedio **D1** (Ejemplo 7) (200 mg, 0,36 mmol) en DCM (2 ml), y a la solución anterior se añadieron Boc-glicina (90 mg, 0,6 mmol) y EDCI (111 mg, 0,58 mmol) seguido de DMAP (23 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción anterior se añadió TFA (0,1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa (columna Gemini C18, 100 30 mm, 5 micrómetros) usando un gradiente de agua/acetonitrilo 0-100 para proporcionar el compuesto del título **206**.
 10 LCMS (m/z) 615,24 [M + H], Tr = 2,67 min.
 PM CALC. 615,22.

Ejemplo 29: Preparación del compuesto 207.

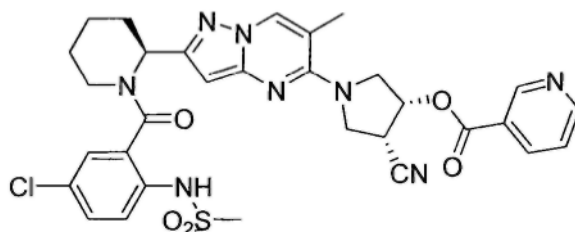
15



- En un matraz purgado con argón secado al horno se pusieron el compuesto intermedio **D1** (Ejemplo 7) (140 mg, 0,25 mmol), anhídrido succínico (55 mg, 0,55 mmol) y una cantidad catalítica (1 mg) de 4-dimetilaminopiridina. El matraz se cerró herméticamente con un septo y se purgó nuevamente con argón tres veces. Se añadió tetrahidrofurano seco (20 ml) a la mezcla de reacción mediante una jeringa, seguido de diisopropilamina (72 mg, 0,56 mmol). Esta mezcla de reacción se calentó durante 14 horas a 70 °C para conseguir la conversión completa. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y esta solución se lavó dos veces con solución al 10 % de ácido cítrico (30 ml) y solución salina saturada (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano/metanol (de 10/0 a 9/1) para proporcionar el compuesto del título **207**.
 20 TLC f_R = 0,49 (10 % de metanol en diclorometano, gel de sílice).
 LCMS (m/z) 658,2 (100 %) y 660,2 (44 %) [M + H]⁺; 655,8 (100 %) y 657,9 (40 %) [M - H]⁺, Tr = 3,96 min, pureza >99 %.
 25 Para C₂₉H₃₂ClN₇O₇S Calc. PM 657,2 (100 %) y 659,2 (37 %).
 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 9,19 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,04 (m, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,66 (m, 3H), 2,29 (m, 3H), 2,00-1,22 (m, 6H).

Ejemplo 30: Preparación del compuesto 208.

35



En un matraz purgado con argón secado al horno se pusieron el compuesto intermedio **D1** (Ejemplo 7) (56 mg,

0,1 mmol), niacina (19 mg, 0,15 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (18 mg, 0,15 mmol). El matraz se cerró herméticamente con un septo y se purgó nuevamente con argón tres veces. Se añadió diclorometano seco (20 ml) a la mezcla de reacción mediante una jeringa, seguido de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (67 mg, 0,3 mmol). Esta mezcla de reacción se purgó nuevamente con argón tres veces y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos para conseguir la conversión completa. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y esta solución se lavó dos veces con solución al 5 % de ácido cítrico (30 ml), solución saturada de NaHCO₃ (30 ml), agua (30 ml) y solución salina saturada (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano/metanol (de 10/0 a 95/5) para proporcionar el compuesto del título.

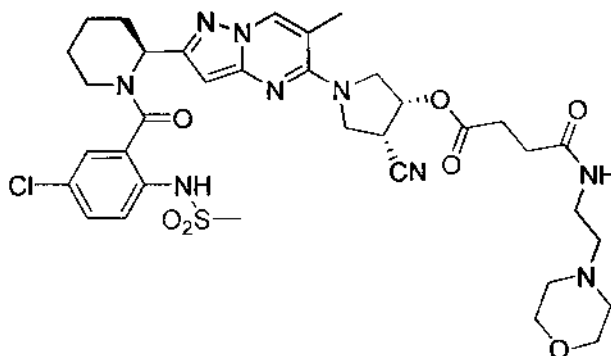
TLC $f_R = 0,78$ (5 % de metanol en diclorometano, gel de sílice).

LCMS (m/z) 663,3 (100 %) y 665,2 (43 %) [M + H]⁺; 661,2 (100 %) y 663,2 (38 %) [M - H]⁺, Tr = 4,19 min, pureza >99 %.

Para C₃₁H₃₁N₈O₅S PM Calc. 662,2 (100 %) y 664,2 (38 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 9,21 (s, 1H), 8,77 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 7,9$ Hz, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,14 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,73 (m, 1H), 4,16 (m, 4H), 3,88 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,00 (s, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,60-1,22 (m, 6H).

Ejemplo 31: Preparación del compuesto 209.



En un matraz purgado con argón secado al horno se pusieron el compuesto **207** (123 mg, 0,19 mmol) y 2-morfolinoetanamina (27 mg, 0,21 mmol). El matraz se cerró herméticamente con un septo y se purgó nuevamente con argón tres veces. El matraz de reacción se puso en un baño de hielo. Se añadieron 6 ml de acetonitrilo seco a la mezcla de reacción mediante una jeringa, seguido de diisopropiletanamina (97 mg, 0,75 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (107 mg, 0,28 mmol). Esta mezcla de reacción se purgó nuevamente con argón tres veces, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos para conseguir la conversión completa. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gel de sílice neutralizado con trietilamina) usando un gradiente de diclorometano/metanol (de 10/0 a 9/1) para proporcionar el compuesto del título **209**.

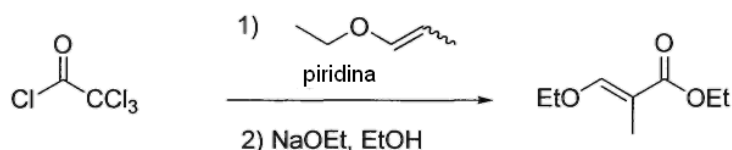
TLC $f_R = 0,57$ (10 % de metanol en diclorometano, gel de sílice).

LCMS (m/z) 770,3 (100 %) y 772,2 (51 %) [M + H]⁺; 768,2 (100 %) y 770,1 (43 %) [M - H]⁺, Tr = 2,95 min, pureza >99 %.

Para C₃₅H₄₄N₉O₇S PM Calc. 769,3 (100 %) 771,3 (37 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 9,23 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,14 (m, 1H), 6,00 (s, 2H), 5,51 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,64 (m, 6H), 3,26 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,38 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,94-1,22 (m, 4H).

Ejemplo 32. Preparación del compuesto intermedio 32.



Una solución de 1-etoxi-propeno (5,1 ml, 46 mmol) en piridina (3,4 ml) se añadió lentamente mediante un embudo de adición (~1 gota/s) a cloruro de tricloroacetilo puro (4,7 ml, 42 mmol) a -10 °C en una atmósfera de argón. A continuación, la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a 23 °C. Después de 20 h, la mezcla de reacción se

diluyó con diclorometano (50 ml) y la mezcla resultante se lavó con HCl 0,01 N (3 x 50 ml) y solución salina saturada (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. Al residuo en bruto se añadió lentamente etóxido sódico (21 % en peso en etanol, 7,1 g, 44 mmol) mediante una jeringa. Después de 30 min, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (500 ml) y agua (500 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (500 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron para proporcionar compuesto intermedio **32**.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 7,28 (s ap, 1H), 4,09 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,96 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,20 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

10 Actividad antiviral

Otra realización se refiere a compuestos para su uso en métodos de inhibición de infecciones virales, que comprenden la etapa de tratar una muestra o un sujeto que se sospecha con necesidad de tal inhibición con una composición de la invención.

Las muestras que se sospecha que contienen un virus incluyen materiales naturales y artificiales tales como organismos vivos; cultivos de tejido o células; muestras biológicas tales como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, fluido cerebroespinal, lágrimas, esputo, saliva, muestras de tejido, y similares); muestras de laboratorio; muestras de alimentos, agua, o aire; muestras de bioproductos tales como extractos celulares, particularmente células recombinantes que sintetizan una glicoproteína deseada; y similares. Por lo general, se sospechará que la muestra contiene un organismo que induce una infección viral, frecuentemente un organismo patógeno tal como un virus tumoral. Las muestras pueden estar contenidas en un medio que incluye agua y mezclas de disolvente orgánico/agua. Las muestras incluyen organismos vivos tales como seres humanos, y materiales artificiales tales como cultivos celulares.

Si se desea, se puede observar la actividad antiviral de un compuesto descrito en el presente documento después de la aplicación de la composición mediante cualquier método incluyendo métodos directos e indirectos de detección de tal actividad. También se contemplan métodos de determinación cuantitativos, cualitativos, y semicuantitativos. Por lo general, se aplica uno de los métodos de análisis sistemático descrito anteriormente aunque, sin embargo, también es aplicable cualquier otro método tal como observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo.

La actividad antiviral de un compuesto descrito en el presente documento se puede medir usando protocolos de análisis sistemático convencionales que son conocidos. Por ejemplo, la actividad antiviral de un compuesto se puede medir usando los siguientes protocolos generales.

Ensayos de actividad antiviral y citotoxicidad de virus respiratorio sincitial (VRS)

Actividad anti-VRS

La actividad antiviral frente al VRS se determinó usando un ensayo de citoprotección *in vitro* en células Hep2. En este ensayo, los compuestos que inhiben la replicación exhiben efecto citoprotector frente a la eliminación celular inducida por virus se cuantificaron usando un reactivo de viabilidad celular. El método usado fue similar a métodos descritos anteriormente en la bibliografía publicada (Chapman *et al.*, *Antimicrob Agents Chemother.* 2007, 51(9):3346-53).

Se obtuvieron las células Hep2 en ATCC (Manassas, VI) y se mantuvieron en medio MEM complementado con un 10 % de suero bovino fetal y penicilina/estreptomina. Las células se pasaron dos veces una semana y se mantuvieron en un estadio subconfluyente. La solución de trabajo comercial de la cepa A2 de VRS (Advanced Biotechnologies, Columbia, MD) se valoró antes de someter a ensayo el compuesto para determinar la dilución apropiada de la solución de trabajo de virus que generaba el efecto citopático deseable en células Hep2.

Para los ensayos antivirales, se sembraron células Hep2 en placas de 96 pocillos 24 horas antes del ensayo con una densidad de 3000 células/pocillos. En una placa de 96 pocillos separada, los compuestos que se iban a someter a ensayo se diluyeron en serie en medio de cultivo celular. Se prepararon ocho concentraciones en una dilución seriada tres veces para cada compuesto de ensayo y se transfirieron 100 µl/pocillo de cada dilución por duplicado a las placas con células Hep2 sembradas. Posteriormente, se preparó la dilución apropiada de la solución de trabajo de virus determinada previamente por valoración en medio de cultivo celular y se añadieron 100 µl/pocillo a las placas de ensayo que contenían células y compuestos en dilución seriada. Cada placa incluía tres pocillos de células sin tratar infectadas y tres pocillos de células sin infectar que sirvieron como control de inhibición de un 0 % y un 100 % de virus, respectivamente. Después de la infección con VRS, las placas de ensayo se incubaron durante 4 días en una incubadora de cultivo tisular. Después de la incubación, se determinó el efecto citopático inducido por VRS usando un reactivo Cell TiterGlo (Promega, Madison, WI) seguido de una medida de luminiscencia. Se calculó el porcentaje de inhibición para cada concentración sometida a ensayo con respecto a los controles de un 0 % y un 100 % de inhibición y se determinó el valor de CE₅₀ para cada compuesto mediante regresión no lineal como la concentración que inhibía el efecto citopático inducido por VRS en un 50 %. Se usó ribavirina (adquirida en Sigma,

St. Louis, MO) como control positivo para la actividad antiviral.

Los compuestos también se sometieron a ensayo para la actividad antiviral frente a VRS en células Hep2 usando un formato de 384 pocillos. Los compuestos se diluyeron en DMSO usando una dilución seriada de 10 etapas en incrementos de 3 veces a través de la automatización en 4 duplicados adyacentes cada uno. Se sometieron a ensayo ocho compuestos por placa de dilución. A continuación se marcaron 0,4 µl de compuestos diluidos a través de Biomek en placas de 384 pocillos (Nunc 142761 o 164730 con tapa 264616) que contenían 20 µl de medios (Mediatech Inc. MEM complementado con glutamina, 10 % de FBS y Pen/Strep). Se usaron DMSO y un compuesto de control positivo adecuado, tal como GS-329467 80 µM o 427346 10 µM para los controles de eliminación celular de un 100 % y un 0 %, respectivamente.

Las células Hep2 ($1,0 \times 10^5$ células/ml) se prepararon como se ha indicado anteriormente por lotes en al menos 40 ml de exceso del número de placas de muestra (mezcla de células de 8 ml por placa) y se infectaron con la cepa A2 de VRS suministrada por el vendedor (ABI) para llegar a una MOI de 1:1000 (virus: n.º de células) o 1:3000 (vol de virus: vol de células). Inmediatamente después de la adición del virus, la suspensión de células Hep2 infectada con VRS se añadió a cada placa de 384 pocillos marcada a 20 µl por pocillo usando un dispensador uFlow, dando un volumen final de 40 µl/pocillo, cada uno con 2000 células infectadas. Las placas se incubaron a continuación durante 5 días a 37 °C y un 5 % de CO₂. Después de la incubación, las placas se equilibraron a temperatura ambiente en una campana de bioseguridad durante 1,5 h y se añadieron 40 µl de reactivo de viabilidad Cell-Titer Glo (Promega) a cada pocillo a través de uFlow. Después de una incubación de 10-20 minutos, las placas se leyeron usando un lector de placas EnVision o Victor Luminescence (Perkin-Elmer). A continuación los datos se transfirieron y se analizaron en el portal Bioinformatics bajo los protocolos RSV Cell Infectivity y *8-plate EC50-Hep2-384* o *8-plate EC50-Hep2-Envision*.

Se analizaron los datos de puntos múltiples generados en el ensayo usando Pipeline Pilot (Accelrys, Inc., Versión 7.0) para generar una curva de respuesta a dosis basada en ajuste de mínimos cuadrados a una curva de 4 parámetros. La fórmula generada para la curva se usó a continuación para calcular el % de inhibición a una concentración dada. El % de inhibición informado en la tabla se ajustó a continuación basándose en la normalización de los valores inferior y superior de % de inhibición de la curva a un 0 % y un 100 %, respectivamente.

Las actividades representativas para los compuestos de la invención frente a los efectos citopáticos inducidos por VRS se muestran en la siguiente Tabla.

| Fórmula del compuesto | Porcentaje de inhibición a 0,5 µM |
|-----------------------|-----------------------------------|
| 1 | 100 |
| 2 | 100 |
| 3 | 100 |
| 4 | 100 |
| 5 | 100 |
| 6 | 100 |
| 7 | 100 |
| 8 | 90 |
| 9 | 99 |
| 10 | 95 |
| 11 | 92 |
| 12 | 89 |
| 13 | 82 |
| 14 | 81 |
| 15 | 82 |
| 16 | 71 |
| 17 | 70 |
| 18 | 70 |

ES 2 647 486 T3

| | |
|----|-----|
| 19 | 70 |
| 20 | 63 |
| 21 | 58 |
| 22 | 55 |
| 23 | 48 |
| 24 | 30 |
| 25 | 100 |
| 26 | 84 |
| 27 | 100 |
| 28 | 100 |
| 29 | 71 |
| 30 | 100 |
| 31 | 100 |
| 32 | 79 |
| 33 | 99 |
| 34 | 13 |
| 35 | 100 |
| 36 | 98 |
| 37 | 100 |
| 38 | 100 |
| 39 | 100 |
| 40 | 95 |
| 41 | 4 |
| 42 | 9 |
| 43 | 88 |
| 44 | 100 |
| 45 | 45 |
| 46 | 100 |
| 47 | 90 |
| 48 | 100 |
| 49 | 99 |
| 50 | 15 |
| 51 | 100 |
| 52 | 71 |
| 53 | 25 |
| 54 | 100 |
| 55 | 5 |
| 56 | 84 |
| 57 | 13 |
| 58 | 61 |

ES 2 647 486 T3

| | |
|----|-----|
| 59 | 52 |
| 60 | 100 |
| 61 | 100 |
| 62 | 11 |
| 63 | 100 |
| 64 | 100 |
| 65 | 97 |
| 66 | 95 |
| 67 | 21 |
| 68 | 37 |
| 69 | 100 |
| 70 | 56 |
| 71 | 98 |
| 72 | 100 |
| 73 | 99 |
| 74 | 100 |
| 75 | 100 |
| 76 | 99 |
| 77 | 100 |
| 78 | 100 |
| 79 | 100 |
| 80 | 14 |
| 81 | 96 |
| 82 | 100 |
| 83 | 99 |
| 84 | 100 |
| 85 | 100 |
| 86 | 80 |
| 87 | 100 |
| 88 | 100 |
| 89 | 100 |
| 90 | 100 |
| 91 | 100 |
| 92 | 100 |
| 93 | 44 |
| 94 | 88 |
| 95 | 21 |
| 96 | 65 |
| 97 | 100 |
| 98 | 97 |

ES 2 647 486 T3

| | |
|-----|------|
| 99 | 100 |
| 100 | 100 |
| 101 | 16 |
| 102 | 16 |
| 103 | 100 |
| 104 | 56 |
| 105 | 31 |
| 106 | 100 |
| 107 | 100 |
| 108 | 99 |
| 109 | 100 |
| 110 | 36 |
| 111 | n.d. |
| 112 | 100 |
| 113 | 100 |
| 114 | 100 |
| 115 | 98 |
| 116 | 100 |
| 117 | 46 |
| 118 | 99 |
| 119 | n.d. |
| 120 | 100 |
| 121 | 92 |
| 122 | 100 |
| 123 | 98 |
| 124 | 100 |
| 125 | n.d. |
| 126 | 82 |
| 127 | n.d. |
| 128 | n.d. |
| 129 | 87 |
| 130 | 100 |
| 131 | 96 |
| 132 | 97 |
| 133 | 56 |
| 134 | 35 |
| 135 | 100 |
| 136 | 83 |
| 137 | n.d. |
| 138 | 65 |

ES 2 647 486 T3

| | |
|-----|------|
| 139 | 100 |
| 140 | 100 |
| 141 | n.d. |
| 142 | 100 |
| 143 | 100 |
| 144 | 80 |
| 145 | 60 |
| 146 | 100 |
| 147 | n.d. |
| 148 | 77 |
| 149 | 100 |
| 150 | 99 |
| 151 | 100 |
| 152 | 100 |
| 153 | 100 |
| 154 | 90 |
| 155 | 100 |
| 156 | 100 |
| 157 | 98 |
| 158 | n.d. |
| 159 | 91 |
| 160 | 71 |
| 161 | 61 |
| 162 | 100 |
| 163 | 100 |
| 164 | n.d. |
| 165 | 92 |
| 166 | 100 |
| 167 | 100 |
| 168 | 44 |
| 169 | 100 |
| 170 | 100 |
| 171 | 100 |
| 172 | 100 |
| 173 | 98 |
| 174 | 58 |
| 175 | 91 |
| 176 | 97 |
| 177 | 99 |
| 178 | 100 |

| | |
|-----------------------|------|
| 179 | 93 |
| 180 | 94 |
| 181 | 83 |
| 182 | 93 |
| 183 | 100 |
| 184 | 100 |
| 185 | 100 |
| 186 | 100 |
| 187 | 100 |
| 188 | 100 |
| 189 | 89 |
| 190 | 100 |
| 191 | n.d. |
| 192 | 100 |
| 193 | n.d. |
| 194 | n.d. |
| 195 | n.d. |
| 196 | 96 |
| 197 | 100 |
| 198 | 100 |
| 199 | 100 |
| 200 | 100 |
| 201 | 100 |
| 202 | 100 |
| 203 | 100 |
| 204 | 100 |
| 205 | 100 |
| 206 | 100 |
| 207 | 100 |
| 208 | 100 |
| 209 | 100 |
| (n.d. no determinado) | |

Citotoxicidad

- 5 La citotoxicidad de los compuestos sometidos a ensayo se determinó en células Hep2 sin infectar en paralelo con la actividad antiviral usando el reactivo de viabilidad celular de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para otros tipos de células (Cihlar *et al.*, *Antimicrob Agents Chemother.* 2008,52(2):655-65.). El mismo protocolo que para la determinación de la actividad antiviral se usó para la medición de la citotoxicidad de los compuestos excepto en que las células no se infectaron con VRS. En su lugar, se añadió medio de cultivo celular reciente (100 µl/pocillo) sin el virus a las placas sometidas a ensayo con células y compuestos prediluidos. A continuación se incubaron las células durante 4 días seguido de un ensayo de viabilidad celular usando reactivo CellTiter Glo y una lectura de luminiscencia. Se usaron células sin tratar y células tratadas con 50 µg/ml de puomicina (Sigma, St. Louis, MO) como control de viabilidad celular de un 100 % y un 0 %, respectivamente. El porcentaje de viabilidad celular se calculó para cada concentración de compuesto sometido a ensayo con respecto a los controles de un 0 % y un 100 % y se determinó el valor de CC₅₀ mediante regresión no lineal como la concentración de compuesto que
- 10

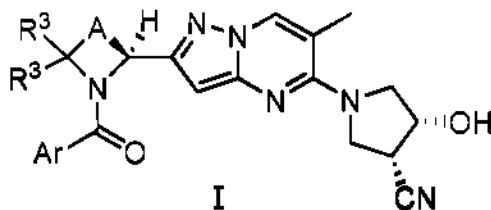
reduce la viabilidad celular en un 50 %.

5 Para someter a ensayo la citotoxicidad de los compuestos en células Hep2 usando un formato de 384 pocillos, los compuestos se diluyeron en DMSO usando una dilución seriada de 10 etapas en incrementos de 3 veces a través de automatización en 4 duplicados adyacentes cada uno. Se sometieron a ensayo ocho compuestos por placa de dilución. A continuación se marcaron 0,4 µl de compuestos diluidos a través de Biomek en placas de 384 pocillos (Nunc 142761 o 164730 con tapa 264616) que contenían 20 µl de medios (Mediatech Inc. MEM complementado con glutamina, 10 % de FBS y Pen/Strep). Se usaron 50 µg/ml de puomicina y DMSO para los controles de citotoxicidad de un 100 % y un 0 %, respectivamente.

10 Se añadieron células Hep2 ($1,0 \times 10^5$ células/ml) a cada placa marcada a 20 µl por pocillo para dar un total de 2000 células/pocillo y un volumen final de 40 µl/pocillo. Habitualmente, las células se diluyeron previamente en lotes hasta $1,0 \times 10^5$ células/ml en exceso del número de placas de muestra y se añadieron a 20 µl por pocillo a cada placa de ensayo usando un dispensador uFlow. A continuación, las placas se incubaron durante 4 días a 37 °C y un 5 % de CO₂. Después de la incubación, las placas se equilibraron a temperatura ambiente en una campana de bioseguridad durante 1,5 h y se añadieron 40 µl de reactivo de viabilidad Cell-Titer Glo (Promega) a cada pocillo a través de uFlow. Después de una incubación de 10-20 minutos, las placas se leyeron usando un lector de placas EnVision o Victor Luminescence (Perkin-Elmer). A continuación los datos se transfirieron y se analizaron en el portal Bioinformatics (Pipeline Pilot) en el ensayo de Citotoxicidad usando los protocolos *8-plate CC50-Hep2* o *8-plate CC50-Hep2*. También se sometieron a ensayo en este ensayo de citotoxicidad los compuestos sometidos a ensayo para la actividad anti-VRS.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



5

o una sal o éster del mismo;
en la que:

10 A es $-(C(R^4)_2)_n-$ en la que uno cualquiera $C(R^4)_2$ de dicho $-(C(R^4)_2)_n-$ puede estar opcionalmente reemplazado con $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, NH o NR^a ;
n es 3, 4, 5 o 6;
cada p es 1 o 2;

15 Ar es un grupo heterociclilo C_2-C_{20} o un grupo arilo C_6-C_{20} , en la que el grupo heterociclilo C_2-C_{20} o el grupo arilo C_6-C_{20} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 R^6 ;
cada R^3 , R^4 o R^6 es independientemente H, oxo, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}(O)NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN , NO_2 , SR^{11} , $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), arilo C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , cicloalquilo (C_3-C_7) o carbocicliclilalquilo (C_4-C_8);

20 o dos R^4 en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar opcionalmente un doble enlace entre los dos carbonos a los que están unidos o pueden formar un anillo de cicloalquilo (C_3-C_7) en el que un átomo de carbono de dicho anillo de cicloalquilo (C_3-C_7) puede estar opcionalmente reemplazado con $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ o $-NR^a-$;

25 o cuatro R^4 en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar opcionalmente un anillo de arilo C_6 opcionalmente sustituido;

o dos R^4 en el mismo átomo de carbono, cuando se toman juntos, pueden formar opcionalmente un anillo de cicloalquilo (C_3-C_7) en el que un átomo de carbono de dicho anillo de cicloalquilo (C_3-C_7) puede estar opcionalmente reemplazado con $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ o $-NR^a-$;

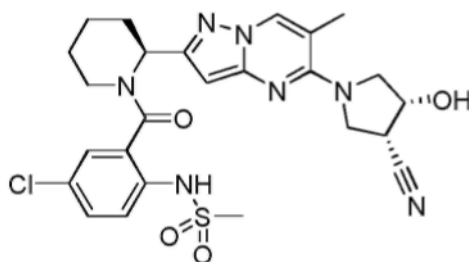
30 o dos R^6 en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman juntos, pueden formar opcionalmente un anillo de cicloalquilo (C_3-C_7) en el que un átomo de carbono de dicho anillo de cicloalquilo (C_3-C_7) puede estar opcionalmente reemplazado con $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$ o $-NR^a-$;

35 cada R^a es independientemente alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), arilo C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , cicloalquilo (C_3-C_7) o carbocicliclilalquilo (C_4-C_8) en el que cualquier alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8) de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más OH, NH_2 , CO_2H , heterociclilo C_2-C_{20} , y en el que cualquier arilalquilo (C_1-C_8), arilo C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , cicloalquilo (C_3-C_7) o carbocicliclilalquilo (C_4-C_8) de R^a está opcionalmente sustituido con uno o más OH, NH_2 , CO_2H , heterociclilo C_2-C_{20} o alquilo (C_1-C_8);

40 cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), arilo C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , cicloalquilo (C_3-C_7), carbocicliclilalquilo (C_4-C_8), $-C(=O)R^a$, $-S(O)_pR^a$ o arilalquilo (C_1-C_8); o R^{11} y R^{12} tomados junto con un nitrógeno al que están ambos unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que un átomo de carbono cualquiera de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado con $-O-$, $-S-$, $-S(O)_p-$, $-NH-$, $-NR^a-$ o $-C(O)-$; y

45 en la que cada alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), arilo C_6-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , cicloalquilo (C_3-C_7) o carbocicliclilalquilo (C_4-C_8) de cada R^6 , R^{11} o R^{12} está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halógeno, hidroxilo, NH_2 , CN , N_3 , $N(R^a)_2$, NHR^a , SH , SR^a , $S(O)_pR^a$, OR^a , alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), $-C(O)R^a$, $-C(O)H$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)N(R^a)_2$, $-C(=O)NHR^a$, $-C(=O)NH_2$, $NHS(O)_pR^a$, $NR^aS(O)_pR^a$, $NHC(O)R^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NHC(O)OR^a$, $NHC(O)OR^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NHR^a$, $NR^aC(O)N(R^a)_2$, $NR^aC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^a$, $NHC(O)N(R^a)_2$, $NHC(O)NH_2$, $=NH$, $=NOH$, $=NOR^a$, $NR^aS(O)_pNHR^a$, $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$, $NR^aS(O)_pNH_2$, $NHS(O)_pNHR^a$, $NHS(O)_pN(R^a)_2$, $NHS(O)_pNH_2$, $-OC(=O)R^a$, $-OP(O)(OH)_2$ o R^a ; en la que el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono como monociclo, de 7 a 12 átomos de carbono como biciclo, y hasta 20 átomos de carbono como policiclo;

siempre que el compuesto no sea:



2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que cada R³ es H.

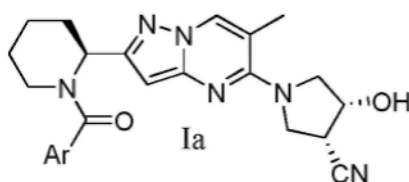
5 3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que n es 3.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que cada R⁴ es H.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en el que A es -(CH₂)₃-.

10

6. El compuesto de la reivindicación 1 en el que el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula Ia:



15 o una sal o éster del mismo.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en el que Ar es fenilo, piridilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indazolilo, 1,6-naftiridilo, 2,3-dihidroindanilo, quinolilo, indolilo, 4H-benzo[d][1,3]dioxanilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, quinoxalilo, isoquinolilo, naftilo, tiofenilo, pirazolilo, 4,5,6,7-tetrahydrobenzotiofenilo o pirazolo[3,4,b]piridinilo, en el que cualquier fenilo, piridilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indazolilo, 1,6-naftiridilo, 2,3-dihidroindanilo, quinolilo, indolilo, 4H-benzo[d][1,3]dioxanilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, quinoxalilo, isoquinolilo, naftilo, tiofenilo, pirazolilo, 4,5,6,7-tetrahydrobenzotiofenilo o pirazolo[3,4,b]piridinilo de A está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R⁶.

25

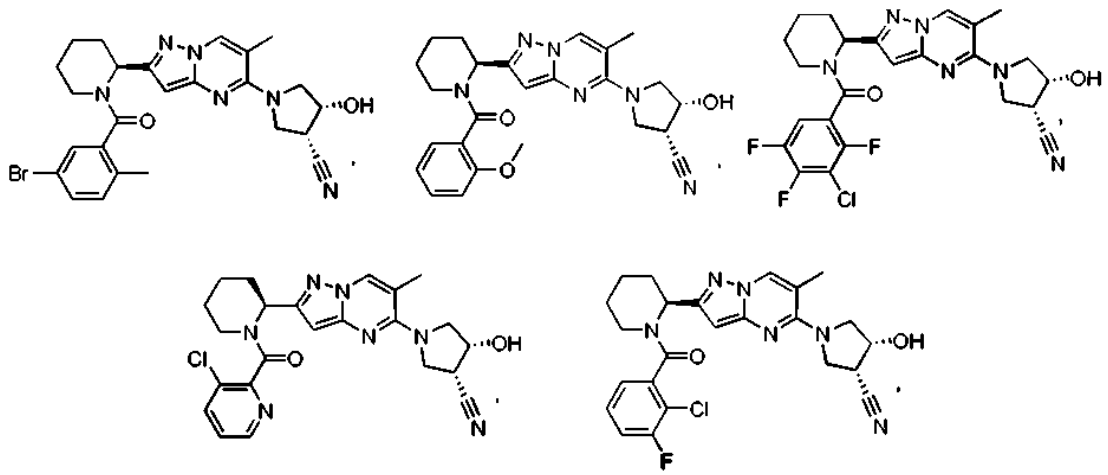
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en el que cada R⁶ es independientemente OR¹¹, CN, S(O)_pR^a, halógeno, alquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇), carbocicliclilalquilo (C₄-C₈), NR¹¹C(O)R¹¹ o NR¹¹S(O)_pR^a, en el que cualquier alquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbocicliclilalquilo (C₄-C₈) de R⁶ está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halógeno, hidroxilo, NH₂, CN, N₃, N(R^a)₂, NHR^a, SH, SR^a, S(O)_pR^a, OR^a, alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), -C(O)R^a, -C(O)H, -C(=O)OR^a, -C(=O)OH, -C(=O)N(R^a)₂, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NH₂, NHS(O)_pR^a, NR^aS(O)_pR^a, NHC(O)R^a, NR^aC(O)R^a, NHC(O)OR^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NHR^a, NR^aC(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)NH₂, NHC(O)NHR^a, NHC(O)N(R^a)₂, NHC(O)NH₂, =NH, =NOH, =NOR^a, NR^aS(O)_pNHR^a, NR^aS(O)_pN(R^a)₂, NR^aS(O)_pNH₂, NHS(O)_pNHR^a, NHS(O)_pN(R^a)₂, NHS(O)_pNH₂, -OC(=O)R^a, -OP(O)(OH)₂ o R^a.

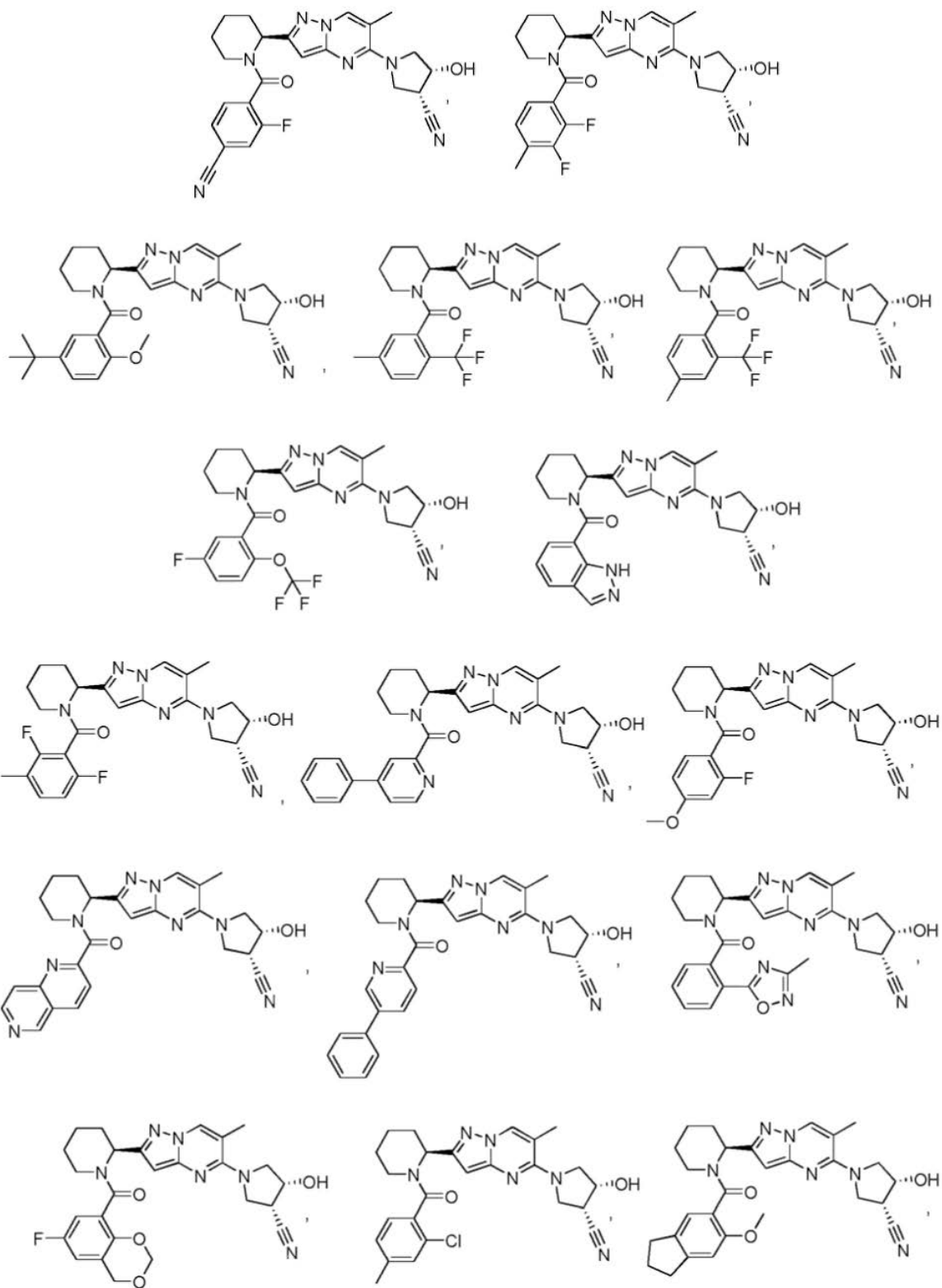
35

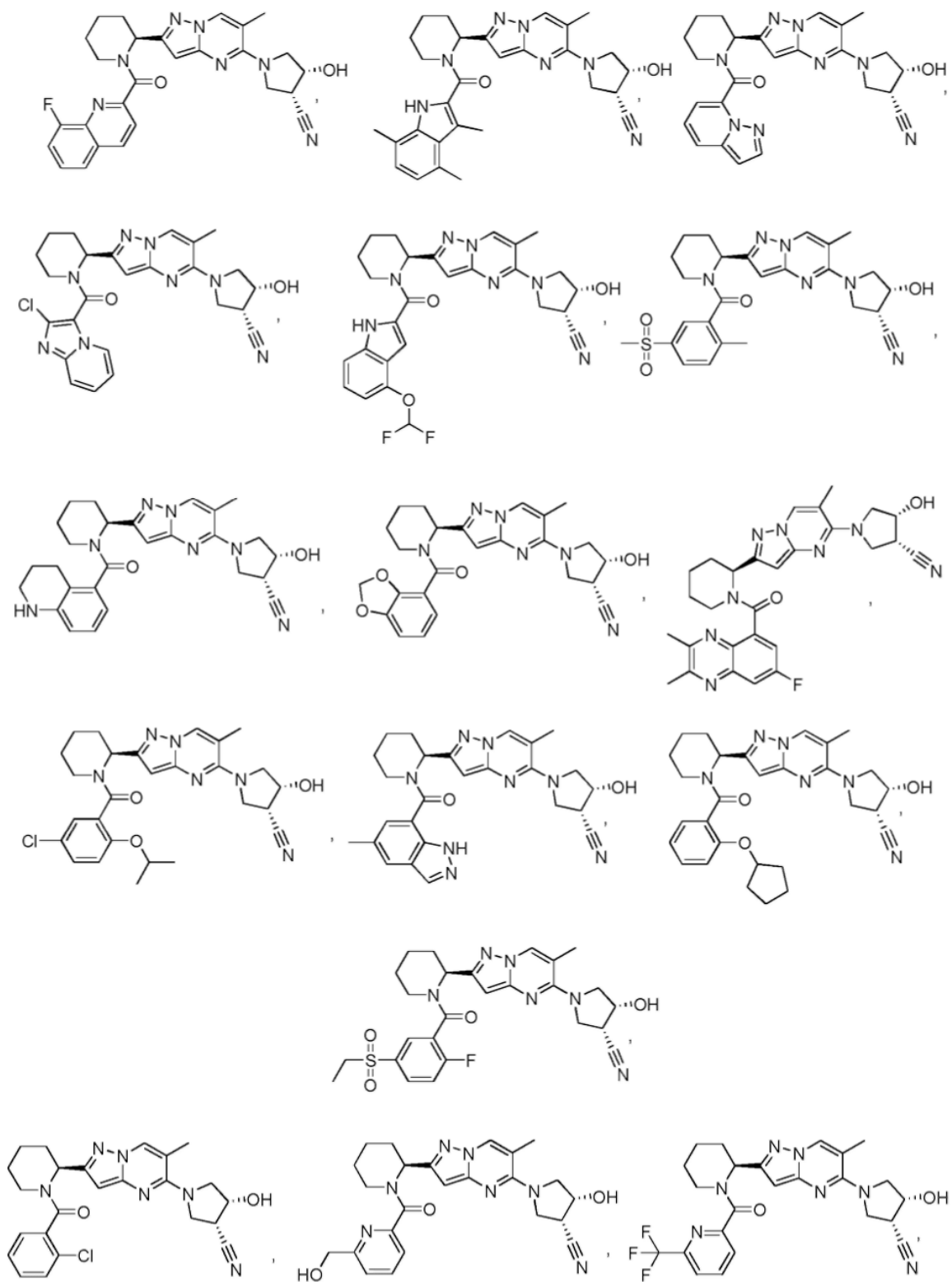
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en el que cada R⁶ es independientemente OR¹¹, CN, S(O)_pR^a, halógeno, alquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbocicliclilalquilo (C₄-C₈), en el que cualquier alquilo (C₁-C₈), arilo C₆-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀, cicloalquilo (C₃-C₇) o carbocicliclilalquilo (C₄-C₈) de R⁶ está opcionalmente sustituido con uno o más oxo, halógeno, hidroxilo, NH₂, CN, N₃, N(R^a)₂, NHR^a, SH, SR^a, S(O)_pR^a, OR^a, alquilo (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), -C(O)R^a, -C(O)H, -C(=O)OR^a, -C(=O)OH, -C(=O)N(R^a)₂, -C(=O)NHR^a, -C(=O)NH₂, NHS(O)_pR^a, NR^aS(O)_pR^a, NHC(O)R^a, NR^aC(O)R^a, NHC(O)OR^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NHR^a, NR^aC(O)N(R^a)₂, NR^aC(O)NH₂, NHC(O)NHR^a, NHC(O)N(R^a)₂, NHC(O)NH₂, =NH, =NOH, =NOR^a, NR^aS(O)_pNHR^a, NR^aS(O)_pN(R^a)₂, NR^aS(O)_pNH₂, NHS(O)_pNHR^a, NHS(O)_pN(R^a)₂, NHS(O)_pNH₂, -OC(=O)R^a, -OP(O)(OH)₂ o R^a.

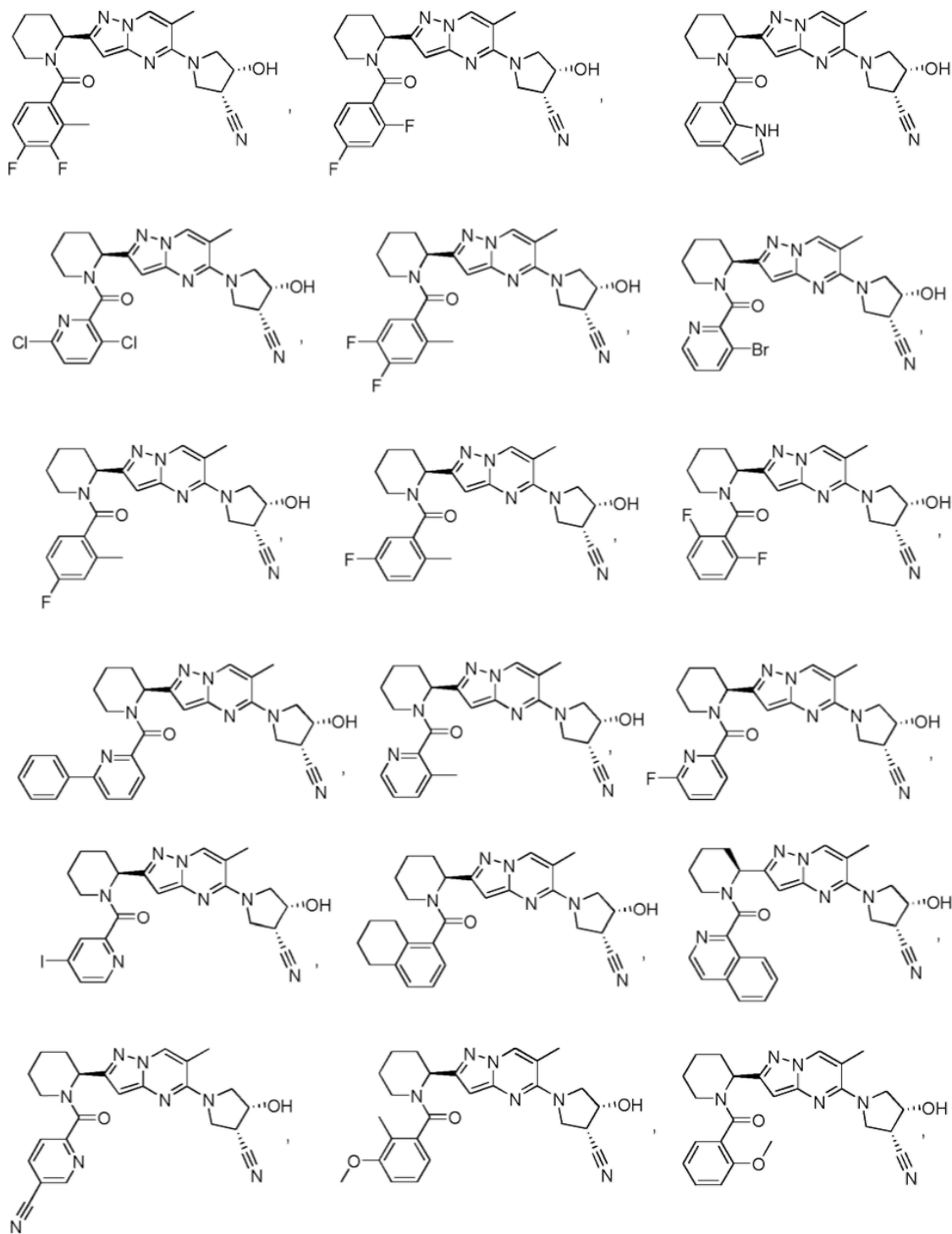
45

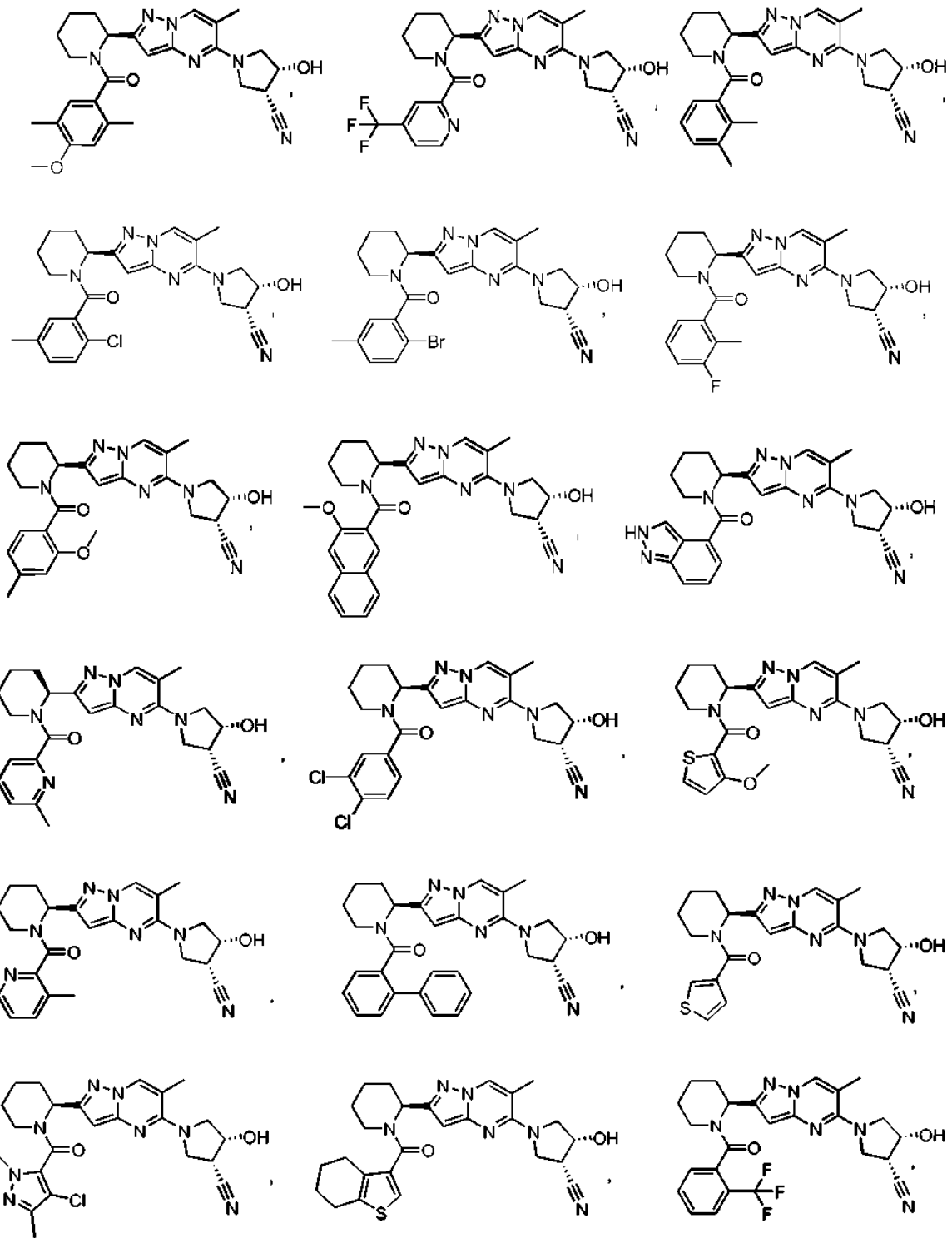
10. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

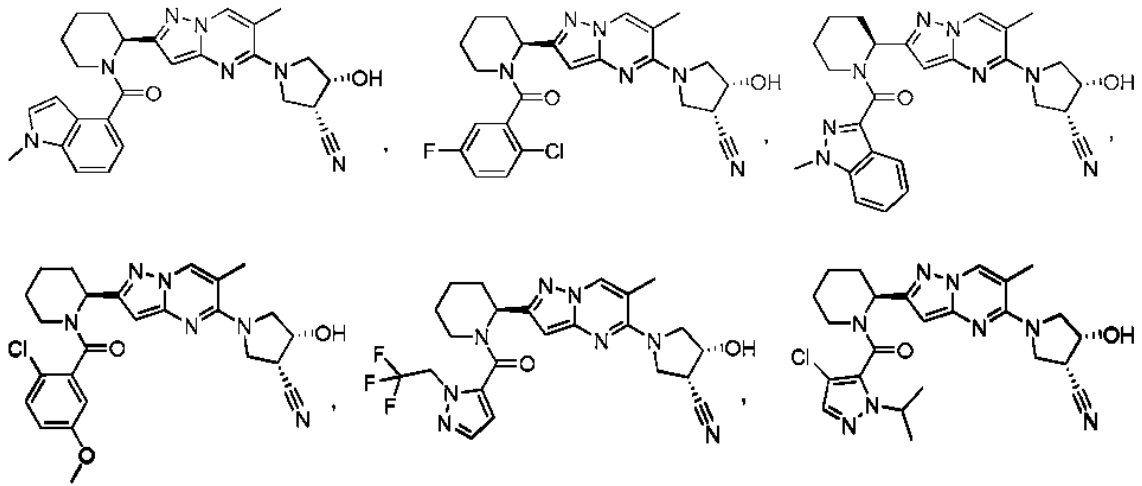




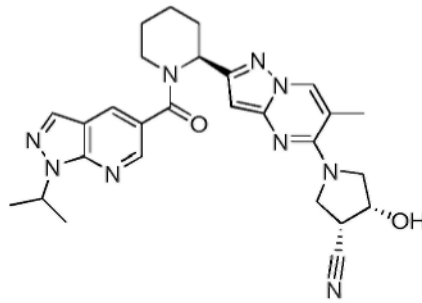








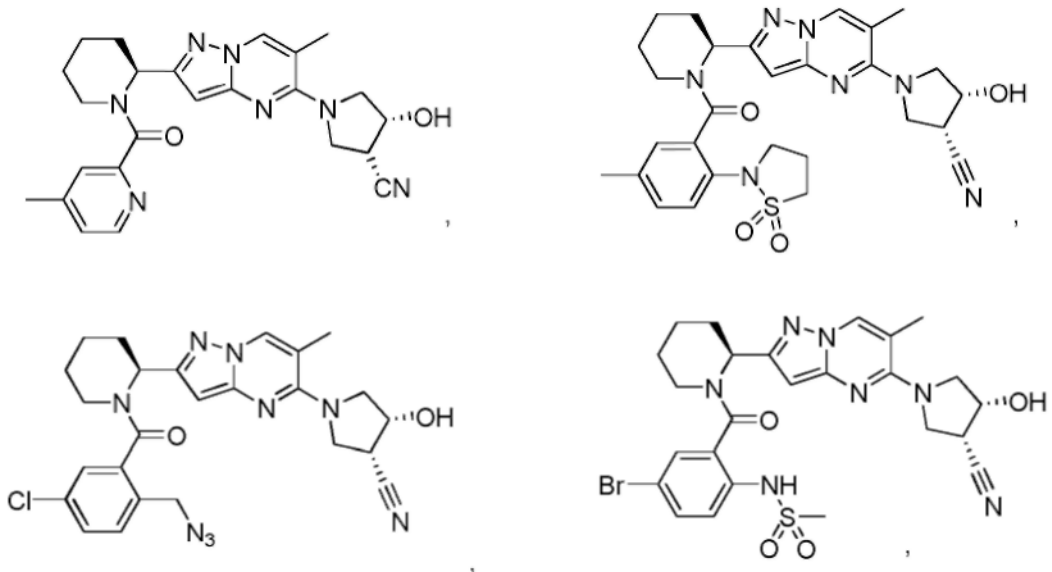
y

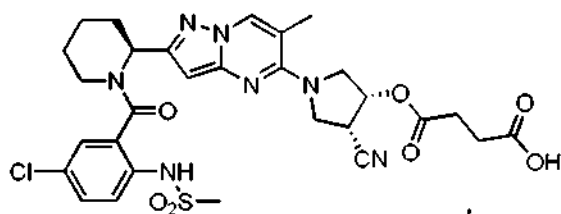
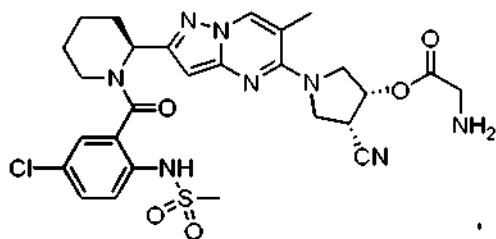
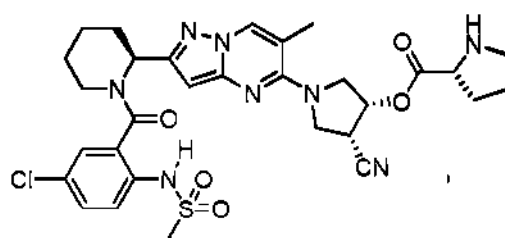
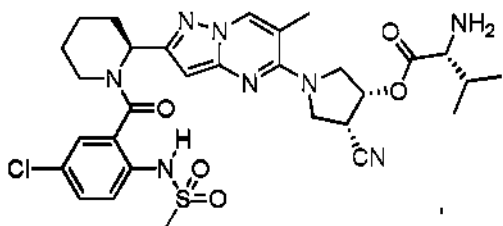
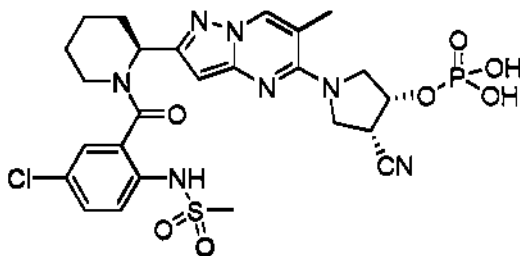
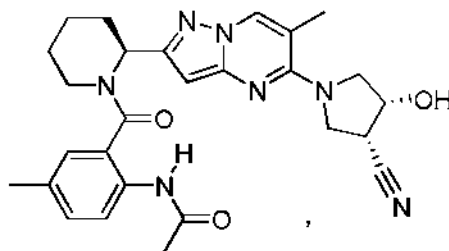
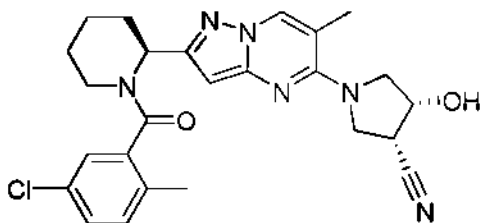
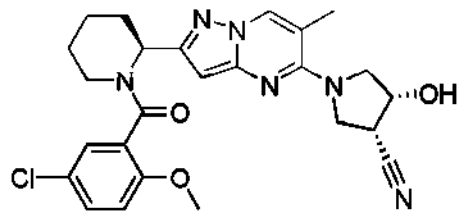
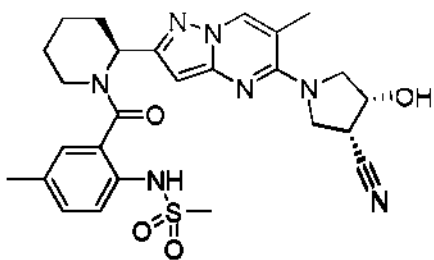


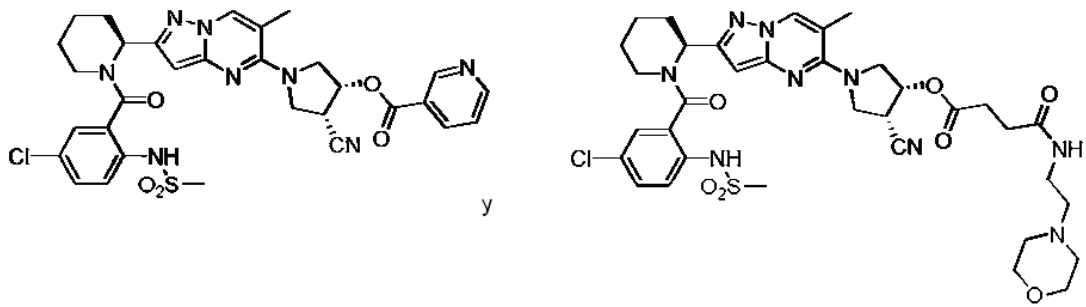
5

y sales y ésteres del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

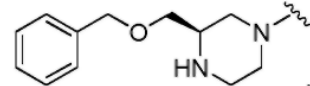
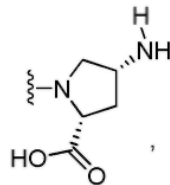
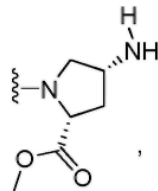
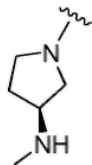
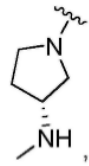
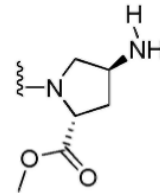
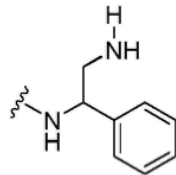
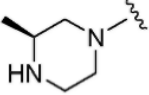
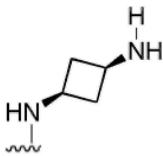
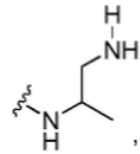
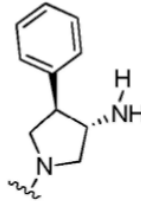
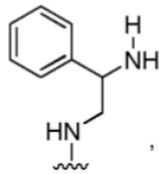
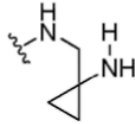
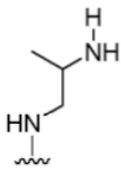
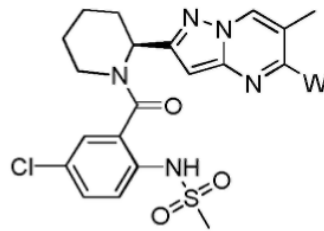


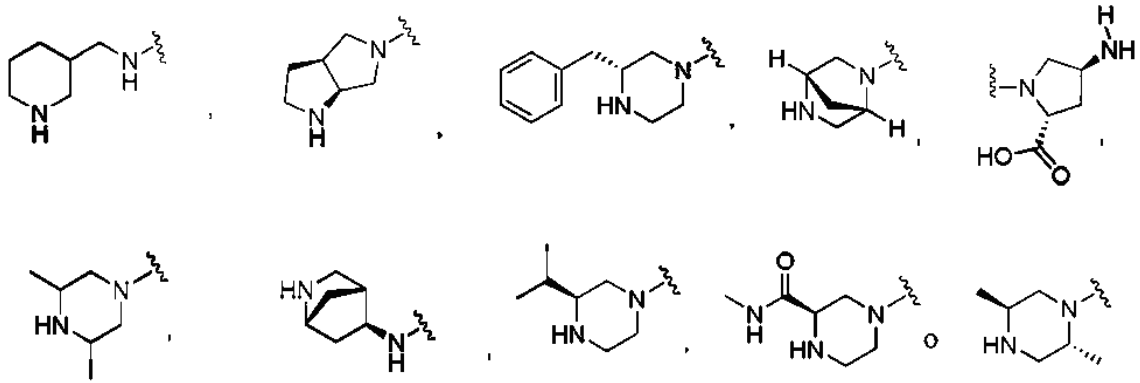




y sales y ésteres del mismo.

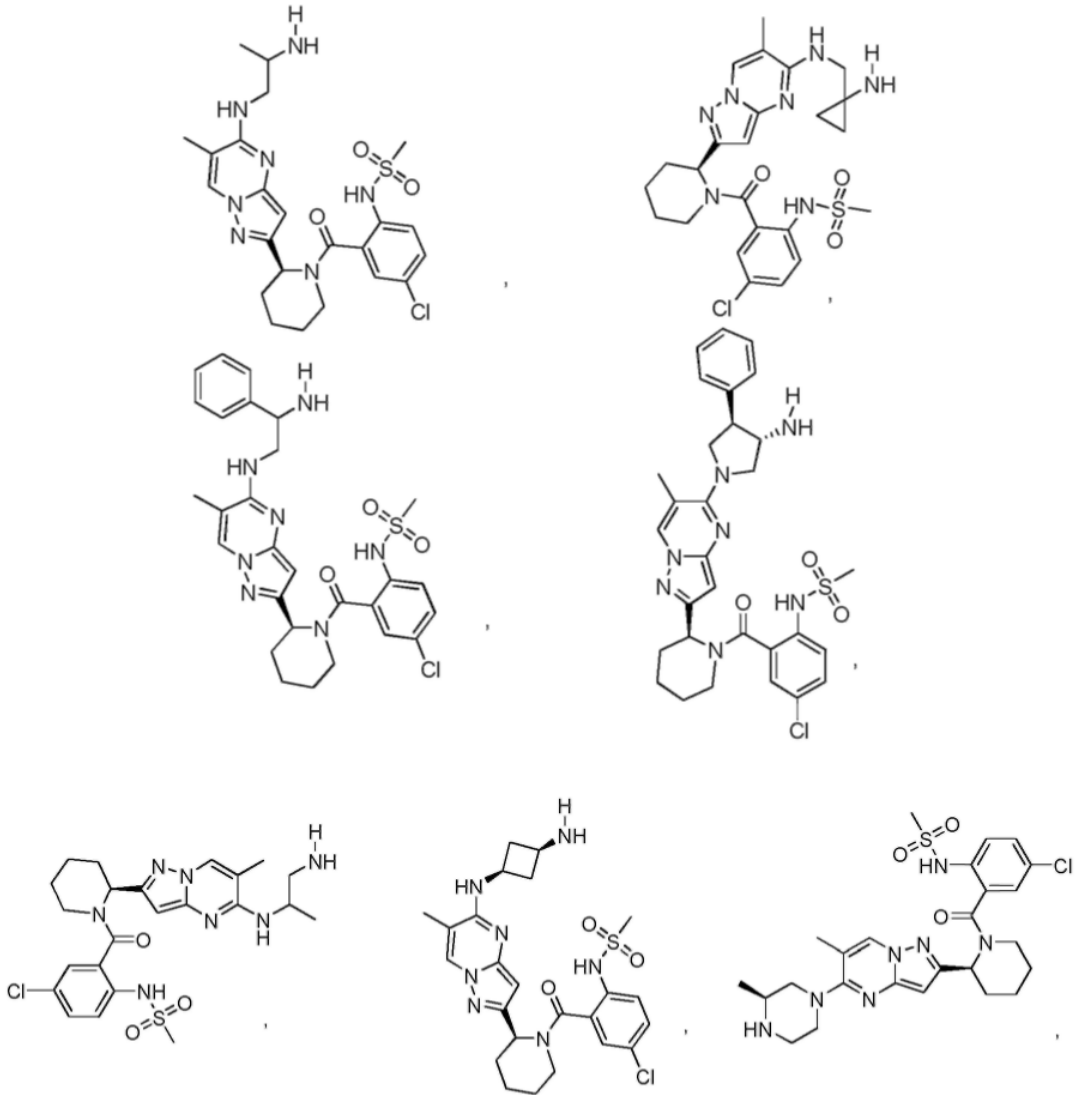
5 12. Compuesto de fórmula: en la que W es:

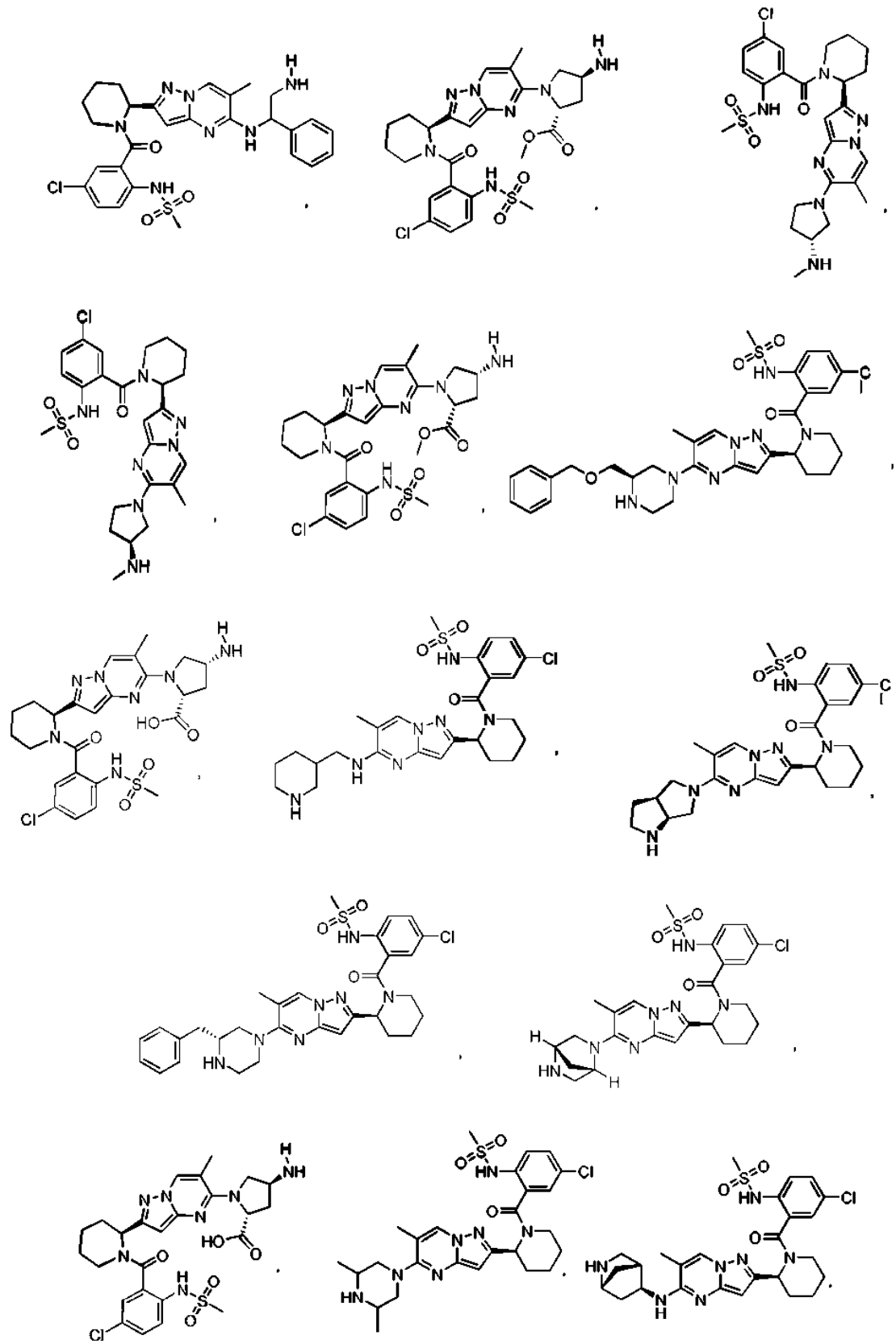


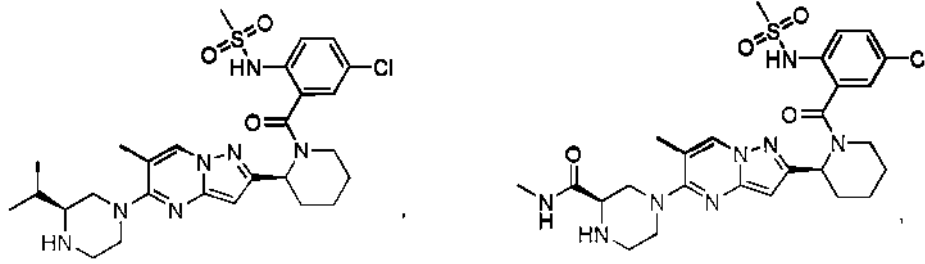


o una sal, o estereoisómero del mismo.

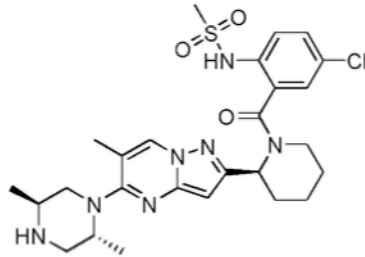
5 13. El compuesto de la reivindicación 12 seleccionado entre:





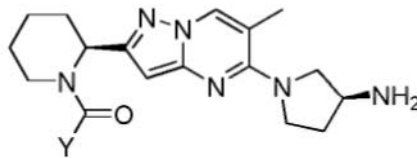


y



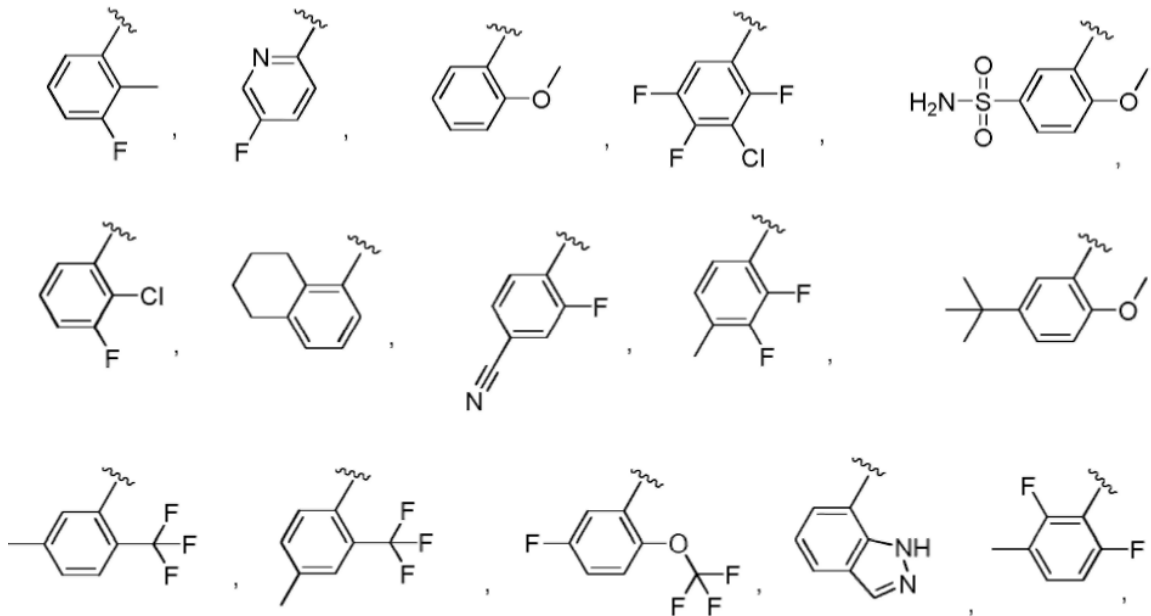
5 y sales del mismo.

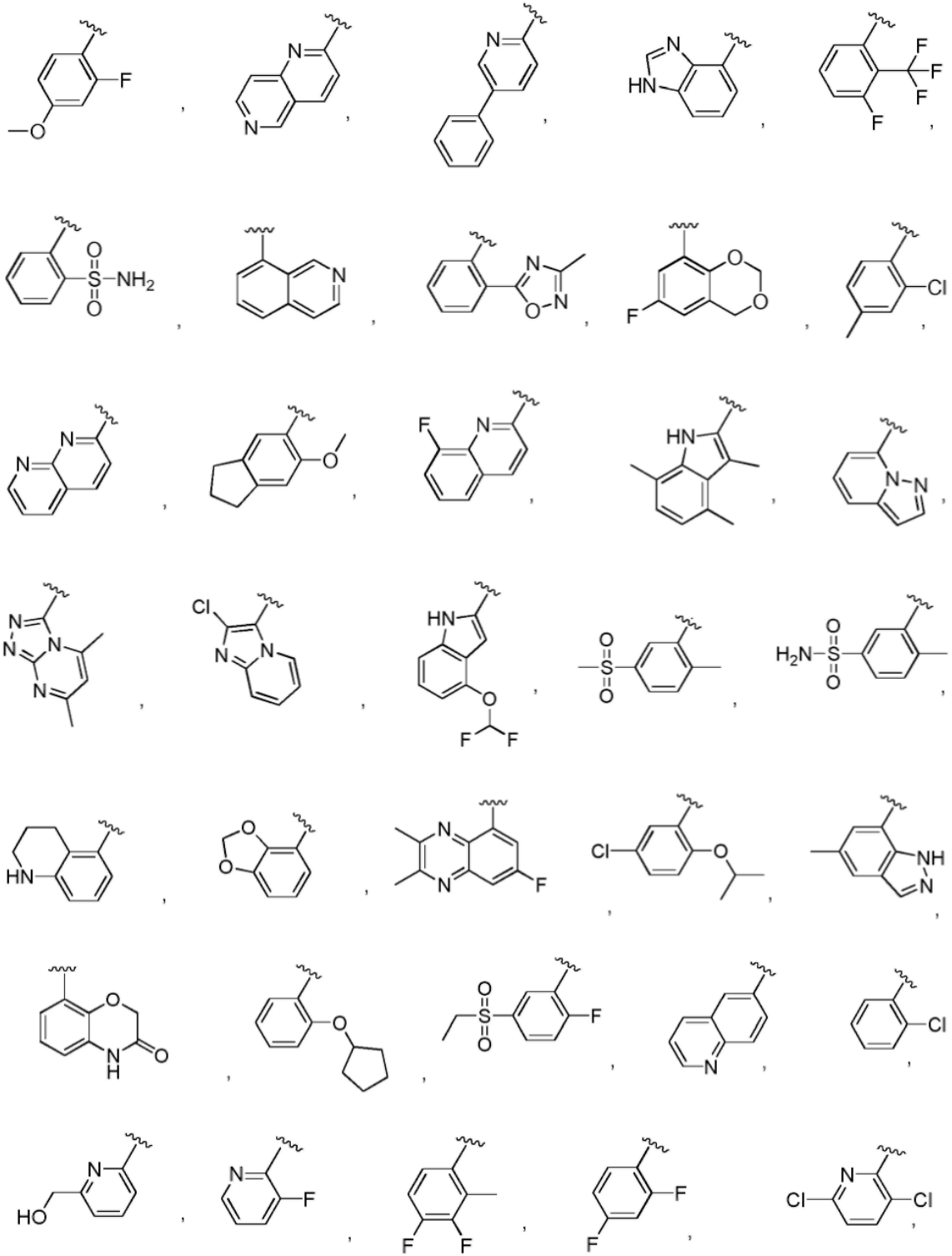
14. Compuesto de fórmula:

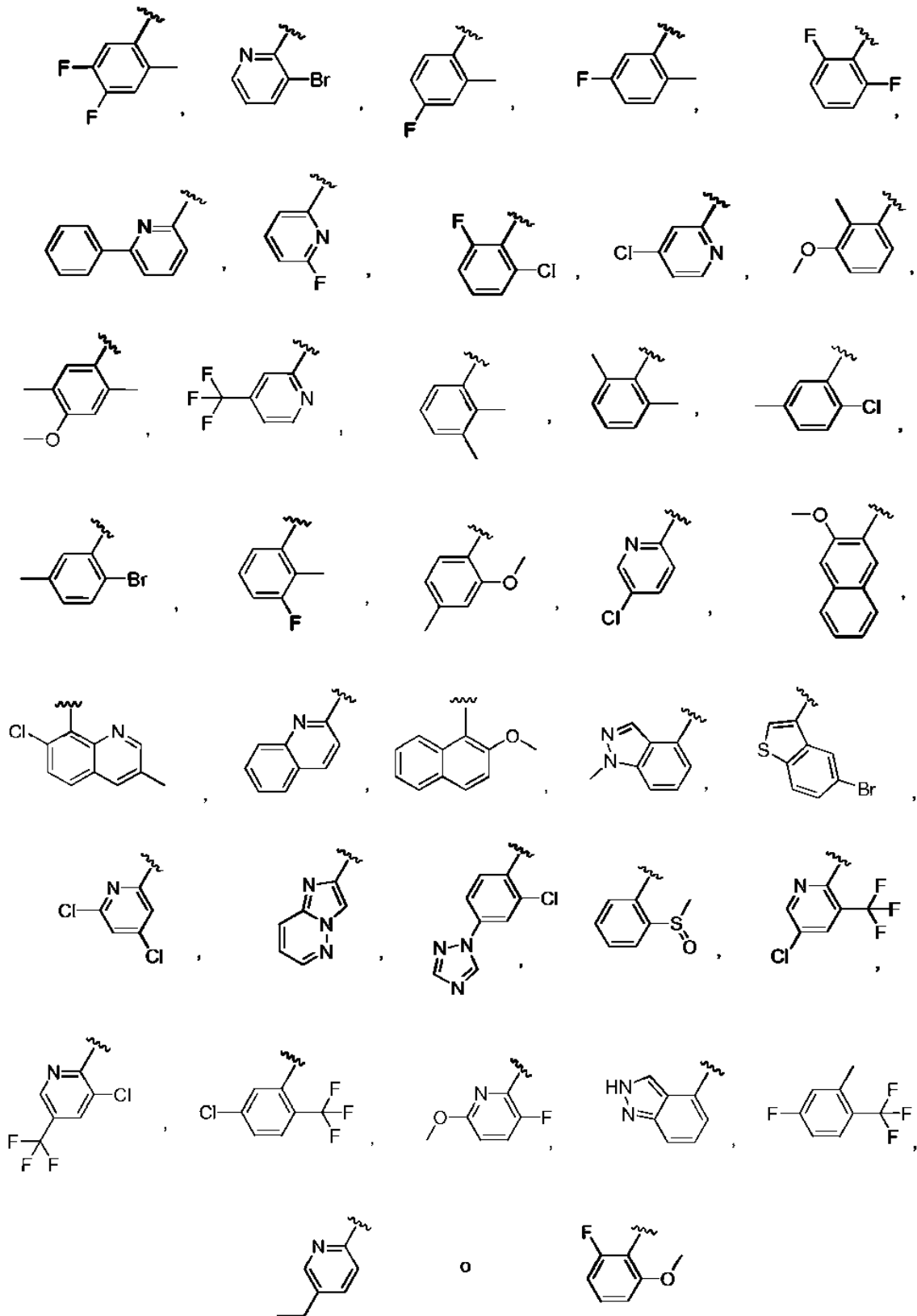


10

en la que Y es:

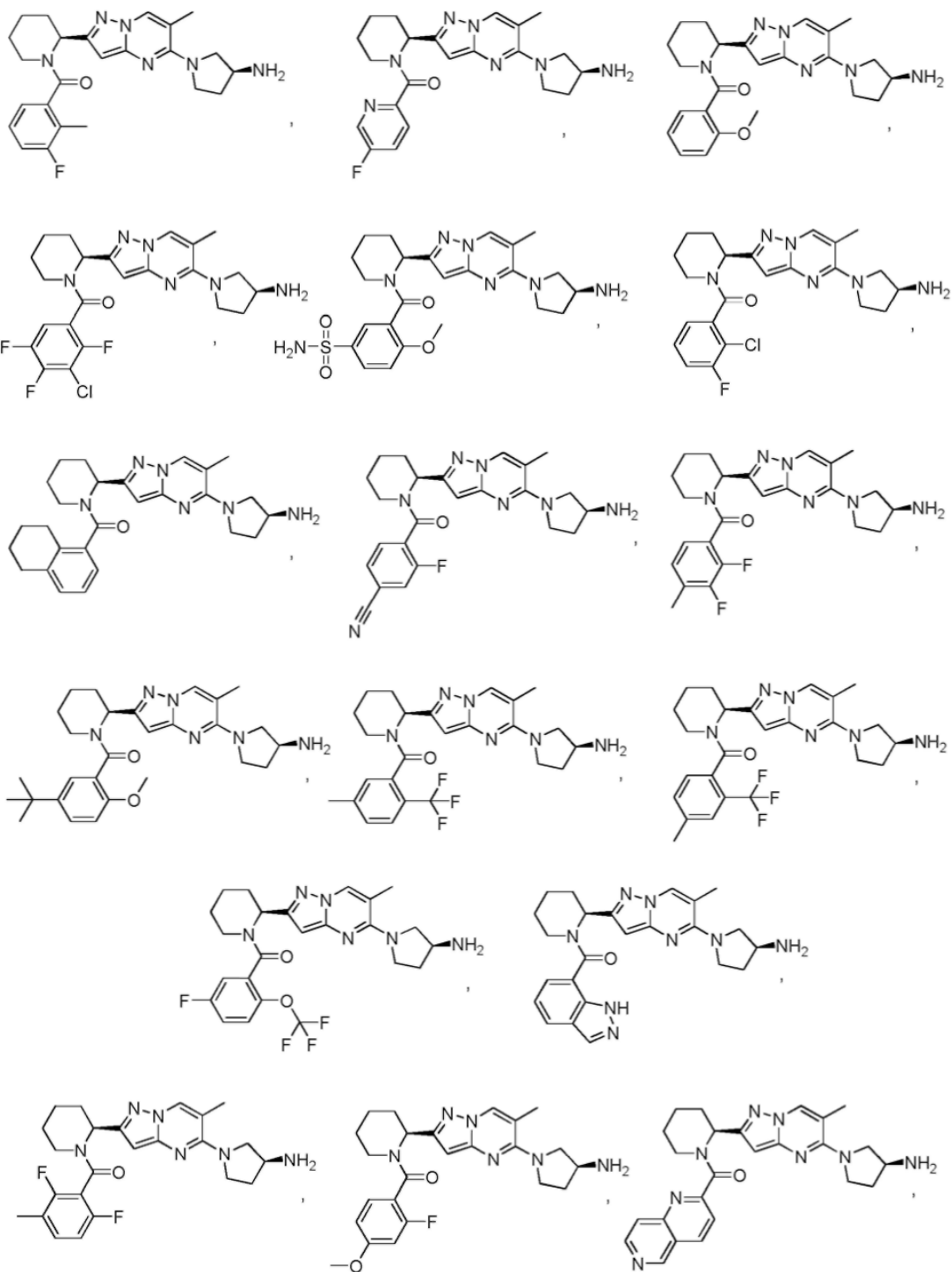


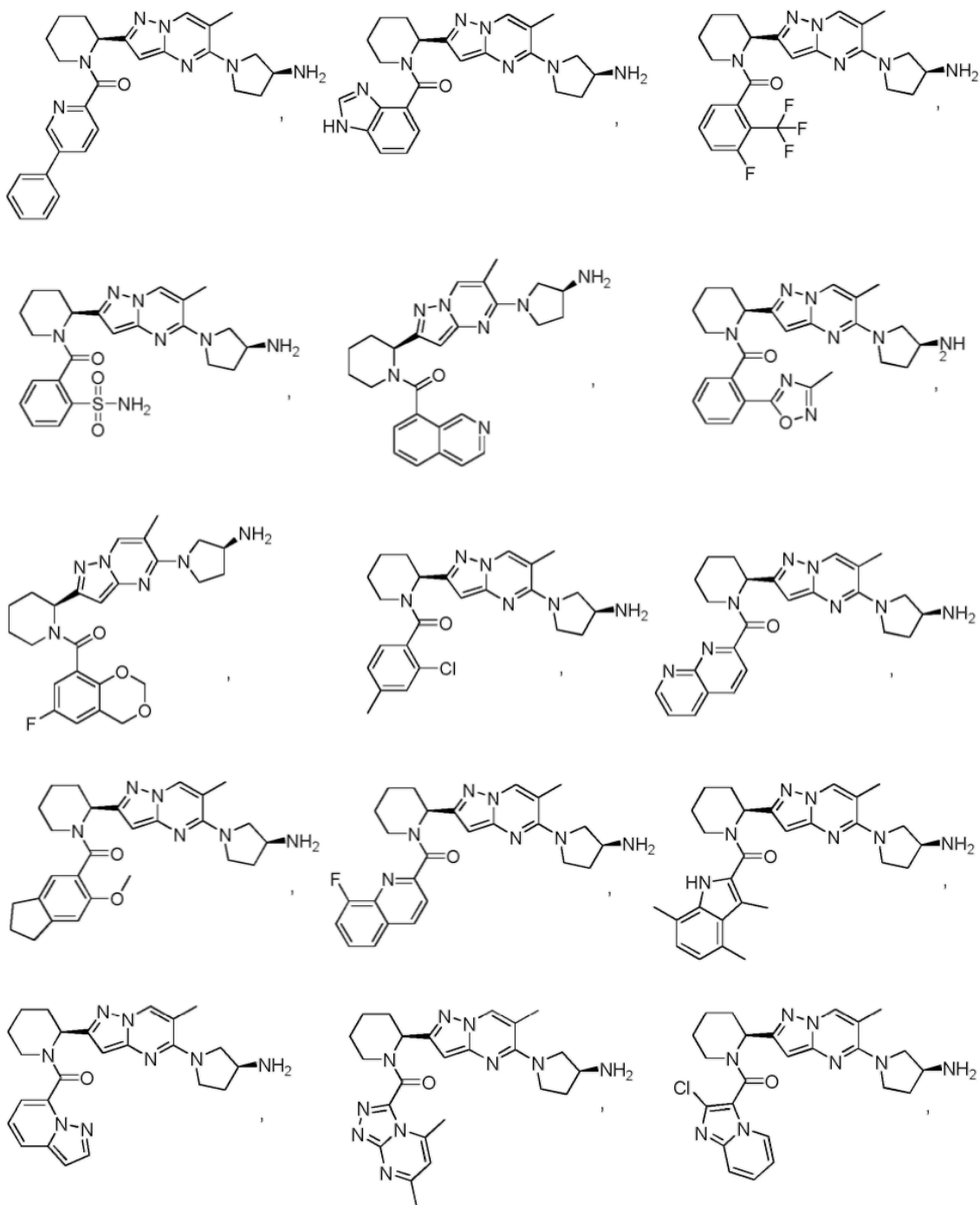


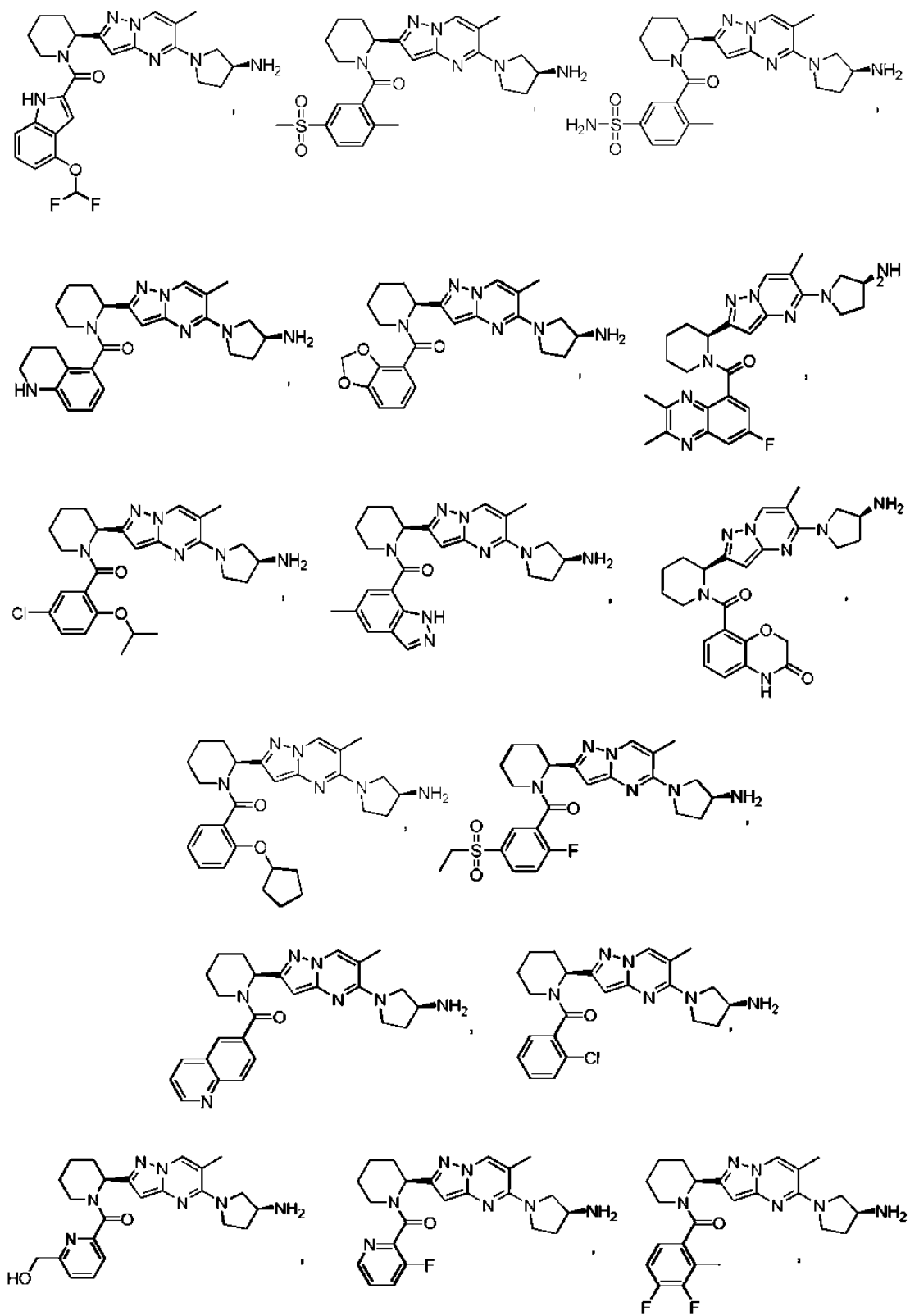


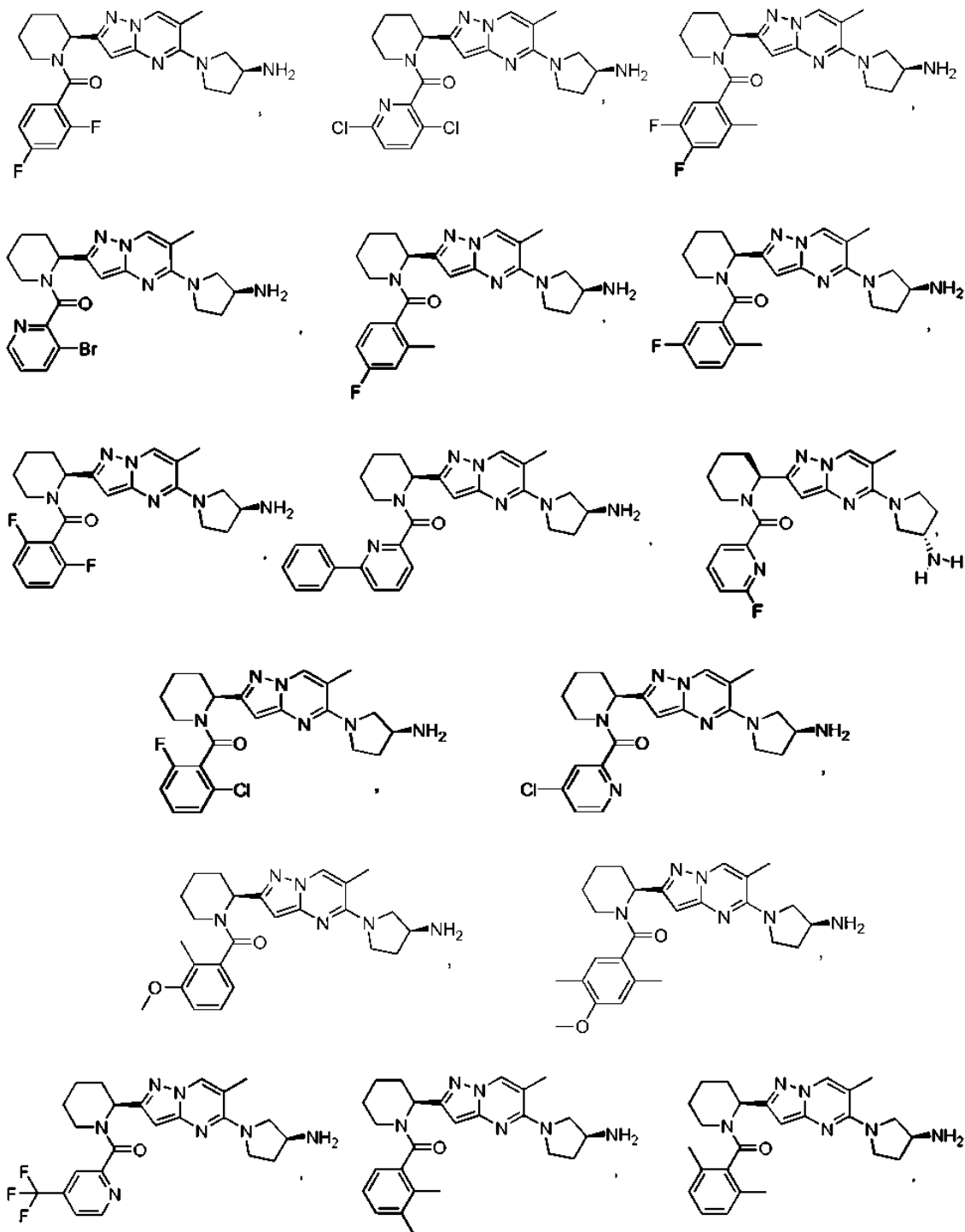
o una sal, o estereoisómero del mismo.

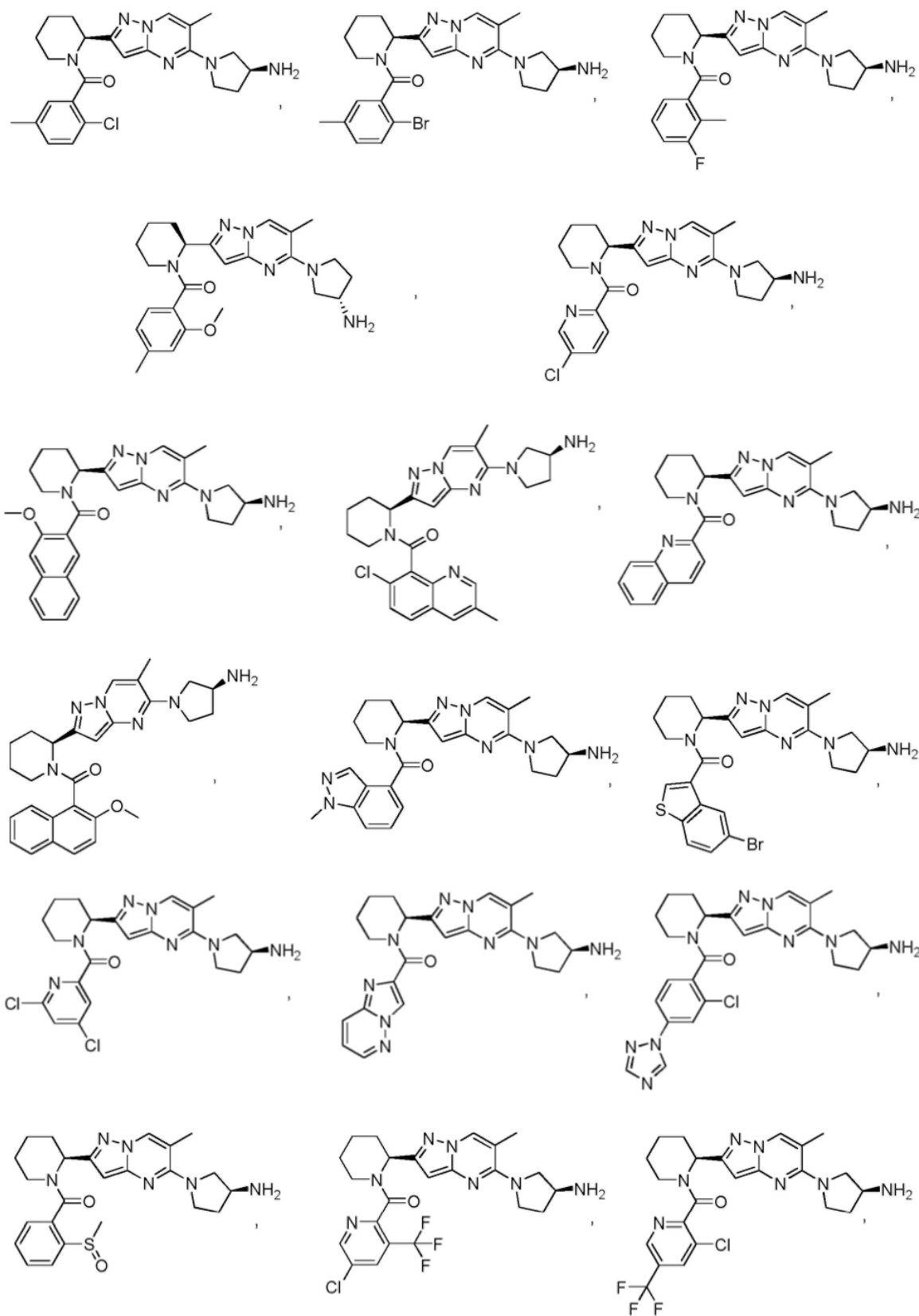
5 15. El compuesto de la reivindicación 14 seleccionado entre:

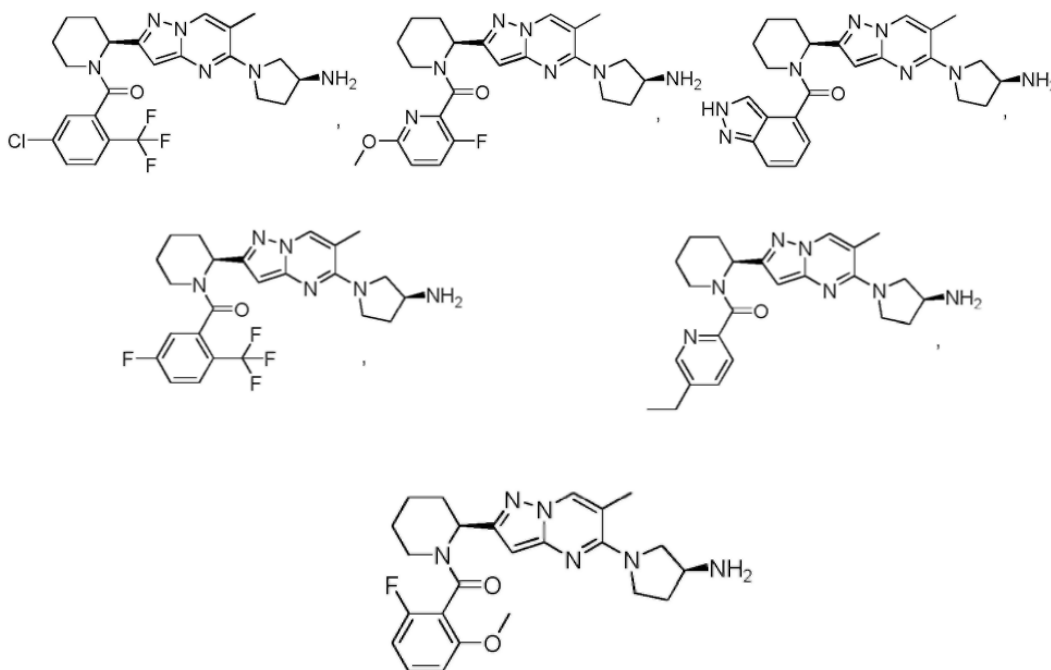












y

5 y sales del mismo.

16. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 17. La composición farmacéutica de la reivindicación 16 que comprende además un agente terapéutico seleccionado entre ribavirina, palivizumab, motavizumab, RSV-IGIV, MEDI-557, A-60444, MDT-637, BMS-433771, ALN-RSV0 y ALX-0171 y las mezclas de los mismos.

15 18. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una infección por virus *Pneumovirinae* en un mamífero con necesidad del mismo que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, sal, o éster.

20 19. El compuesto, sal o éster de la reivindicación 18 para el uso definido en dicha reivindicación, en el que la infección por virus *Pneumovirinae* está causada por un virus respiratorio sincitial.

25 20. El compuesto, sal o éster de la reivindicación 18 o 19 para el uso definido en dicha reivindicación, comprendiendo además el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico o composición del mismo seleccionado entre el grupo que consiste en ribavirina, palivizumab, motavizumab, RSV-IGIV, MEDI-557, A-60444, MDT-637, BMS-433771, ALN-RSV0 y ALX-0171 y las mezclas de los mismos.

30 21. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en el tratamiento terapéutico o profiláctico de una infección por virus *Pneumovirinae* o una infección por virus respiratorio sincitial.

35 22. El compuesto de la reivindicación 21 en el que el uso en el tratamiento terapéutico o profiláctico de una infección por virus *Pneumovirinae* o una infección por virus respiratorio sincitial comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico o composición del mismo seleccionado entre el grupo que consiste en ribavirina, palivizumab, motavizumab, RSV-IGIV, MEDI-557, A-60444, MDT-63, BMS-433771, ALN-RSV0 y ALX-0171 y las mezclas de los mismos.

40 23. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para su uso en terapia médica.

24. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por virus *Pneumovirinae* o una infección por virus respiratorio sincitial en un mamífero.