

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 649 410**

51 Int. Cl.:

C07D 211/96	(2006.01)	C07D 211/32	(2006.01)
C07D 295/26	(2006.01)	C07D 211/22	(2006.01)
A61K 31/435	(2006.01)	C07D 207/48	(2006.01)
A61P 31/12	(2006.01)	C07D 207/16	(2006.01)
C07D 211/54	(2006.01)	C07D 207/14	(2006.01)
C07D 211/62	(2006.01)	C07D 207/12	(2006.01)
C07D 211/58	(2006.01)	C07D 207/09	(2006.01)
C07D 211/52	(2006.01)		
C07D 211/50	(2006.01)		
C07D 211/48	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2012 PCT/US2012/071195**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013 WO13096744**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2012 E 12859684 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017 EP 2794565**

54 Título: **Agentes antivirales para la hepatitis B**

30 Prioridad:

21.12.2011 US 201161578716 P
03.10.2012 US 201261709331 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.01.2018

73 Titular/es:

NOVIRA THERAPEUTICS INC. (100.0%)
3805 Old Easton Road
Doylestown PA 18902, US

72 Inventor/es:

HARTMAN, GEORGE D. y
FLORES, OSVALDO A.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 649 410 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

Agentes antivirales para la hepatitis B

Antecedentes de la invención

5 La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) es un problema sanitario global significativo, que afecta a más del 5% de la población mundial (más de 350 millones de personas en todo el mundo y 1,25 millones de individuos en los EE. UU.).

10 A pesar de la disponibilidad de una vacuna profiláctica para el VHB, la carga de infección crónica por VHB continúa siendo un problema médico mundial no resuelto significativo, debido a las opciones de tratamiento insuficientes y alas tasas sostenidas de nuevas infecciones en la mayoría de las zonas del mundo en desarrollo. Los tratamientos actuales no proporcionan una curación y se limitan a solo dos clases de agentes (interferón y análogos nucleosídicos de la polimerasa viral); la resistencia a los fármacos, la baja eficacia y problemas de tolerabilidad limitan su impacto. Las bajas tasas de curación de VHB se atribuyen al menos en parte a la presencia y la persistencia de ADN circular cerrado covalentemente (ADNccc) en el núcleo de los hepatocitos infectados. Sin embargo, la supresión persistente de ADN de VHB ralentiza el avance de la enfermedad hepática y ayuda a prevenir el carcinoma hepatocelular. Los objetivos de las terapias actuales para pacientes infectados con VHB se dirigen a reducir el ADN de VHB sérico hasta niveles bajos o indetectables, y finalmente a reducir o prevenir el desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular.

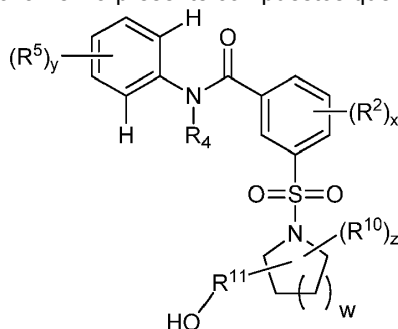
20 Existe una necesidad en la técnica de nuevos agentes terapéuticos que traten, mejoren o prevengan la infección por VHB. La administración de estos agentes terapéuticos a un paciente infectado con VHB, bien como monoterapia o bien en combinación con otros tratamientos para el VHB o tratamientos auxiliares, conducirá a un pronóstico significativamente mejorado, una progresión disminuida de la enfermedad y tasas de seroconversión mejoradas.

25 El documento WO2008/093614 divulga compuestos de sulfonamida similares para el tratamiento de la hepatitis C.

Sumario de la invención

Se proporcionan en la presente compuestos útiles para el tratamiento de la infección por VHB en el hombre.

Según esto, en un aspecto, se proporcionan en la presente compuestos que tienen la fórmula IV:



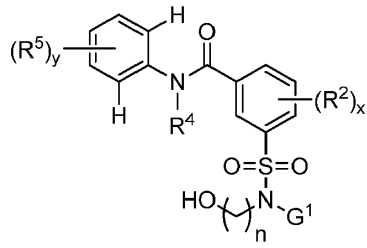
30

(IV)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 En una realización, los compuestos de fórmula IV son de la fórmula IVa, IVb y IVc, o sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos.

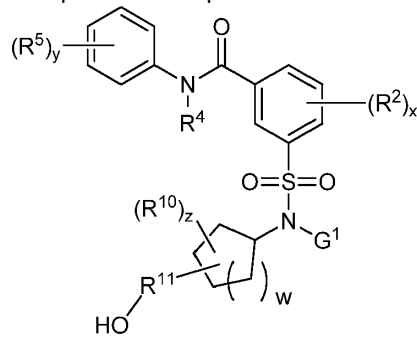
En otro aspecto, se proporcionan en la presente compuestos de fórmula V:



(V)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto más, se proporcionan en la presente compuestos de fórmula VI:

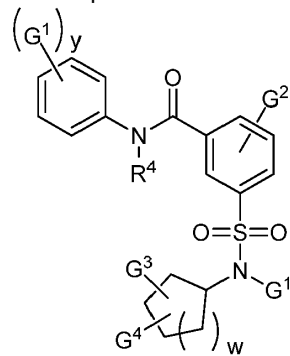


(VI)

5

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto, se proporcionan en la presente compuestos de fórmula VIa,

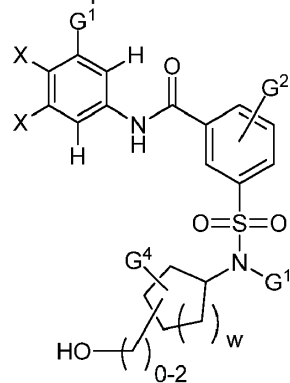


(VIa)

10

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto, se proporcionan en la presente compuestos de fórmula VIb

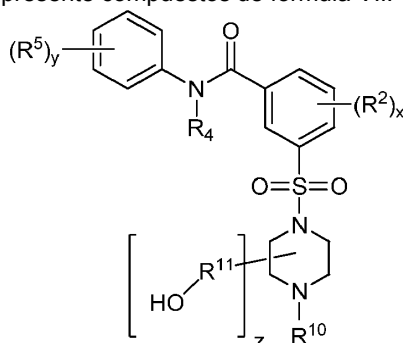


(VIb)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15

En otro aspecto, se proporcionan en la presente compuestos de fórmula VII:



(VII)

5 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

También se proporcionan en la presente composiciones que comprenden un compuesto proporcionado en la presente (también denominado en la presente "un compuesto de la invención") en donde la composición es farmacéutica y comprende además al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

10 En un aspecto, se proporcionan en la presente compuestos para el uso en el tratamiento, la erradicación, la reducción, la ralentización o la inhibición de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.

15 En otro aspecto, se proporcionan en la presente compuestos para el uso en la reducción de la carga viral asociada con una infección por VHB en un individuo que los necesite.

En otro aspecto más, se proporcionan en la presente compuestos para el uso en la reducción de la recaída de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.

20 En otro aspecto más, se proporcionan en la presente compuestos para el uso en la reducción de un impacto fisiológico adverso de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.

También se proporcionan en la presente compuestos para el uso en la inducción de la remisión de una lesión hepática procedente de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.

25 En otro aspecto, se proporcionan en la presente compuestos para el uso en la reducción del impacto fisiológico de la terapia antiviral a largo plazo para una infección por VHB en un individuo que lo necesite.

30 También se proporcionan en la presente compuestos para el uso en el tratamiento profiláctico de una infección por VHB en un individuo que lo necesite, en donde el individuo está afectado por una infección latente por VHB.

En cualquiera de los usos anteriores, el compuesto se puede administrar en combinación con un agente terapéutico adicional. En una realización, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de polimerasa de VHB, un interferón, un inhibidor de la entrada viral, un inhibidor de la maduración viral, BAY 41-4109, un inhibidor de transcriptasa inversa, un agonista de TLR, AT-61((E)-N-(1-cloro-3-oxo-1-fenil-3-(piperidin-1-il)prop-1-en-2-il)benzamida y AT-130((E)-N-(1-bromo-1-(2-metoxifenil)-3-oxo-3-(piperidin-1-il)prop-1-en-2-il)-4-nitrobenzamida) y una combinación de los mismos, en donde el inhibidor de transcriptasa inversa es preferiblemente al menos uno de Zidovudine, Didanosine, Zalcitabine, ddA, Stavudine, Lamivudine, Abacavir, Emtricitabine, Entecavir, Apricitabine, Atevirapine, ribavirina, aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, Tenofovir, Adefovir, PMPA, cidofovir, Efavirenz, Nevirapine, Delavirdine o Etravirine, y en donde el agonista de TLR-7 se selecciona del grupo de SM360320 (9-bencil-8-hidroxi-2-(2-metoxi-etoxi)adenina) y AZD 8848 ([3-({[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil][3-(4-morfolinil)propil]amino}metil)fenil]acetato de metilo).

45 En una realización de estas terapias de combinación, el compuesto y el al menos un agente terapéutico adicional se coadministran.

En otra realización de la terapia de combinación, la administración del compuesto de la invención permite la administración del agente terapéutico adicional en una dosis o frecuencia inferior en comparación con la administración del al menos un agente terapéutico adicional solo que se requiere para alcanzar resultados similares en el tratamiento profiláctico de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.

50 En otra realización de la terapia de combinación, antes de administrar la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención, se sabe que el individuo es refractario a un compuesto seleccionado del grupo que

consiste en un inhibidor de polimerasa de VHB, un interferón, un inhibidor de la entrada viral, un inhibidor de la maduración viral, BAY 41-4109, AT-61 ((E)-N-(1-cloro-3-oxo-1-fenil-3-(piperidin-1-il)prop-1-en-2-il)benzamida) y AT-130 ((E)-N-(1-bromo-1-(2-metoxifenil)-3-oxo-3-(piperidin-1-il)prop-1-en-2-il)-4-nitrobenzamida) y una combinación de los mismos.

5 En otra realización más, la administración del compuesto de la invención reduce la carga viral en el individuo en un grado mayor en comparación con la administración de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de polimerasa de VHB, un interferón, un inhibidor de la entrada viral, un inhibidor de la maduración viral, BAY 41-4109, AT-61 ((E)-N-(1-cloro-3-oxo-1-fenil-3-(piperidin-1-il)prop-1-en-2-il)benzamida) y AT-130 ((E)-N-(1-bromo-1-(2-metoxifenil)-3-oxo-3-(piperidin-1-il)prop-1-en-2-il)-4-nitrobenzamida) y una combinación de los mismos.

10 En otra realización, la administración del compuesto de la invención provoca una incidencia inferior de una mutación viral y/o resistencia viral que la administración de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de polimerasa de VHB, un interferón, un inhibidor de la entrada viral, un inhibidor de la maduración viral, BAY 41-4109, AT-61 ((E)-N-(1-cloro-3-oxo-1-fenil-3-(piperidin-1-il)prop-1-en-2-il)benzamida) y AT-130 ((E)-N-(1-bromo-1-(2-metoxifenil)-3-oxo-3-(piperidin-1-il)prop-1-en-2-il)-4-nitrobenzamida) y una combinación de los mismos.

Breve descripción de los dibujos

Con el propósito de ilustrar la invención, se representan en los dibujos ciertas realizaciones de la invención. Sin embargo, la invención no se limita a las disposiciones e instrumentalizaciones precisas representadas en los dibujos.

20 La Figura 1 es un esquema que ilustra el ensayo de ensamblaje de VHB in vitro con desactivación de fluorescencia. Este ensayo utiliza una proteína de cápside de VHB mutante C150 en la que todas las cisteínas silvestres se mutan en alaninas, pero un residuo de cisteína C-terminal se conserva y se marca con colorante BoDIPY-FL fluorescente. La señal de fluorescencia de la proteína de VHB C150Bo disminuye durante el proceso de ensamblaje de la cápside, y así comprobar la fluorescencia de la reacción proporciona una buena lectura del grado de ensamblaje de la cápside.

Descripción detallada de la invención

30 Se proporcionan en la presente compuestos que son útiles en el tratamiento y la prevención de VHB en el hombre. En un aspecto no limitativo, estos compuestos modulan y/o alteran el ensamblaje de VHB al interactuar con la cápside de VHB para proporcionar partículas virales defectuosas con virulencia muy reducida. Los compuestos de la invención tienen una potente actividad antiviral, exhiben perfiles metabólicos, de distribución tisular, de seguridad y farmacéuticos favorables y son adecuados para el uso en el hombre.

35 La proteína de la cápside de VHB realiza funciones esenciales durante el ciclo vital viral. Las proteínas de la cápside/el núcleo de VHB forman partículas virales metaestables o envueltas proteicas que protegen al genoma viral durante el paso intercelular, y también representan un papel fundamental en procesos de replicación, incluyendo la encapsidación del genoma, la replicación del genoma y la morfogénesis y la salida de los viriones. Las estructuras de las cápsides también reponen a señales medioambientales para permitir la retirada del revestimiento después de la entrada viral. Por consiguiente, se ha encontrado que el ensamblaje apropiado de la cápside es crítico para la infectividad viral.

40 La función crucial de las proteínas de la cápside de VHB impone restricciones evolutivas rigurosas a la secuencia de las proteínas de las cápsides virales, conduciendo a la baja variabilidad y alta conservación de secuencia observadas. De acuerdo con esto, las mutaciones en la cápside de VHB que alteran su ensamblaje son letales, y las mutaciones que perturban la estabilidad de la cápside atenúan intensamente la replicación viral. Cuanto más conservada sea una diana farmacológica, menos mutaciones de resistencia competentes para la replicación son adquiridas por los pacientes. En efecto, las mutaciones naturales en la cápside de VHB para pacientes infectados crónicamente se acumulan en solo cuatro de 183 residuos en la proteína de longitud completa. Así, los inhibidores del ensamblaje de la cápside de VHB pueden provocar tasas de surgimiento de resistencia a fármaco inferiores con relación a antivirales para VHB existentes. Además, una terapia farmacológica que se dirigiera a la cápside de VHB podría ser menos tendente a mutaciones de resistencia a fármaco cuando se comparara con fármacos que se dirijan a sitios activos de enzima NA tradicionales. Informes que describe compuestos que se unen a las cápsides virales e inhiben la replicación de HIV, rinovirus y VHB proporcionan una prueba de concepto farmacológica fuerte para proteínas de la cápside viral como dianas de fármacos antivirales.

55 En un aspecto, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de VHB al alterar, acelerar, reducir, retrasar y/o inhibir el ensamblaje y desensamblaje normal de la cápside viral de partículas inmaduras o maduras, induciendo de ese modo una morfología aberrante de la cápside y conduciendo a efectos antivirales tales como alteración del ensamblaje y/o desensamblaje de viriones, la maduración de viriones y/o la salida de viriones. En una

realización, un alterador del ensamblaje de la cápside interactúa con la cápside viral madura o inmadura para perturbar la estabilidad de la cápside, afectando así al ensamblaje y/o el desensamblaje. En otra realización, un alterador del ensamblaje de la cápside perturba el plegamiento proteínico y/o los puentes salinos requeridos para la estabilidad, la función y/o la morfología normal de la cápside viral, alterando y/o acelerando de ese modo el ensamblaje y/o el desensamblaje de la cápside. En otra realización más, los compuestos de la invención se unen a la cápside y alteran el metabolismo de poliproteínas y precursores celulares, conduciendo a una acumulación anormal de monómeros y/u oligómeros proteínicos y/o partículas anormales, lo que provoca toxicidad celular y muerte de células infectadas. En otra realización, los compuestos de la invención provocan un fallo en la formación de una cápside de estabilidad óptima, afectando al desrevestimiento y/o desensamblaje eficaz de los virus (p. ej., durante la infectividad).

En una realización, los compuestos de la invención alteran y/o aceleran el ensamblaje y/o desensamblaje de la cápside cuando la proteína de la cápside es inmadura. En otra realización, los compuestos de la invención alteran y/o aceleran el ensamblaje y/o desensamblaje de la cápside cuando la proteína de la cápside es madura. En otra realización más, los compuestos de la invención alteran y/o aceleran el ensamblaje y/o desensamblaje de la cápside durante la infectividad. En otra realización más, la alteración y/o aceleración del ensamblaje y/o desensamblaje de la cápside atenúa la infectividad viral de VHB y/o reduce la carga viral. En otra realización más, la alteración, la aceleración, la inhibición, el retardo y/o la reducción del ensamblaje y/o desensamblaje de la cápside erradica el virus del organismo hospedador. En otra realización más, la erradicación del VHB de un hospedador obvia ventajosamente la necesidad de una terapia crónica a largo plazo y/o reduce la duración de la terapia a largo plazo.

En una realización, los compuestos descritos en la presente son adecuados para monoterapia y son eficaces contra cepas de VHB naturales o nativas y contra cepas de VHB resistentes a fármacos actualmente conocidos. En otra realización, los compuestos descritos en la presente son adecuados para el uso en una terapia de combinación.

En otra realización, los compuestos de la invención pueden ser usados para modular (p. ej., inhibir, alterar o acelerar) la actividad de ADNccc de VHB. En otra realización más, los compuestos de la invención pueden ser usados para disminuir o prevenir la formación de ADNccc de VHB.

Definiciones

Según se usa en la presente, cada uno de los siguientes términos tiene el significado asociado con él en esta sección.

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen generalmente el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto normal en la técnica a la que pertenece esta invención. Generalmente, la nomenclatura usada en la presente y los procedimientos de laboratorio en el cultivo celular, la genética molecular, la química orgánica y la química peptídica son los muy conocidos y empleados comúnmente en la técnica.

Según se usa en la presente, los artículos "uno" y "un" se refieren a uno o más de uno (es decir al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento más de un elemento. Por otra parte, el uso del término "que incluye" así como otras formas, tales como "incluyen", "incluye" e "incluido", no es limitativo.

Según se usa en la presente, el término "aproximadamente" será entendido por personas de experiencia normal en la técnica y variará en algún grado con el contexto en el que se use. Según se usa en la presente, cuando se hace referencia a un valor medible tal como una cantidad, una duración temporal y similares, se entiende que el término "aproximadamente" abarca variaciones de $\pm 20\%$ o $\pm 10\%$, más preferiblemente $\pm 5\%$, aún más preferiblemente $\pm 1\%$ y todavía más preferiblemente $\pm 0,1\%$ desde el valor especificado, ya que estas variaciones son apropiadas para realizar los métodos divulgados.

Según se usa en la presente, el término "modulador del ensamblaje de la cápside" se refiere a un compuesto que altera y/o acelera y/o inhibe y/o impide y/o retarda y/o reduce y/o modifica el ensamblaje normal de la cápside (p. ej., durante la maduración) y/o el desensamblaje normal de la cápside (p. ej., durante la infectividad) y/o perturba la estabilidad de la cápside, induciendo de ese modo la morfología y la función aberrantes de la cápside. En una realización, un modulador del ensamblaje de la cápside acelera el ensamblaje y/o desensamblaje de la cápside, induciendo de ese modo una morfología aberrante de la cápside. En otra realización, un modulador del ensamblaje de la cápside interactúa (p. ej. se une en un sitio activo, se une en un sitio alostérico, modifica y/o impide el plegamiento y similares) con la principal proteína de ensamblaje de la cápside (CA), alterando de ese modo el ensamblaje y/o desensamblaje de la cápside. En otra realización más, un modulador del ensamblaje de la cápside provoca una perturbación en la estructura y/o la función de CA (p. ej., la capacidad de CA para ensamblarse, desensamblarse, unirse a un sustrato, plegarse en un conformación adecuada o similares), lo que atenúa la infectividad viral y/o es letal para el virus.

Según se usa en la presente, el término "modulador del ensamblaje de la cápside descrito en la bibliografía" se refiere a un modulador del ensamblaje de la cápside que no es un compuesto de la presente invención.

5 Según se usa en la presente, el término "tratamiento" o "tratar" se define como la aplicación o administración de un agente terapéutico, es decir, un compuesto de la invención (solo o en combinación con otro agente farmacéutico), a un paciente, o la aplicación o administración de un agente terapéutico a un tejido o una línea celular aislados procedentes de un paciente (p. ej., para diagnóstico o aplicaciones ex vivo), que tiene infección por VHB, un síntoma de infección por VHB o el potencial de desarrollar infección por VHB, con el propósito de curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, mejorar, perfeccionar o afectar a la infección por VHB, los síntomas de infección por VHB o el potencial para desarrollar infección por VHB. Estos tratamientos se pueden adaptar o modificar específicamente, basándose en el conocimiento obtenido a partir del campo de la farmacogenómica.

15 Según se usa en la presente, el término "prevenir" o "prevención" significa sin desarrollo del trastorno o la enfermedad si no se ha producido ninguno, o sin desarrollo adicional del trastorno o la enfermedad si ya ha habido un desarrollo del trastorno o la enfermedad. También se considera la capacidad de uno para prevenir alguno o todos los síntomas asociados con el trastorno o la enfermedad.

20 Según se usa en la presente, el término "paciente", "individuo" o "sujeto" se refiere a un mamífero humano o no humano. Mamíferos no humanos incluyen, por ejemplo, ganado y mascotas, tales como mamíferos ovinos, bovinos, porcinos, caninos, felinos y murinos. Preferiblemente, el paciente, sujeto o individuo es humano.

25 Según se usa en la presente, los términos "cantidad eficaz", "cantidad farmacéuticamente eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" se refieren a una cantidad atóxica pero suficiente de un agente para proporcionar el resultado biológico deseado. Ese resultado puede ser la reducción y/o el alivio de los signos, los síntomas o las causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración de un sistema biológico. Una cantidad terapéutica apropiada en cualquier caso individual puede ser determinada por un experto normal en la técnica usando una experimentación habitual.

30 Según se usa en la presente, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material, tal como un portador o diluyente, que no suprime la actividad biológica o las propiedades del compuesto, y es relativamente atóxico, es decir, el material se puede administrar a un individuo sin provocar efectos biológicos no deseables o interactuar de un modo perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en la que está contenido.

35 Según se usa en la presente, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de los compuestos administrados preparada a partir de ácidos atóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, solvatos, hidratos o clatratos de los mismos. Ejemplos estos ácidos inorgánicos son clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, acético, hexafluorofosfórico, cítrico, glucónico, benzoico, propiónico, butírico, sulfosalicílico, maleico, láurico, málico, fumárico, succínico, tartárico, amónico, pamoico, p-toluenosulfónico y mesílico. Ácidos orgánicos apropiados se pueden seleccionar, por ejemplo, de las clases alifática, aromática, carboxílica y sulfónica de ácidos orgánicos, ejemplos de los cuales son fórmico, acético, propiónico, succínico, canforsulfónico, cítrico, fumárico, glucónico, isetiónico, láctico, málico, múcico, tartárico, paratoluenosulfónico, glicólico, glucurónico, maleico, furoico, glutámico, benzoico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, pantoténico, bencenosulfónico (besilato), esteárico, sulfanílico, alginico, galacturónico y similares. Por otra parte, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, sales de metales alcalinotérreos (p. ej., calcio o magnesio), sales de metales alcalinos (p. ej., dependientes de sodio, o potasio) y sales amónicas.

50 Según se usa en la presente, el término "portador farmacéuticamente aceptable" significa un material, una composición o un portador farmacéuticamente aceptable, tal como una carga, un estabilizante, un agente de dispersión, un agente de suspensión, un diluyente, un excipiente, un agente espesante, un disolvente o un material encapsulante, líquido o sólido, implicado en el porte o el transporte de un compuesto útil dentro de la invención dentro de o al paciente de modo que pueda realizar su función pretendida. Típicamente, estas construcciones son portadas o transportadas desde un órgano, o una porción del cuerpo, a otro órgano, o porción del cuerpo. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación, incluyendo el compuesto útil dentro de la invención, y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios, tales como aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; agentes tensioactivos; ácido alginico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones tamponadoras de fosfato; y otras sustancias compatibles atóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas. Según se usa en la presente, "portador farmacéuticamente aceptable" también incluye todos y cada uno de los revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos y agentes de retardo de la absorción y similares

que sean compatibles con la actividad del compuesto útil dentro de la invención y sean fisiológicamente aceptables para el paciente, También se pueden incorporar en las composiciones compuestos activos complementarios. El "portador farmacéuticamente aceptable" puede incluir además una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto útil dentro de la invención. Otros ingredientes adicionales que se pueden incluir en las composiciones farmacéuticas usadas en la práctica de la invención son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo en Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA).

Según se usa en la presente, el término "composición" o "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de al menos un compuesto útil dentro de la invención con un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un paciente o sujeto. Existen en la especialidad múltiples técnicas para administrar un compuesto incluyendo, pero no limitadas a, la administración intravenosa, oral, por aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

Según se usa en la presente, el término "alquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa, a menos que se indique otra cosa, un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene el número de átomos de carbono indicado (es decir, C₁₋₆ significa de uno a seis átomos de carbono) e incluye grupos sustituyentes lineales, de cadena ramificada o cíclicos. Ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo y ciclopropilmetilo. El más preferido es el alquilo (C₁-C₆), particularmente etilo, metilo, isopropilo, isobutilo, n-pentilo, n-hexilo y ciclopropilmetilo.

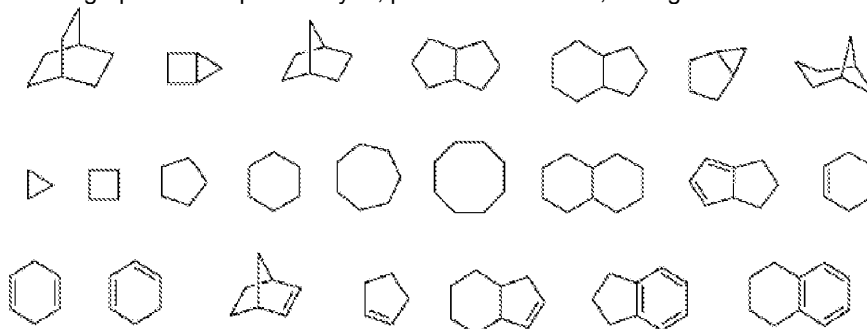
Según se usa en la presente, el término "alquilo sustituido" significa alquilo según se define anteriormente, sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, alcoxi, -NH₂, -N(CH₃)₂, -C(=O)OH, trifluorometilo, -C≡N, -C(=O)O-alquilo(C₁-C₄), -C(=O)NH₂, -SO₂NH₂, -C(=NH)NH₂ y -NO₂, preferiblemente que contiene uno o dos sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, alcoxi, -NH₂, trifluorometilo, -N(CH₃)₂ y -C(=O)OH, más preferiblemente seleccionados de halógeno, alcoxi y -OH. Ejemplos de alquilos sustituidos incluyen, pero no se limitan a, 2,2-difluoropropilo, 2-carboxiciclopropilo y 3-cloropropilo.

Según se usa en la presente, el término "heteroalquilo" por sí mismo o en combinación con otro término significa, a menos que se indique otra cosa, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada estable que consiste en el número de átomos de carbono indicado y uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, y en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El heteroátomo o los heteroátomos pueden estar situados en cualquier posición del grupo heteroalquilo, incluyendo entre el resto del grupo heteroalquilo y el fragmento al que está ligado, así como ligado al átomo de carbono más distal del grupo heteroalquilo. Ejemplos incluyen: -O-CH₂-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-CH₂-OH, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃ y -CH₂CH₂-S(=O)-CH₃. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃ o -CH₂-CH₂-S-S-CH₃. Los grupos heteroalquilo preferidos tienen 1-10 carbonos.

Según se usa en la presente, el término "alcoxi" empleado solo o en combinación con otros términos significa, a menos que se indique otra cosa, un grupo alquilo que tiene el número de átomos de carbono indicado, según se define anteriormente, conectado al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno, tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, 1-propoxi, 2-propoxi (isopropoxi) y los homólogos e isómeros superiores. Se prefieren alcoxi (C₁-C₃), particularmente etoxi y metoxi.

Según se usa en la presente, el término "halo" o "halógeno" solo o como parte de otro sustituyente significa, a menos que se indique otra cosa, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente, flúor, cloro o bromo, más preferiblemente, flúor o cloro.

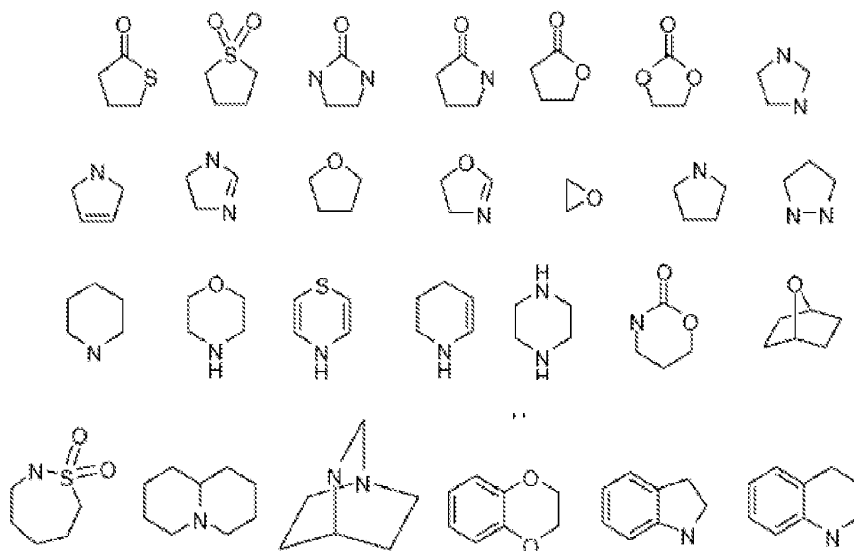
Según se usa en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a un radical no aromático monocíclico o policíclico, en donde cada uno de los átomos que forman el anillo (es decir, átomos de esqueleto) es un átomo de carbono. En una realización, el grupo cicloalquilo es saturado o parcialmente saturado. En otra realización, el grupo cicloalquilo está condensado con un anillo aromático. Grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos de anillo. Ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, los siguientes restos:



Los cicloalquilos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los cicloalquilos dicíclicos incluyen, pero no se limitan a, tetrahidronaftilo, indanilo y tetrahidropentaleno. Los cicloalquilos policíclicos incluyen adamantino y norbornano. El término cicloalquilo incluye grupos "carbociclilo no aromático insaturado" o "carbociclilo insaturado no aromático", ambos de los cuales se refieren a un carbociclo no aromático según se define en la presente, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono o un triple enlace carbono-carbono.

Según se usa en la presente, el término "heterocicloalquilo" o "heterociclilo" se refiere a un grupo heteroalíclico que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados cada uno de O, S y N. En una realización, cada grupo heterocicloalquilo tiene de 4 a 10 átomos en su sistema anular, con la condición de que el anillo de dicho grupo no contenga dos átomos de O o S adyacentes. En otra realización, el grupo heterocicloalquilo está condensado con un anillo aromático. En una realización, los heteroátomos nitrógeno o azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El sistema heterocíclico puede estar ligado, a menos que se indique otra cosa, a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que proporcione una estructura estable. Un heterociclo puede ser de naturaleza aromática o no aromática. En una realización, el heterociclo es un heteroarilo.

Un ejemplo de un grupo heterocicloalquilo de 3 miembros incluye, y no se limita a, aziridina. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo de 4 miembros incluyen, y no se limitan a, azetidina y una betalactama. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo de 5 miembros incluyen, y no se limitan a, pirrolidina, oxazolidina y tiazolidindiona. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo de 6 miembros incluyen, y no se limitan a, piperidina, morfolina y piperacina. Otros ejemplos no limitativos de grupos heterocicloalquilo son:



Ejemplos heterociclos no aromáticos incluyen grupos monocíclicos tales como aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, pirrolina, pirazolidina, imidazolina, dioxolano, sulfolano, 2,3-dihidrofurano, 2,5-dihidrofurano, tetrahidrofurano, tiofano, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, 1,4-dihidropiridina, piperacina, morfolina, tiomorfolina, pirano, 2,3-dihidropirano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, homopiperacina, homopiperidina, 1,3-dioxepano, 4,7-dihidro-1,3-dioxepina y óxido de hexametileno.

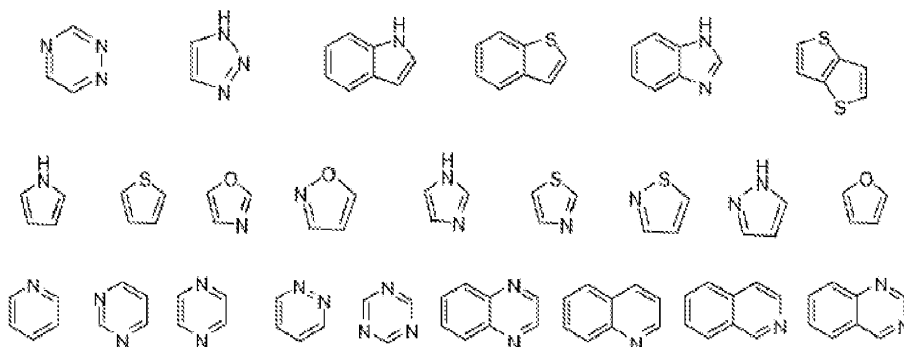
Según se usa en la presente, el término "aromático" se refiere a un carbociclo o heterociclo con uno o más anillos poliinsaturados y que tiene carácter aromático, es decir, que tiene $(4n + 2)$ electrones π (pi) deslocalizados, donde n es un número entero.

Según se usa en la presente, el término "arilo", empleado solo o en combinación con otros términos, significa, a menos que se indique otra cosa, un sistema aromático carbocíclico que contiene uno o más anillos (típicamente uno, dos o tres anillos), en donde estos anillos pueden estar ligados entre sí de un modo colgante, tales como un bifenilo, o pueden estar condensados, tales como naftaleno. Ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, antracilo y naftilo. Ejemplos preferidos son fenilo y naftilo, el más preferidos es el fenilo.

Según se usa en la presente, el término "aril-(alquilo C₁-C₃)" significa un grupo funcional en el que una cadena de alquilenos de uno a tres carbonos está ligada a un grupo arilo, p. ej., -CH₂CH₂-fenilo. Se prefiere aril-CH₂- y aril-CH(CH₃)-. El término "(aril sustituido)-(alquilo C₁-C₃)" significa un grupo funcional aril-(alquilo C₁-C₃) en el que el grupo arilo está sustituido. Se prefiere (aril sustituido)-(CH₂)-. De forma similar, el término "heteroaril-(alquilo C₁-C₃)"

significa un grupo funcional en el que una cadena de alquileo de uno a tres carbonos está ligada a un grupo heteroarilo, p. ej., $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -piridilo. Se prefiere heteroaril-(CH_2)-. El término "heteroaril(sustituido)-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_3$)" significa un grupo funcional heteroaril-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_3$) en el que el grupo heteroarilo está sustituido. Se prefiere heteroaril(sustituido)-(CH_2)-.

Según se usa en la presente, el término "heteroarilo" o "heteroaromático" se refiere a un heterociclo que tiene carácter aromático. Un heteroarilo policíclico puede incluir uno o más anillos que están parcialmente saturados. Ejemplos incluyen los siguientes restos:



Ejemplos de grupos heteroarilo también incluyen piridilo, piracínilo, pirimidinilo (particularmente 2- y 4-pirimidinilo), piridacínilo, tienilo, furilo, pirrolilo (particularmente 2-pirrolilo), imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo (particularmente 3- y 5-pirazolilo), isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo.

Ejemplos de heterociclos policíclicos y heteroarilos incluyen indolilo (particularmente 3-, 4-, 5-, 6- y 7-indolilo), indolinilo, quinolilo, tetrahydroquinolilo, isoquinolilo (particularmente 1- y 5-isoquinolilo), 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolilo, cinolinilo, quinoxalinilo (particularmente 2- y 5-quinoxalinilo), quinazolinilo, ftalacínilo, 1,8-naftiridinilo, 1,4-benzodioxanilo, cumarina, dihidrocumarina, 1,5-naftiridinilo, benzofurilo (particularmente 3-, 4-, 5-, 6- y 7-benzofurilo), 2,3-dihydrobenzofurilo, 1,2-bencisoxazolilo, benzotienilo (particularmente 3-, 4-, 5-, 6- y 7-benzotienilo), benzoxazolilo, benzotiazolilo (particularmente 2-benzotiazolilo y 5-benzotiazolilo), purinilo, bencimidazolilo (particularmente 2-bencimidazolilo), benzotriazolilo, tioxantínilo, carbazolilo, carbolínilo, acridínilo, pirrolicidínilo y quinolicidínilo.

Según se usa en la presente, el término "sustituido" significa que un átomo o grupo de átomos ha reemplazado al hidrógeno con el sustituyente ligado a otro grupo. El término "sustituido" se refiere además a cualquier nivel de sustitución, a saber mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustitución, cuando esta sustitución esté permitida. Los sustituyentes se seleccionan independientemente y la sustitución puede estar en cualquier posición químicamente accesible. En una realización, los sustituyentes varían en número entre uno y cuatro. En otra realización, los sustituyentes varían en número entre uno y tres. En otra realización más, los sustituyentes varían en número entre uno y dos.

Según se usa en la presente, el término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo referido puede estar sustituido o no sustituido. En una realización, el grupo referido está opcionalmente sustituido con cero sustituyentes, es decir, el grupo referido no está sustituido. En otra realización, el grupo referido está opcionalmente sustituido con uno o más grupos adicionales seleccionados individualmente e independientemente de los grupos descritos en la presente.

En una realización, los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en oxo, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, alquilo (incluyendo alquilo de cadena lineal, ramificado y/o insaturado), cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, fluoroalquilo, heteroalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi, $-\text{S}$ -alquilo, $\text{S}(=\text{O})_2$ alquilo, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ [alquilo sustituido o no sustituido], o fenilo sustituido o no sustituido], $-\text{C}(=\text{O})\text{N}[\text{H}$ o alquilo] $_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}$ [alquilo sustituido o no sustituido] $_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}$ [alquilo sustituido o no sustituido, o fenilo sustituido o no sustituido], $-\text{NHC}(=\text{O})$ alquilo, $-\text{N}$ [alquilo sustituido o no sustituido] $\text{C}(=\text{O})$ [alquilo sustituido o no sustituido], $-\text{NHC}(=\text{O})$ [alquilo sustituido o no sustituido], $-\text{C}(\text{OH})$ [alquilo sustituido o no sustituido] $_2$ y $-\text{C}(\text{NH}_2)$ [alquilo sustituido o no sustituido] $_2$. En otra realización, a modo de ejemplo, un sustituyente opcional se selecciona de oxo, flúor, cloro, bromo, yodo, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ y $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$. En una realización más, los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , $-\text{OH}$, alcoxi C_{1-6} , halo, amino, acetamido, oxo y nitro. En otra realización más, los sustituyentes se seleccionan independientemente

del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, acetamido y nitro. Según se usa en la presente, cuando un sustituyente es un grupo alquilo o alcoxi, la cadena de carbonos puede ser ramificada, lineal o cíclica, prefiriéndose lineal.

Compuestos de la invención

5 La presente invención se refiere al descubrimiento de compuestos que son útiles en el tratamiento y la prevención de VHB en el hombre. En un aspecto, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de VHB al alterar, acelerar, reducir retrasar y/o inhibir el ensamblaje y/o desensamblaje normal de la cápside viral de partículas inmaduras o maduras, induciendo de ese modo una morfología aberrante de la cápside y conduciendo a efectos antivirales tales como alteración del ensamblaje y/o desensamblaje de los viriones y/o la maduración de los viriones y/o la salida del virus.

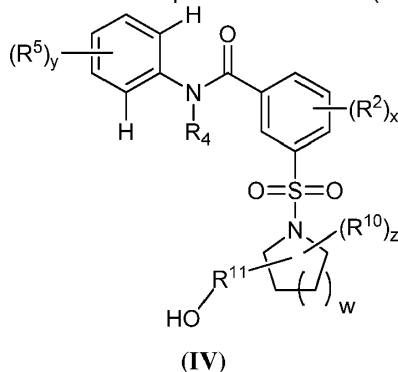
10 Los alteradores del ensamblaje de la cápside divulgados en la presente se pueden usar como monoterapia y/o en nuevos regímenes de combinación de clase cruzada para tratar la infección por VHB en el hombre. La terapia de combinación con fármacos que exhiben diferente mecanismo de acción (MOA) que actúan en diferentes etapas en el ciclo vital del virus pueden aportar una mayor eficacia debido a efectos antivirales aditivos o sinérgicos. Los regímenes de tratamiento de VIH evaluados clínicamente han mostrado que la terapia de combinación mejora la eficacia de reducción de la carga viral y reduce drásticamente el surgimiento de resistencia antiviral. La terapia de combinación para el tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C (VHC) también ha dado como resultado una mejora significativa en la respuesta antiviral sostenida y las tasas de erradicación. Así, es probable que el uso de los inhibidores del ensamblaje de la cápside de VHB de la presente invención en combinación con, por ejemplo, fármacos de NA, aporte un efecto antiviral más profundo y mayores tasas de erradicación de la enfermedad que los tratamientos de referencia actuales.

15 El ensamblaje de la cápside representa un papel fundamental en la replicación del genoma de VHB. La polimerasa de VHB se une a ARN pregenómico (ARNpg) de VHB y la encapsidación de ARNpg se debe producir antes de la síntesis de ADN de VHB. Por otra parte, está bien establecido que la acumulación nuclear del producto intermedio de replicación de ADNccc, que es responsable del mantenimiento de la replicación crónica de VHB en presencia de terapia supresora nucleosídica, requiere la cápside para transportar ADN de VHB a los núcleos. Por lo tanto, los alteradores del ensamblaje de la cápside de VHB de la invención tienen el potencial de incrementar las tasas de erradicación de VHB a través de la supresión sinérgica o aditiva de la replicación del genoma viral y de reducir adicionalmente la acumulación de ADNccc cuando se usan solos o en combinación con fármacos nucleosídicos existentes. Los alteradores del ensamblaje de la cápside de la presente invención también pueden alterar la degradación normal de proteína del núcleo, conduciendo potencialmente a una presentación alterada de antígenos del MHC-1, lo que a su vez puede incrementar las tasas de seroconversión/erradicación a través de una actividad inmunoestimulante, depurando más eficazmente las células infectadas.

20 En un aspecto, la resistencia a fármacos plantea un reto importante a las terapias actuales para la infección crónica por VHB, y la terapia de combinación de clase cruzada es una estrategia probada para retrasar el surgimiento de cepas resistentes a los fármacos. Los alteradores del ensamblaje de la cápside de la presente invención pueden, cuando se administran solos o en combinación con otra terapia para VHB, ofrecer perfiles de resistencia a fármacos perfeccionado y un manejo mejorado de VHB crónico.

25 Los compuestos útiles dentro de la invención se pueden sintetizar usando técnica muy conocidas en la especialidad de la síntesis orgánica. Las materias primas y los productos intermedios requeridos para la síntesis se pueden obtener de fuentes comerciales o sintetizar según métodos conocidos por los expertos en la especialidad.

En un aspecto, el compuesto de la invención es un compuesto de fórmula (IV)



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

50 en donde

R⁴ es H o alquilo C₁-C₆;

cada R⁵ se selecciona independientemente en cada presencia del grupo que consiste en CH₃, alcoxi C₁-C₆, halo, -CN, -NO₂, -haloalquilo C₁-C₆, -dihaloalquilo C₁-C₆ y -trihaloalquilo C₁-C₆;

5 R¹⁰ es OH, halo, alquilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)-OH, -cloroalquilo C₁-C₆, -dicloroalquilo C₁-C₆, -tricloroalquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, -difluoroalquilo C₁-C₆, trifluoroalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo, -(alquil C₁-C₄)-(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(alquil C₁-C₄)-(heterocicloalquilo C₃-C₁₀), -(alquil C₁-C₄)-(arilo) o -(alquil C₁-C₄)-(heteroarilo), y en donde el alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, el anillo de arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de R²;

10 R¹¹ es un enlace o alquileno C₁-C₃, en donde el alquileno C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de R²;

R² se selecciona independientemente en cada presencia del grupo que consiste en halo, -CN, -NO₂, -alquilo C₁-C₆, -alcoxi C₁-C₆, -fluoroalquilo C₁-C₆, -heteroalquilo C₁-C₆ y C(O)-(alquilo C₁-C₆) y C(O)-(alcoxi C₁-C₆);

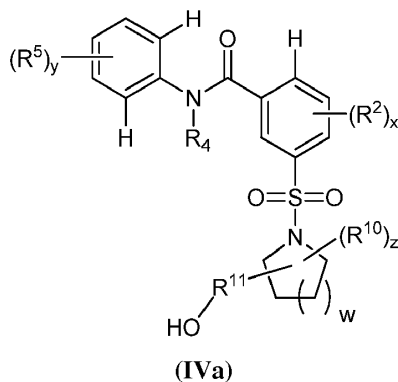
w es 0, 1 o 2;

15 cada presencia de x se selecciona independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

cada presencia de y se selecciona independientemente del grupo que consiste en 1, 2 y 3;

cada presencia de z se selecciona independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3.

En una realización, los compuestos de fórmula IV son de la Fórmula IVa:



20

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 En realizaciones de las Fórmulas IV o IVa, cada R⁵ se selecciona independientemente en cada presencia del grupo que consiste en CH₃, alcoxi C₁-C₆, halo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo y triclorometilo;

30 R¹⁰ es OH, halo, alquilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)-OH, fluoroalquilo C₁-C₆, difluoroalquilo C₁-C₆, trifluoroalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo, -(alquil C₁-C₄)-(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(alquil C₁-C₄)-(heterocicloalquilo C₃-C₁₀), -(alquil C₁-C₄)-(arilo) o -(alquil C₁-C₄)-(heteroarilo), y en donde el alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, el anillo de arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de R²;

35 R¹¹ es un enlace o alquileno C₁-C₃;

R² se selecciona independientemente en cada presencia del grupo que consiste en halo, -CN, -NO₂, -alquilo C₁-C₆, -alcoxi C₁-C₆, -fluoroalquilo C₁-C₆, -heteroalquilo C₁-C₆ y C(O)-(alquilo C₁-C₆) y C(O)-(alcoxi C₁-C₆).

40 En otras realizaciones de las Fórmulas IV y IVa, R⁵ (es decir, (R⁵)_y) es 3-F, 3-Cl, 3-CH₃, 3-CH₂F, 3-CHF₂, 4-F, 3-CH₃-4-F, 3-Cl-4-F, 3-Br-4-F, 3,4,5-trifluoro, 3,4,5-tricloro o 3-cloro-4,5-difluoro. En otra realización, w es 1 o 2.

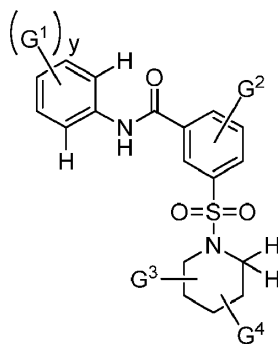
En otras realizaciones más de las Fórmulas IV y IVa,

R¹¹ es un enlace o alquileo C₁-C₃;

- 5 R¹⁰ es OH, halo, alquilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)-OH, -cloroalquilo C₁-C₆, -diclororalquilo C₁-C₆, -tricloroalquilo C₁-C₆, -fluoroalquilo C₁-C₆, -difluoroalquilo C₁-C₆, -trifluoroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo C₃-C₁₀ o fenilo, en donde el cicloalquilo C₃-C₁₀, un heterocicloalquilo C₃-C₁₀ o los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes seleccionados de halo, -alquilo C₁-C₆ y -alcoxi C₁-C₆; y

- 10 z es 0 o 1.

En otra realización, los compuestos de fórmula IV son de la Fórmula IVb:



(IVb)

- 15 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde G¹ se selecciona independientemente en cada presencia de CH₃, OCH₃, halo, CCl₃, CH₂Cl, CCl₂H, CF₂H, CH₂F y CF₃;

G² es H, alquilo C₁-C₄ o halo;

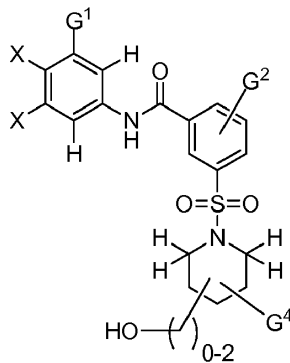
G³ es OH, CH₂OH o CH₂CH₂OH;

- 20 G⁴ es H, OH, halo, alquilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)-OH, -cloroalquilo C₁-C₆, -diclororalquilo C₁-C₆, -tricloroalquilo C₁-C₆, -fluoroalquilo C₁-C₆, -difluoroalquilo C₁-C₆, -trifluoroalquilo C₁-C₆ o fenilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes seleccionados de halo, -alquilo C₁-C₆ y -alcoxi C₁-C₆; e

y es 1, 2 o 3.

- 25 En una realización de la fórmula IVb, en la que G¹ se selecciona independientemente en cada presencia de halo, CF₃, CCl₃, CH₂Cl, CCl₂H, CF₂H, CH₂F y CF₃;

En otra realización, los compuestos de fórmula IV son de la Fórmula IVc:



(IVc)

- 30 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde X es halo;

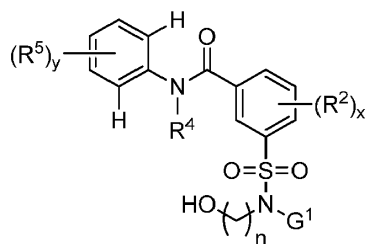
G¹ es hidrógeno o halo;

G² es H, alquilo C₁-C₄ o halo; y

G⁴ es H, halo, alquilo C₁-C₄ u OH.

- 5 En una realización de la fórmula IVc, G² es alquilo C₁-C₄ o halo, y en donde G² está en la posición 2, 3 o 4 del anillo fenílico.

En otro aspecto, se proporcionan en la presente compuestos de la Fórmula V:



10

(V)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

- 15 R⁴ es H o alquilo C₁-C₆;

G¹ es H o alquilo C₁-C₆;

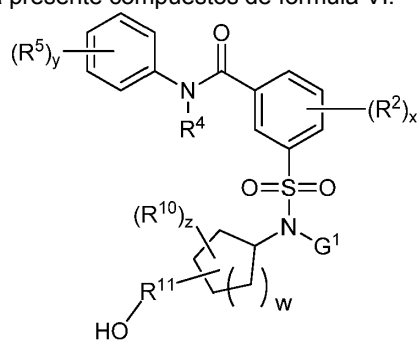
en donde cada R⁵ se selecciona independientemente en cada presencia del grupo que consiste en OH, -alquilo C₁-C₆, halo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo y triclorometilo; y

- 20 cada R² se selecciona independientemente en cada presencia del grupo que consiste en halo, -alquilo C₁-C₆ o -alcoxi C₁-C₆, n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

cada presencia de x se selecciona independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

cada presencia de y se selecciona independientemente del grupo que consiste en 1, 2 y 3.

En otro aspecto, se proporcionan en la presente compuestos de fórmula VI:



(VI)

- 25 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

R⁴ es H o alquilo C₁-C₆;

G¹ es H o alquilo C₁-C₆;

5 en donde cada R⁵ se selecciona independientemente en cada presencia del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo, -CN, -NO₂, -(L)_m-SR⁹, -(L)_m-S(=O)R⁹, -(L)_m-S(=O)₂R⁹, -(L)_m-NHS(=O)₂R⁹, -(L)_m-C(=O)R⁹, -(L)_m-OC(=O)R⁹, -(L)_mCO₂R⁸, -(L)_m-OCO₂R⁸, -(L)_m-CH(R⁸)₂, -(L)_m-N(R⁸)₂, -(L)_m-C(=O)N(R⁸)₂, -(L)_m-OC(=O)N(R⁸)₂, -(L)_m-NHC(=O)NH(R⁸), -(L)_m-NHC(=O)R⁹, -(L)_m-NHC(=O)OR⁹, -(L)_m-C(OH)(R⁸)₂, -(L)_mC(NH₂)(R⁸)₂, -haloalquilo C₁-C₆, -dihaloalquilo C₁-C₆ y -trihaloalquilo C₁-C₆;

L es independientemente, en cada presencia, un radical bivalente seleccionado de -(alquilen C₁-C₃)-, -(cicloalquilen C₃-C₇)-, -(alquilen C₁-C₃)_m-O-(alquilen C₁-C₃)_m-, o -(alquilen C₁-C₃)_m-NH-(alquilen C₁-C₃)_m-;

10 cada R⁸ es independientemente, en cada presencia, H, alquilo C₁-C₆, -C₁-C₆ haloalquilo, -dihaloalquilo C₁-C₆, -trihaloalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo, -(alquil C₁-C₄)-(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(alquil C₁-C₄)-(heterocicloalquilo C₃-C₁₀), -(alquil C₁-C₄)-(arilo) o -(alquil C₁-C₄)-(heteroarilo), y en donde el alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de R²;

15 R⁹ es C₁-C₆ alquilo, -C₁-C₆ haloalquilo, -C₁-C₆ dihaloalquilo, -C₁-C₆ trihaloalquilo, C₁-C₆ heteroalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, a C₃-C₁₀ heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -(alquil C₁-C₄)-(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(alquil C₁-C₄)-(heterocicloalquilo C₃-C₁₀), -(alquil C₁-C₄)-(arilo) o -(alquil C₁-C₄)-(heteroarilo), y en donde el alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, el anillo de arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de R²;

20 R¹⁰ es OH, alquilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)-OH, fluoroalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, un heterocicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo, -(alquil C₁-C₄)-(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(alquil C₁-C₄)-(heterocicloalquilo C₃-C₁₀), -(alquil C₁-C₄)-(arilo) o -(alquil C₁-C₄)-(heteroarilo), y en donde el alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, el anillo de arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de R²;

25 R¹¹ es un enlace o alquileno C₁-C₃, en donde el alquileno C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de R²;

R² se selecciona independientemente en cada presencia del grupo que consiste en halo, -CN, -NO₂, -alquilo C₁-C₆, -alcoxi C₁-C₆, -fluoroalquilo C₁-C₆, -heteroalquilo C₁-C₆ y C(O)-(alquilo C₁-C₆);

w es 0, 1 o 2;

30 cada presencia de x se selecciona independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

cada presencia de y se selecciona independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

cada presencia de z se selecciona independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, y 3; y

cada presencia de m es independientemente 0, 1 o 2.

En ciertas realizaciones de la fórmula VI,

35 R⁴ es H o alquilo C₁-C₆;

G¹ es H o alquilo C₁-C₆;

40 cada R⁵ se selecciona independientemente en cada presencia del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo, -CN, -NO₂, -haloalquilo C₁-C₆, -dihaloalquilo C₁-C₆ y -trihaloalquilo C₁-C₆;

45 R¹⁰ es OH, halo, alquilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)-OH, -haloalquilo C₁-C₆, -dihaloalquilo C₁-C₆, -trihaloalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, un heterocicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo, -(alquil C₁-C₄)-(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(alquil C₁-C₄)-(heterocicloalquilo C₃-C₁₀), -(alquil C₁-C₄)-(arilo) o -(alquil C₁-C₄)-(heteroarilo), y en donde el alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, el anillo de arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de R²;

R¹¹ es un enlace o alquileo C₁-C₃, en donde el alquileo C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de R²;

5 R² se selecciona independientemente en cada presencia del grupo que consiste en halo, -CN, -NO₂, -alquilo C₁-C₆, -alcoxi C₁-C₆, -fluoroalquilo C₁-C₆, -heteroalquilo C₁-C₆, C(O)-(alquilo C₁-C₆) y C(O)-(alcoxi C₁-C₆).

w es 0, 1 o 2;

10 cada presencia de x se selecciona independientemente del grupo que consiste en 0,1,2, 3 y 4;

cada presencia de y se selecciona independientemente del grupo que consiste en 0,1,2,3 y 4; y

15 cada presencia de z se selecciona independientemente del grupo que consiste en 0,1,2 y 3.

En otra realización de la fórmula VI,

20 cada R⁵ se selecciona independientemente en cada presencia del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo y triclorometilo;

25 R¹⁰ es OH, halo, alquilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)-OH, fluoroalquilo C₁-C₆, difluoroalquilo C₁-C₆, trifluoroalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, un heterocicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo, -(alquil C₁-C₄)-(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(alquil C₁-C₄)-(heterocicloalquilo C₃-C₁₀), -(alquil C₁-C₄)-(arilo) o -(alquil C₁-C₄)-(heteroarilo), y en donde el alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, el anillo de arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de R²;

R¹¹ es un enlace o alquileo C₁-C₃; y

30 R² se selecciona independientemente en cada presencia del grupo que consiste en halo, -CN, -NO₂, -alquilo C₁-C₆, -alcoxi C₁-C₆, -fluoroalquilo C₁-C₆, -heteroalquilo C₁-C₆, y C(O)-(alquilo C₁-C₆) y C(O)-(alcoxi C₁-C₆).

En otras realizaciones de la fórmula VI, R⁵ es 3-F, 3-Cl, 3-CH₃, 3-CH₂F, 3-CHF₂, 4-F, 3-CH₃-4-F, 3-Cl-4-F, 3-Br-4-F, 3,4,5-trifluoro, 3,4,5-tricloro o 3-cloro-4,5-difluoro. En otra realización, w es 1 o 2.

35 En otra realización más de la fórmula VI,

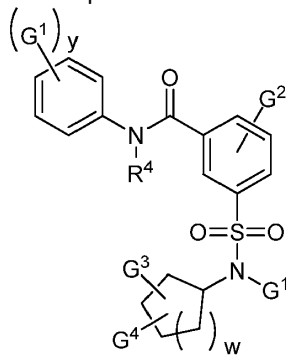
R¹¹ es un enlace o alquileo C₁-C₃;

40 R¹⁰ es OH, halo, alquilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)-OH, -cloroalquilo C₁-C₆, -dicloroalquilo C₁-C₆, -tricloraalquilo C₁-C₆, -fluoroalquilo C₁-C₆, -difluoroalquilo C₁-C₆, -trifluoroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, un heterocicloalquilo C₃-C₁₀ o fenilo, en donde los grupos cicloalquilo C₃-C₁₀, un heterocicloalquilo C₃-C₁₀ o fenilo están opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes seleccionados de halo, -alquilo C₁-C₆ y -alcoxi C₁-C₆; y

z es 0 o 1.

45

En otro aspecto, se proporcionan en la presente compuestos de fórmula VIa:



(VIa)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde R⁴ es H o alquilo C₁-C₆;

G¹ se selecciona independientemente en cada presencia de CH₃, OCH₃, halo, CCl₃, CH₂Cl, CCl₂H, CF₂H, CH₂F y CF₃;

G² es H, alquilo C₁-C₄ o halo;

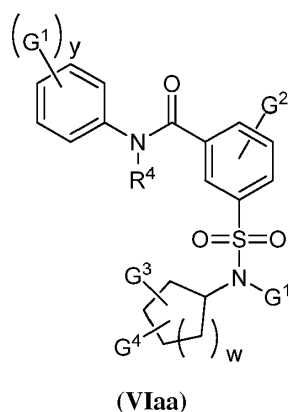
G³ es OH, CH₂OH o CH₂CH₂OH;

- 5 G⁴ es H, OH, halo, alquilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)-OH, -cloroalquilo C₁-C₆, -diclororalquilo C₁-C₆, -tricloroalquilo C₁-C₆, -fluoroalquilo C₁-C₆, -difluoroalquilo C₁-C₆, -trifluoroalquilo C₁-C₆ o fenilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes seleccionados de halo, -alquilo C₁-C₆ y -alcoxi C₁-C₆;

w es 0, 1 o 2; y

- 10 y es 1, 2 o 3.

En una realización, los compuestos de fórmula VI son de la Fórmula VIa:



- 15 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde G¹ se selecciona independientemente en cada presencia de H o alquilo C₁-C₆;

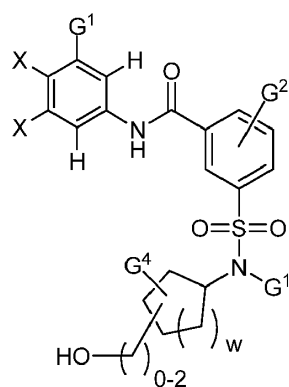
G² es H, alquilo C₁-C₄ o halo;

G³ es OH, CH₂OH o CH₂CH₂OH;

G⁴ es, OH; e

- 20 y es 1, 2 o 3.

En otro aspecto, se proporcionan en la presente compuestos de fórmula VIb:



(VIb)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde X es halo;

5 G¹ es hidrógeno o halo;

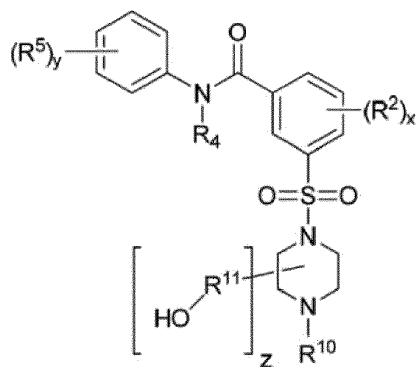
G² es H, alquilo C₁-C₄ o halo;

G⁴ es H, halo, alquilo C₁-C₄ u OH; y

w es 0, 1 o 2.

En otro aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula VII:

10



(VII)

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

15 en donde

R⁴ es H o alquilo C₁-C₆;

R¹⁰ es C(=O)-(cicloalquilo C₃-C₁₀), en donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con halo, -haloalquilo C₁-C₆, -dihaloalquilo C₁-C₆ o -trihaloalquilo C₁-C₆;

20 cada R⁵ se selecciona independientemente en cada presencia del grupo que consiste en 3-F, 3-Cl, 3-CH₃, 3-CH₂F, 3-CHF₂, 4-F, 3-CH₃-4-F, 3-Cl-4-F, 3-Br-4-F, 3,4,5-trifluoro, 3,4,5-tricloro y 3-cloro-4,5-difluoro;

R¹¹ es un enlace o alquileo C₁-C₃, en donde el alquileo C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de R²;

ES 2 649 410 T3

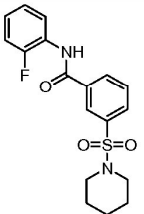
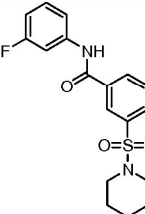
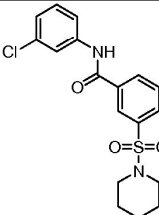
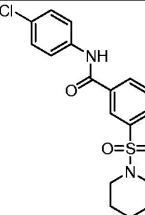
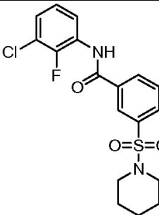
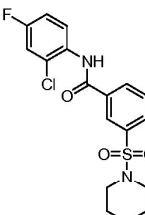
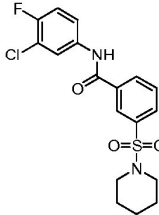
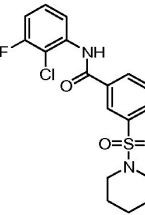
R² se selecciona independientemente en cada presencia del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄ y halo;

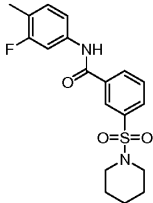
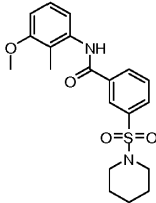
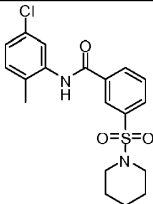
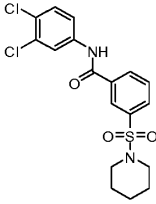
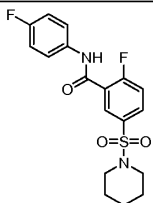
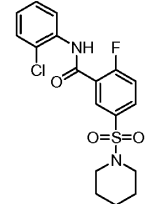
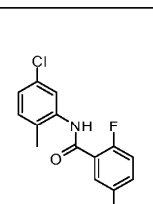
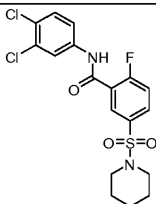
cada presencia de x se selecciona independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 o 4;

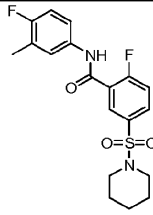
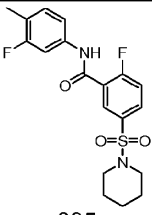
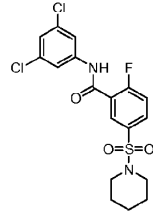
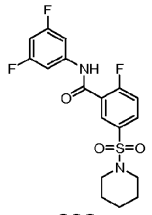
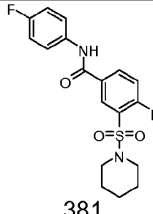

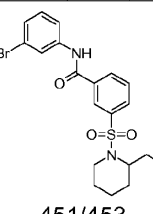
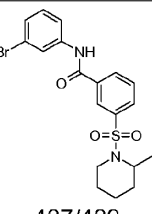
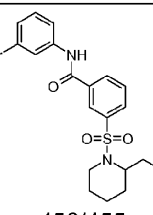
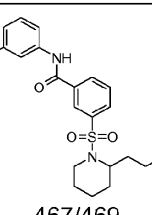
cada presencia de y se selecciona independientemente del grupo que consiste en 1, 2 y 3; y

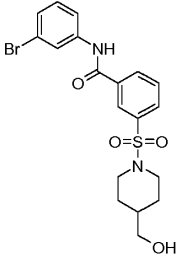
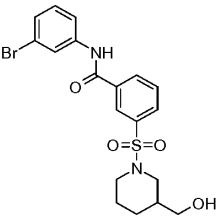
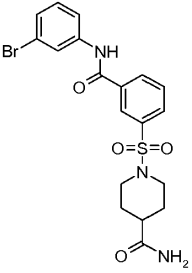
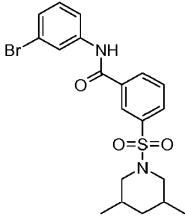
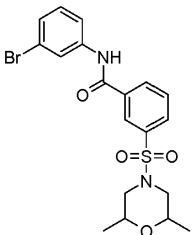
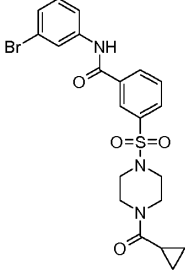
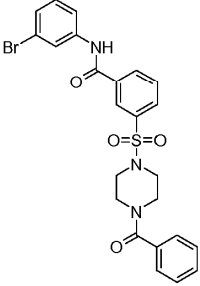
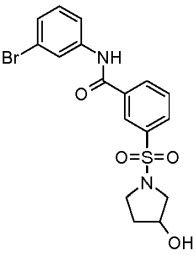
z es 0 o 1.

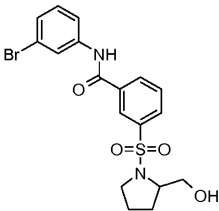
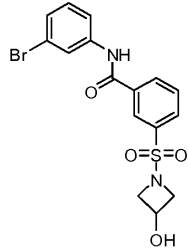
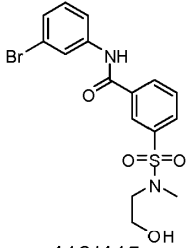
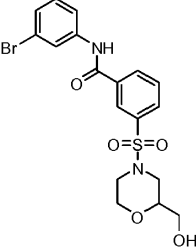
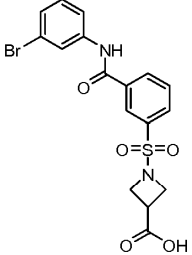
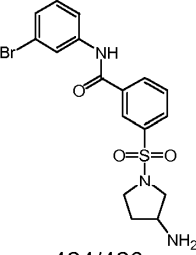
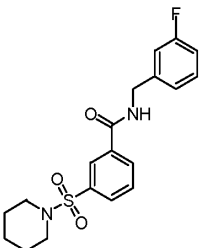
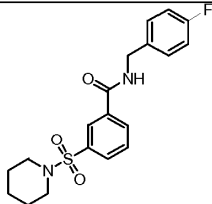
- 5 En una realización de la fórmula VII, R⁵ es 3-F, 3-Cl, 3-CH₃, 3-CH₂F, 3-CHF₂, 4-F, 3-CH₃-4-F, 3-Cl-4-F, 3-Br-4-F, 3,4,5-trifluoro, 3,4,5-tricloro o 3-cloro-4,5-difluoro. En otra realización, R² es H, alquilo C₁-C₄ o halo. En otra realización más, R¹⁰ es C(=O)-(cicloalquilo C₃-C₁₀), en donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con halo, -haloalquilo C₁-C₆, -dihaloalquilo C₁-C₆ o -trihaloalquilo C₁-C₆.
- 10 Se apreciará que la descripción de la presente invención se debe considerar en congruencia con las leyes y los principios de los enlaces químicos. En algunas realizaciones, puede ser necesario retirar un átomo de hidrógeno a fin de alojar un sustituyente en cualquier posición dada.
- 15 Se apunta para las estructuras genéricas descritas en la presente que los anillos que están sustituidos por dos o más variables (grupos R, grupos G, etc.) pueden indicar, por ejemplo, patrones de sustitución bien vecinales (p. ej., compuestos 960D1 y 960D2) o bien geminales (p. ej., compuesto 916).
- 20 Realizaciones preferidas de las Fórmulas IV, IVa, IVb, IVc, V, VI, VIa, VIa y VIII, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, así como enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, diastereoisómeros, atropisómeros o racematos de las mismas, y se muestran posteriormente en la Tabla 1 y también se considera que son "compuestos de la invención." (Algunos compuestos de la Tabla 1 no incluyen hidrógenos en los grupos hidroxilo; se entiende que "-O" indica un sustituyente hidroxilo en estas posiciones.)
- 25 Los códigos de los métodos sintéticos se refieren a las metodologías de síntesis proporcionadas en la sección experimental. Por ejemplo, "A19B03C15" se refiere al uso del producto intermedio A19 para la región A, el producto intermedio B03 para la región B y el producto intermedio C15 para la región C, y "GA" se refiere a los procedimientos de síntesis generales G y A.

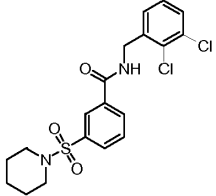
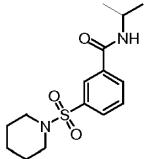
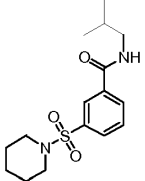
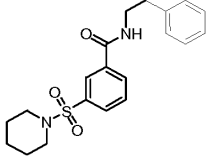
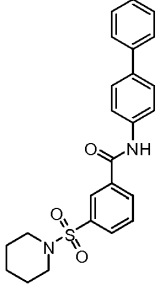
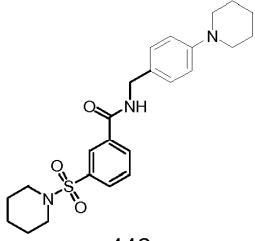
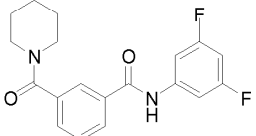
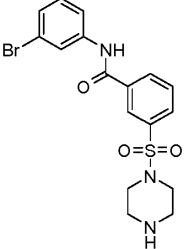
Tabla 1 (* = fuera del alcance de la invención)			
Estructura (MS)(+H) ⁺ Método sintético	ID. Comp.	Estructura (MS)(+H) ⁺ Método sintético	ID. Comp.
 <p>363 GB A01B01C01</p>	001*	 <p>363 GB A01B01C02</p>	002*
 <p>379/381 GB A01B01C05</p>	005*	 <p>379/381 GB A01B01C06</p>	006*
 <p>397/399 GB A01B01C13</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.60 (br, 1H), 8.29 (m, 2H), 7.94 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.22(m, 1H), 2.92(m,4H), 1.53(m, 4H), 1.35(m, 2H),</p>	013*	 <p>397/399 GB A01B01C14</p>	014*
 <p>397/399 GB A01B01C15</p>	015*	 <p>397/399 GB A01B01C16</p>	016*

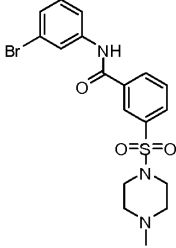
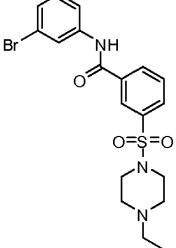
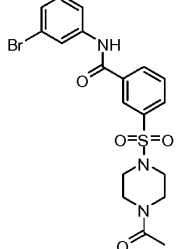
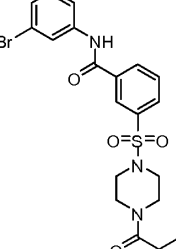
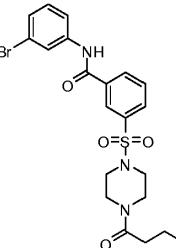
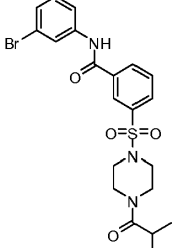
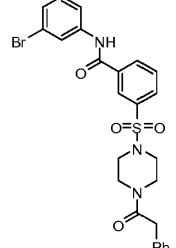
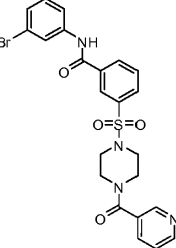
 <p>377 GB A01B01C21</p>	021*	 <p>389 GB A01B01C22</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.22 (br, 1H), 8.29 (m, 2H), 7.91 (m, 1 H), 7.78 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 3.79(s, 3H), 2.92(m,4H), 2.02(s, 3H),1.53(m, 4H), 1.35(m, 2H),</p>	022*
 <p>393/395 GB A01B01C25</p>	025*	 <p>413/415 GB A01B01C26</p>	026*
 <p>381 GB A01B02C03</p>	033*	 <p>397/399 GB A01B02C04</p>	034*
 <p>411/413 GB A01B02C25</p>	037*	 <p>431/433 GB A01B02C26</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.11 (m, 1 H), 8.05 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.53(m, 2H), 3.05(m,4H), 1.67(m, 4H), 1.48(m, 2H)</p>	038*

 <p>395 GB A01B02C20</p>	041*	 <p>395 GB A01B02C21</p>	042*
 <p>431/433 GB A01B02C89</p>	049*	 <p>399 GB A01B02C24</p>	050*
 <p>381 GB A01B03C03</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (t, 1H), 8.18(m 1 H), 7.95 (s, 1H), 7.61 (q, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.09(m, 2H), 3.21(t, 4H), 1.65(m, 4H), 1.53(q, 2H),</p>	053*	 <p>397/399 GB A01B03C04</p>	054*
 <p>451/453 GA A02B01C31</p>	061*	 <p>437/439 GA A03B01C31</p>	062*
 <p>453/455 GA A04B01C31</p>	063	 <p>467/469 GA A05B01C31</p>	064

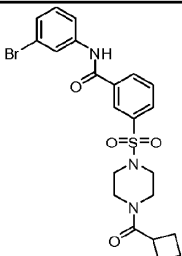
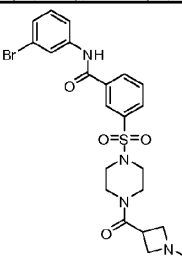
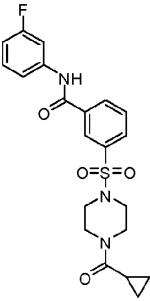
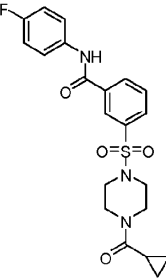
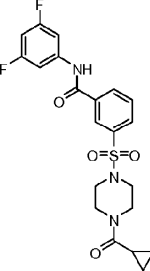
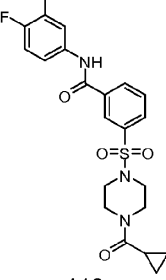
 <p>453/455 GA A06B01C31</p>	<p>065</p>	 <p>453/455 GA A07B01C31</p>	<p>066</p>
 <p>466/468 GA A12B01C31</p>	<p>071*</p>	 <p>451/453 GA A13B01C31</p>	<p>072*</p>
 <p>453/455 GA A14B01C31</p>	<p>073*</p>	 <p>492/494 GA A15B01C31</p>	<p>074*</p>
 <p>528/530 GA A16B01C31</p>	<p>075*</p>	 <p>425/427 GA A17B01C31</p>	<p>076</p>

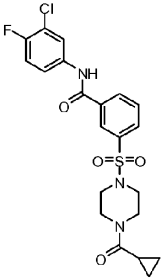
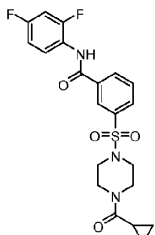
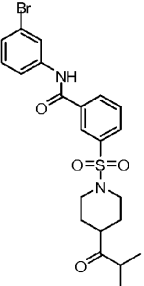
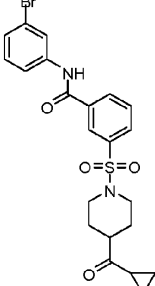
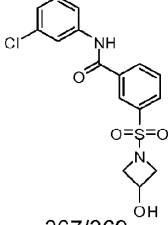
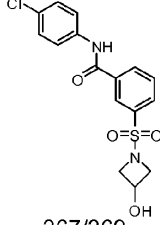
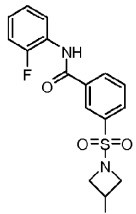
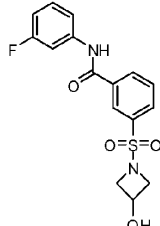
 <p>439/441 GA A18B01C31</p>	077	 <p>411/413 GA A19B01C31</p>	078
 <p>413/415 GA A20B01C31</p>	079	 <p>455/457 GA A21B01C31</p>	080*
 <p>439/441 GA A22B01C31</p>	081*	 <p>424/426 GA A23B01C31</p>	082*
 <p>377 GB A01B01C66</p>	083*	 <p>377 GB A01B01C66</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 8.19 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.08 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 4.65 (d, 2H), 2.98 (t, 4H), 1.62 (m, 4H), 1.42 (m, 2H).</p>	084*

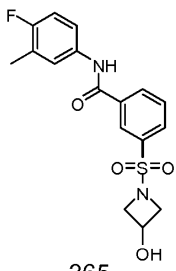
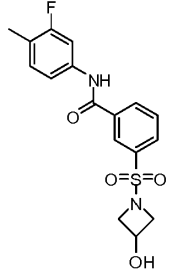
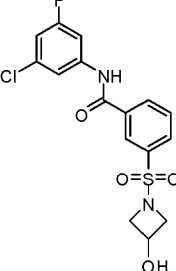
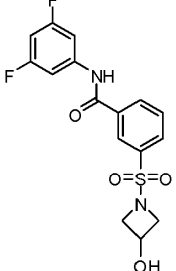
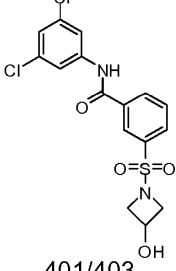
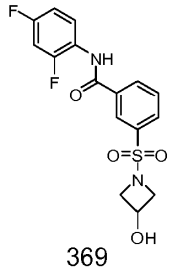
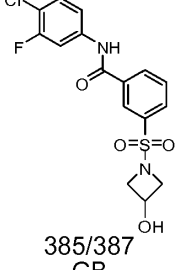
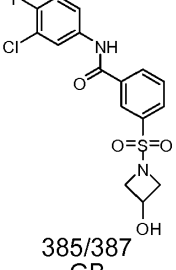
 <p>427/429 GB A01B01C77</p>	097*	 <p>311 GB A01B01C32</p>	098*
 <p>325 GB A01B01C33</p>	099*	 <p>373 GB A01B01C34</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 7.98 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 6.42 (d, 1H), 3.72 (m, 2H), 2.95 (m, 6H), 1.62 (m, 4H), 1.40 (m, 2H).</p>	100*
 <p>421 GB A01B01C36</p>	103*	 <p>442 GB A01B01C37</p>	104*
 <p>345 GB A01B13C24</p>	115*	 <p>424/426 GA A24B01C31</p>	116*

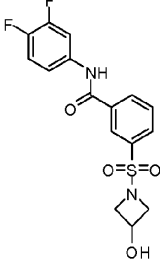
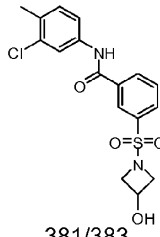
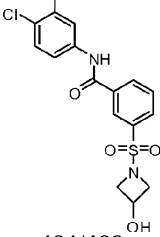
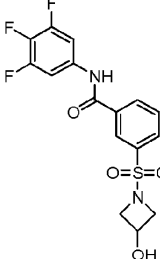
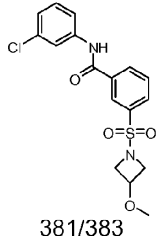
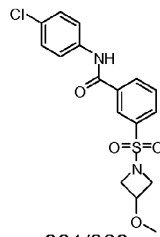
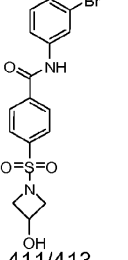
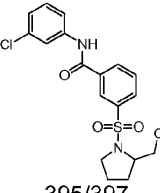
 <p>438/440 GA A25B01C31</p>	117*	 <p>452/454 GA A26B01C31</p>	118*
 <p>466/468 GA A27B01C31</p>	119*	 <p>480/482 GA A28B01C31</p>	120*
 <p>494/496 GA A29B01C31</p>	121*	 <p>494/496 GA A30B01C31</p>	122*
 <p>542/544 GA A31B01C31</p>	123*	 <p>529/531 GA A32B01C31</p>	124*

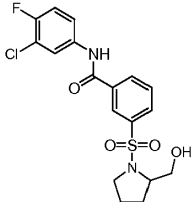
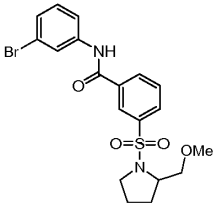
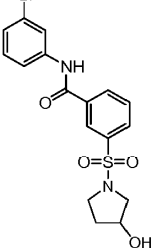
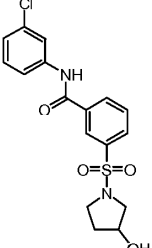
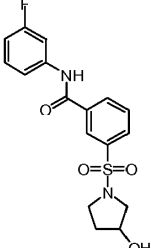
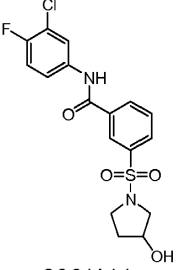
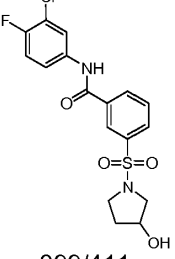
<p>500/502 GA A33B01C31</p>	125*	<p>501/503 GA A34B01C31</p>	126*
<p>507/509 GA A35B01C31</p>	127*	<p>521/523 GA A36B01C31</p>	128*
<p>508/510 GA A37B01C31</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.18 (m, 2H), 8.06(br, 1 H), 7.94 (d, 2H), 7.72 (t, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 3.80(m, 4H), 3.08(m, 4H), 2.87(m, 1H), 1.25 (m, 2H), 1.06 (m, 1H), 0.94 (m, 1H).</p>	129*	<p>507/509 GA A38B01C31</p>	130*
<p>517/519 GA A39B01C31</p>	131*	<p>560/562 GA A40B01C31</p>	132*

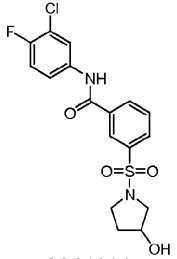
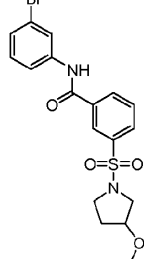
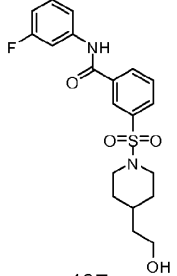
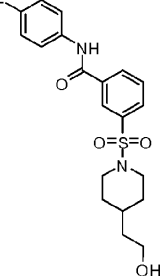
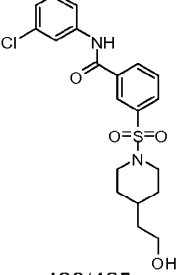
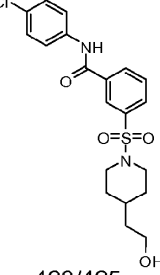
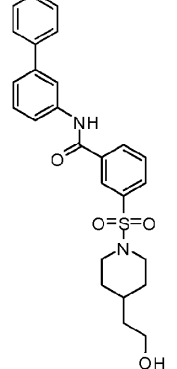
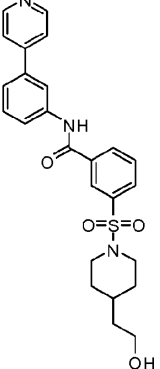
		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.16(m, 2 H), 7.88 (m, 2H), 7.69 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 3.71(m, 4H), 3.04(m, 4H), 1.29(m, 2H), 1.07 (m, 2H).	
 <p>506/508 GA A45B01C31</p>	135*	 <p>521/523 GA A43B01C31</p>	136*
 <p>432 GB A15B01C02</p>	141	 <p>432 GB A15B01C03</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.93 (m, 1 H), 7.85 (s, 1H), 7.72(m, 1H), 7.62(m, 2H), 7.10(t, 2H), 3.76(br,4H), 3.07 (br,4H), 1.62(m, 1H), 1.62 (m,1H), 0.93 (m,2H), 0.75(m,2H)</p>	142
 <p>450 GB A15B01C24</p>	147*	 <p>446 GB A15B01C20</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.91 (m, 1 H), 7.83(d, 1H), 7.70(t, 1H), 7.50(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.02(t,1H), 3.75 (br,4H), 3.05 (br,4H) 1.62(m, 1H), 0.93 (m,2H), 0.75(m,2H)</p>	148

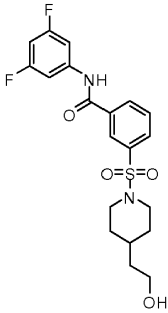
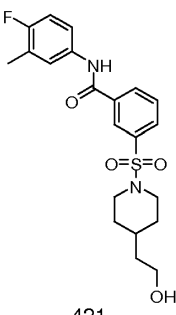
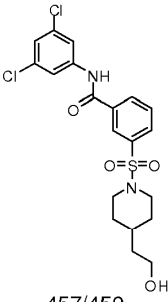
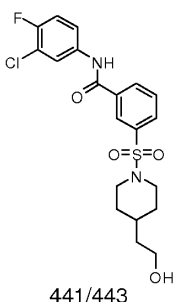
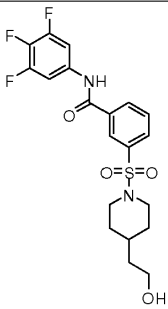
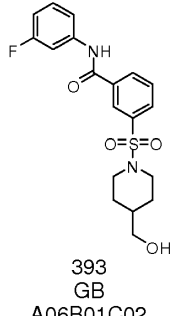
 <p>466/468 GB A15B01C15</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H), 8.17(m, 1H), 8.13 (s, 1 H), 7.91(m, 1H), 7.86(m, 1H), 7.71(t, 1H), 7.50(m, 1H), 7.16(t,1H), 3.75 (br,4H), 3.04 (br,4H) 1.62(m,1H), 0.93 (m,2H),0.75(m,2H)</p>	151	 <p>450 GB A15B01C82</p>	152*
 <p>493/495 GA A48B01C31</p>	159*	 <p>491/493 GA A15B01C31</p>	160*
 <p>367/369 GB A19B01C05</p>	168	 <p>367/369 GB A19B01C06</p>	169
 <p>351 GB A19B01C01</p>	170*	 <p>351 GB</p>	171

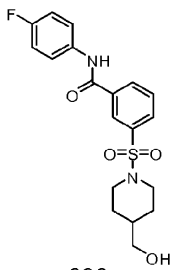
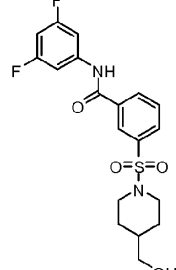
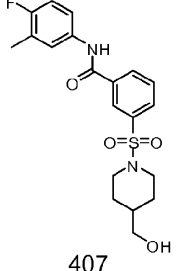
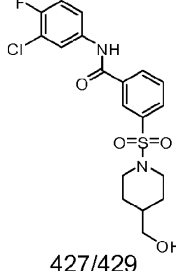
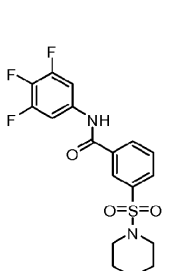
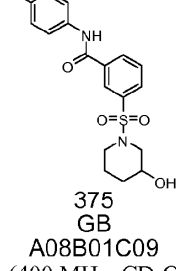
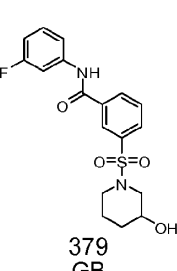
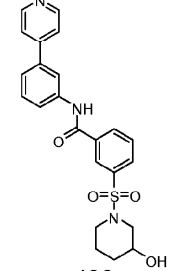
 <p>365 GB A19B01C20</p>	<p>174</p>	<p>A19B01C02</p>  <p>365 GB A19B01C21</p>	<p>175</p>
 <p>385/387 GB A19B01C17</p>	<p>176</p>	 <p>369 GB A19B01C24</p>	<p>177</p>
 <p>401/403 GB A19B01C79</p>	<p>178</p>	 <p>369 GB A19B01C24</p>	<p>179*</p>
 <p>385/387 GB A19B01C15</p>	<p>180</p>	 <p>385/387 GB A19B01C15</p>	<p>181</p>

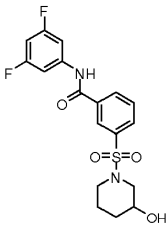
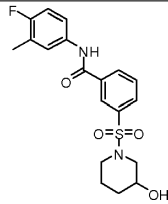
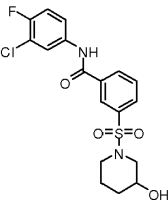
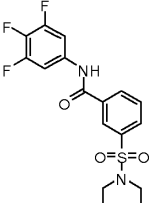
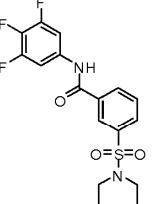
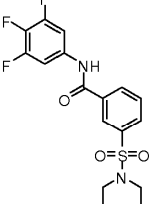
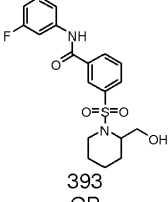
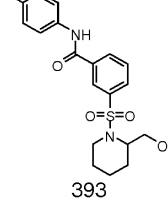
 <p>369 GB A19B01C63</p>	182	 <p>381/383 A19B01C27</p>	183
 <p>401/403 GB A19B01C26</p>	184	 <p>387 GB A19B01C40</p>	186
 <p>381/383 GB A108B01C05</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.34 (m, 2H), 8.024(d, 1 H), 7.98 (d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.14(m, 1H), 4.02(m, 3H), 3.60(m, 2H), 3.16(s, 3H)</p>	191*	 <p>381/383 GB A108B01C06</p>	192*
 <p>411/413 GA A108B16C31</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.16 (d,</p>	201	 <p>395/397 GB A18B01C05</p>	206

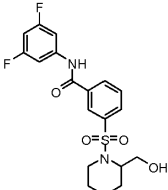
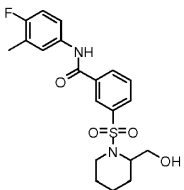
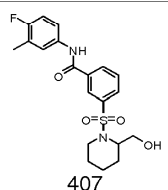
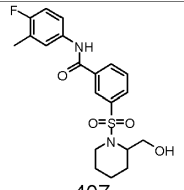
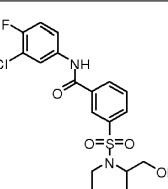
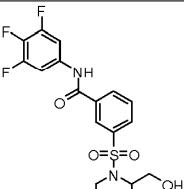
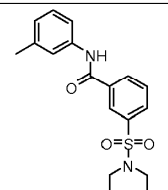
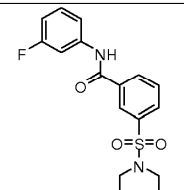
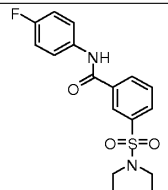
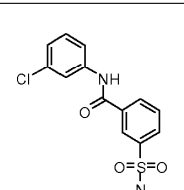
<p>2H), 8.04(br, 1 H), 7.97 (d, 2H), 7.67 (q, 1H), 7.30 (m, 2H), 4.34(m, 1H), 4.00(m, 2H), 3.50(m, 2H).</p>			
		 <p>413/415 GB A18B01C15</p>	<p>208</p>
 <p>453/455 GB A109B01C31</p>	<p>210*</p>	 <p>425/427 GA A17B01C31</p>	<p>212</p>
 <p>381/383 GB A17B01C05</p>	<p>215</p>	 <p>365 GB A17B01C02</p>	<p>216</p>
 <p>399/411 GB A17B01C15</p>	<p>217</p>	 <p>399/411 GB A17B01C15</p>	<p>217_R</p>

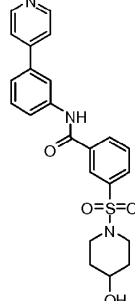
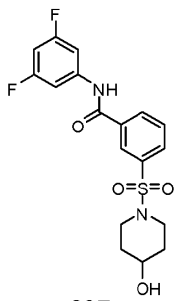
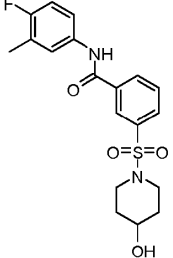
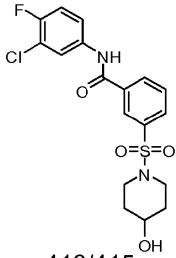
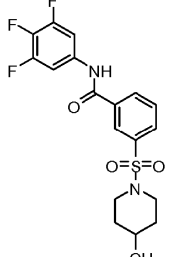
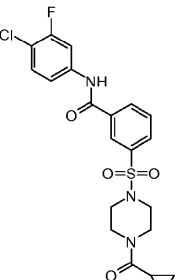
 <p>399/411 GB A17B01C15</p>	<p>217_S</p>	 <p>439/441 GB A130B01C31</p>	<p>219*</p>
 <p>407 GB A09B01C02</p>	<p>224</p>	 <p>407 GB A09B01C03</p>	<p>225</p>
 <p>423/425 GB A09B01C05</p>	<p>226</p>	 <p>423/425 GB A09B01C06</p>	<p>227</p>
 <p>465 GB A09B01C36</p>	<p>228*</p>	 <p>466 GB A09B01C45</p>	<p>229*</p>

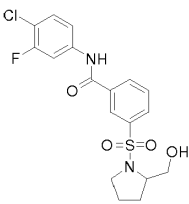
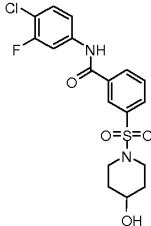
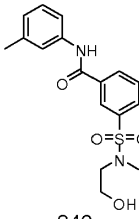
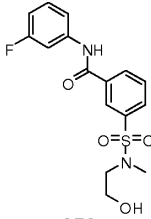
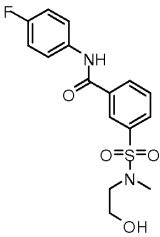
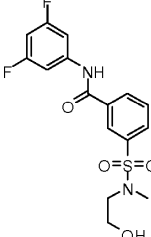
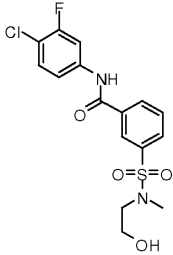
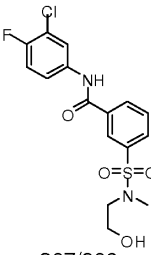
 <p>425 GB A09B01C24</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.39 (s, 1H), 8.16(m, 2 H), 7.90 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.36 (m, 2H), 6.64(m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.37 (m, 1H), 1.28 (m, 3H).</p>	230	 <p>421 GB A09B01C20</p>	231
 <p>457/459 GB A09B01C79</p>	233	 <p>441/443 GB A09B01C15</p>	234
 <p>443 GB A09B01C40</p>	238	 <p>393 GB A06B01C02</p>	244

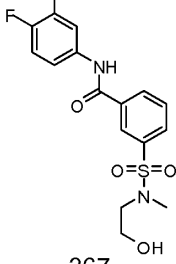
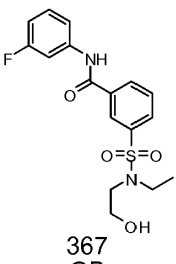
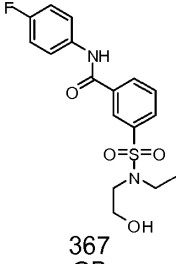
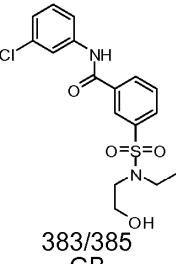
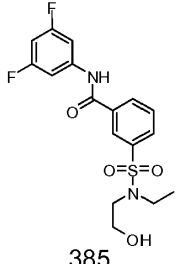
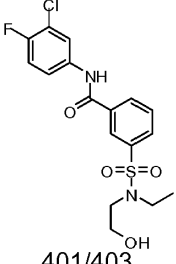
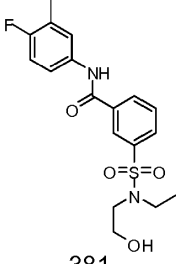
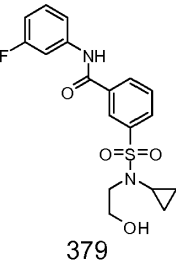
 <p>393 GB A06B01C03</p>	245	 <p>411 GB A06B01C24</p>	250
 <p>407 GB A06B01C20</p>	251	 <p>427/429 GB A06B01C15</p>	254
 <p>429 GB A06B01C40</p>	258	 <p>375 GB A08B01C09</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.61 (t, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.85 (t, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.27 (m, 1H)</p>	263
 <p>379 GB A08B01C02</p>	264	 <p>438 GB A08B01C45</p>	269*

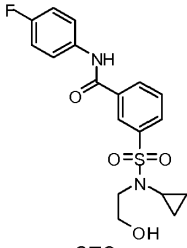
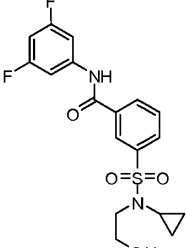
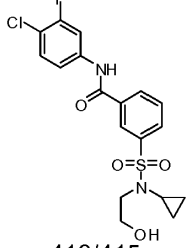
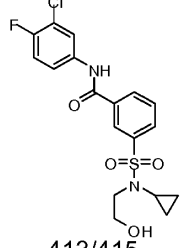
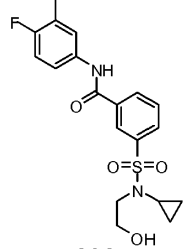
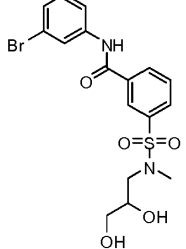
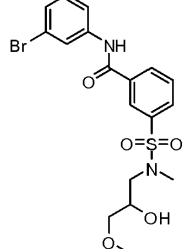
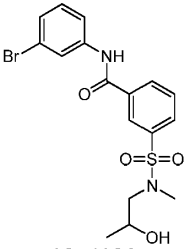
 <p>397 GB A08B01C24</p>	<p>270</p>	 <p>393 GB A08B01C20</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.06 (t, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 3.31 (d, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.26 (m, 1H)</p>	<p>271</p>
 <p>413/415 GB A08B01C15</p>	<p>274</p>	 <p>415 GB A08B01C40</p>	<p>278</p>
 <p>415 GB A08B01C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.33 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.28 (m, 1H).</p>	<p>278_E1</p>	 <p>415 GB A08B01C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.33 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.28 (m, 1H).</p>	<p>278_E2</p>
 <p>393 GB A04B01C02</p>	<p>284</p>	 <p>393 GB A04B01C03</p>	<p>285</p>

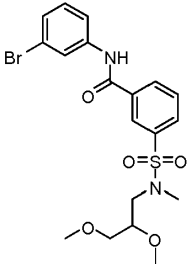
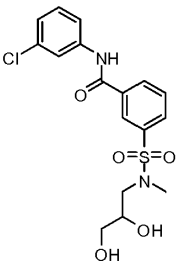
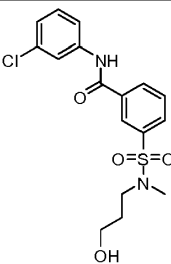
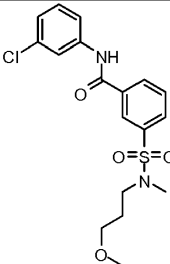
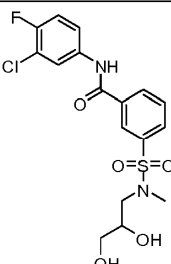
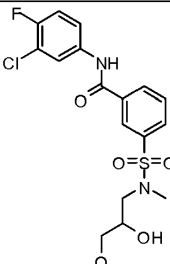
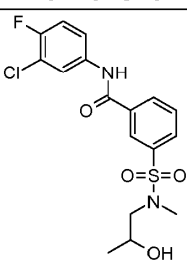
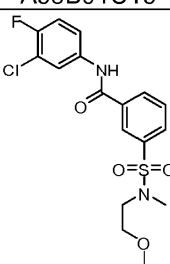
 <p>411 GB A04B01C24</p>	290	 <p>407 GB A04B01C20</p>	291
 <p>407 GB A04B01C20</p>	291_E1	 <p>407 GB A04B01C20</p>	291_E2
 <p>427/429 GB A04B01C15</p>	294	 <p>429 GB A04B01C40</p>	298
 <p>375 GB A10B01C08</p>	302	 <p>379 GB A10B01C02</p>	304
 <p>379 GB A10B01C03</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.57(s, 1H), 8.26 (m, 2H), 7.94 (m, 1 H), 7.81 (m,</p>	305	 <p>395/397 GB A10B01C05</p>	306

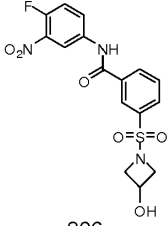
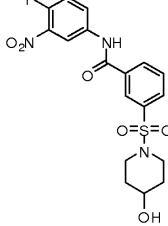
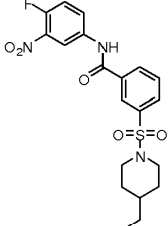
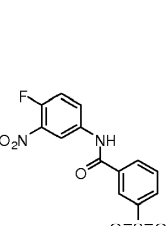
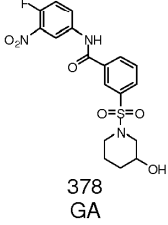
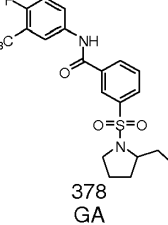
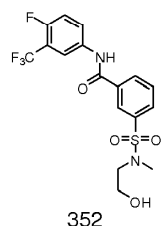
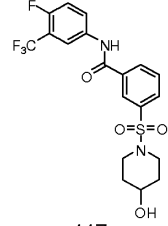
<p>3H), 7.23 (m, 2H), 4.70(s, 1H), 3.47(d, 1H), 3.20(m,2H), 2.78(m, 2H), 1.76(m, 2H), 1.45(m,2H)</p>			
<p></p> <p>438 GB A10B01C45</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.69(s, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.33 (m, 2H), 8.21 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.87(m, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.57(m,2H), 3.53(m, 2H), 3.18(m, 3H), 2.68(m,2H), 1.77(m,2H), 1.45(m,2H)</p>	309*	<p></p> <p>397 GB A10B01C24</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.83(s, 1H), 8.25 (m, 2H), 7.96 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.01(m, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.54(m,1H),3.17(m, 2H), 1.76(m, 2H),1.44(m,2H)</p>	310
<p></p> <p>393 GB A10B01C20</p>	311	<p></p> <p>413/415 GB A10B01C15</p>	314
<p></p> <p>415 GB A10B01C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.81(s, 1H), 8.28 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.74 (m, 2H), 4.68(d,1H), 3.54(m,2H), 3.15(m, 2H), 2.81(m, 2H), 1.74(m,2H), 1.42(m,2H).</p>	318	<p></p> <p>466/468 GA A15B01C83</p>	321*

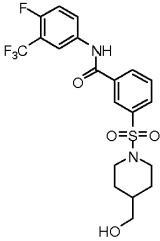
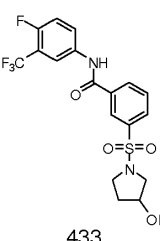
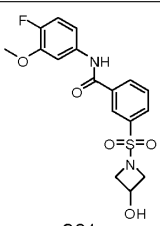
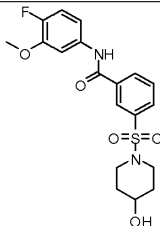
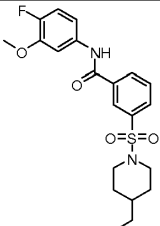
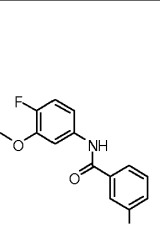
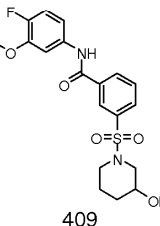
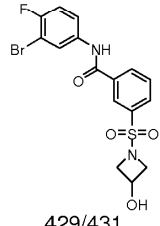
 <p>413/415 GA A04B01C83</p>	<p>322</p>	 <p>413/415 GA A10B01C83</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.79(s, 1H), 8.27(d, 1H), 7.95 (m, 2 H), 7.83 (m, 1H), 7.59 (d, 2H), 3.16(d, 2H), 2.77 (m, 2H), 1.73(m,2H), 1.43(m, 2H), 1.17(m, 1H)</p>	<p>328</p>
 <p>349 GB A20B01C08</p>	<p>329</p>	 <p>353 GB A20B01C02</p>	<p>331</p>
 <p>353 GB A20B01C03</p>	<p>332</p>	 <p>371 GB A20B01C24</p>	<p>335</p>
 <p>387/389 GB A20B01C83</p>	<p>336</p>	 <p>387/389 GB A20B01C15</p>	<p>337</p>

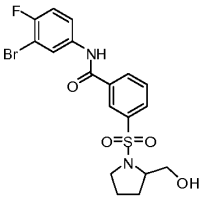
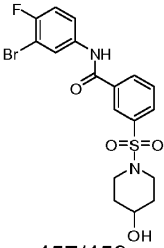
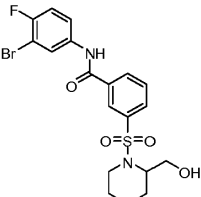
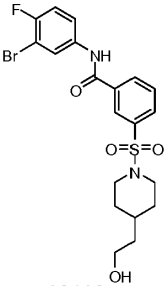
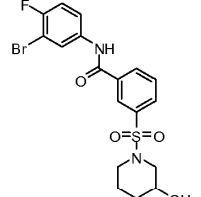
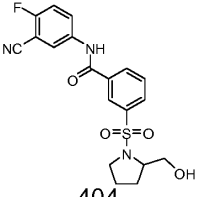
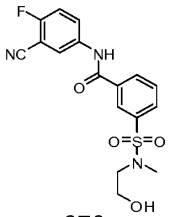
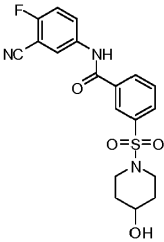
 <p>367 GB A20B01C20</p>	<p>338</p>	 <p>367 GB A50B01C02</p>	<p>341</p>
 <p>367 GB A50B01C03</p>	<p>342</p>	 <p>383/385 GB A50B01C05</p>	<p>343</p>
 <p>385 GB A50B01C24</p>	<p>345</p>	 <p>401/403 GB A50B01C15</p>	<p>347</p>
 <p>381 GB A50B01C20</p>	<p>348</p>	 <p>379 GB A51B01C02</p>	<p>351*</p>

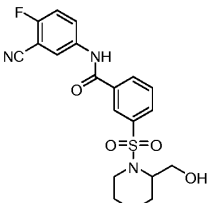
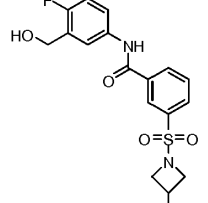
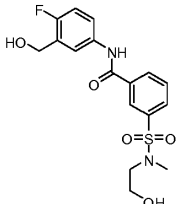
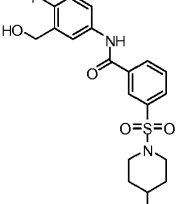
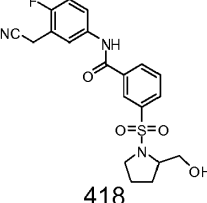
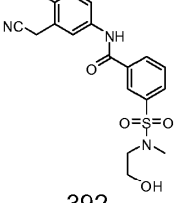
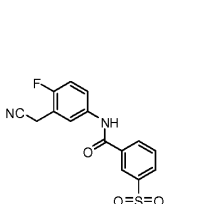
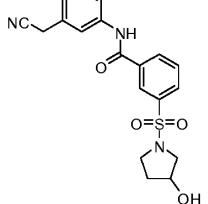
 <p>379 GB A51B01C02</p>	<p>352*</p>	 <p>397 GB A51B01C24</p>	<p>355*</p>
 <p>413/415 GB A51B01C83</p>	<p>356*</p>	 <p>413/415 GB A51B01C15</p>	<p>357*</p>
 <p>393 GB A51B01C20</p>	<p>358*</p>	 <p>444/446 GA A52B01C31</p>	<p>359*</p>
 <p>457/459 GA A58B01C31</p>	<p>360*</p>	 <p>427/429 GA A53B01C31</p>	<p>361*</p>

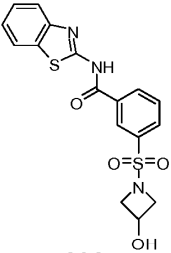
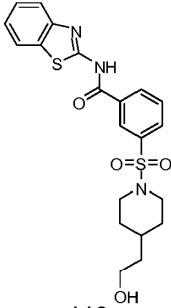
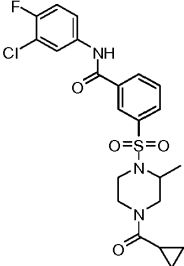
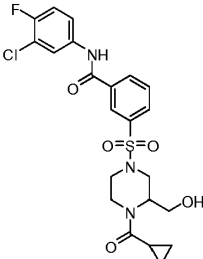
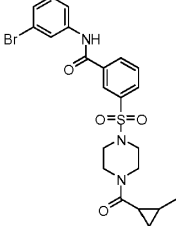
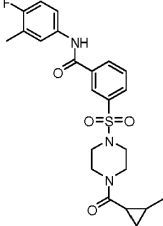
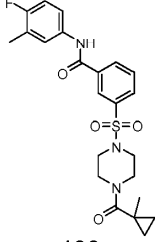
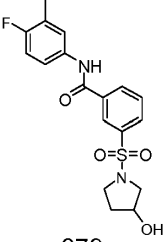
 <p>471/473 GA A55B01C31</p>	<p>363*</p>	 <p>399/411 GA A52B01C05</p>	<p>366*</p>
 <p>383/385 GA A56B01C05</p>	<p>371</p>	 <p>397/399 GA A57B01C05</p>	<p>372*</p>
 <p>417/419 GA A52B01C15</p>	<p>373*</p>	 <p>431/433 GA A58B01C15</p>	<p>374*</p>
 <p>401/403 GA A53B01C15</p>	<p>375*</p>	 <p>401/403 GA A54B01C15</p>	<p>376*</p>

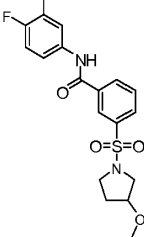
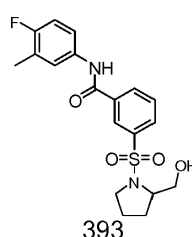
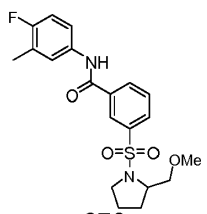
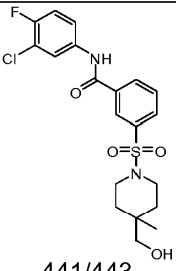
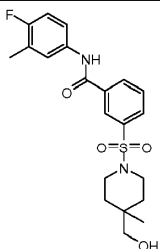
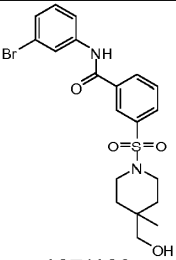
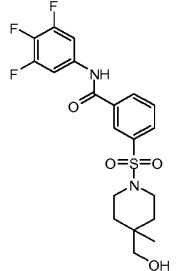
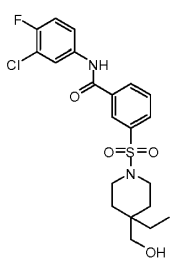
 <p>396 GA A19B01C46</p>	380	 <p>424 GA A10B01C46</p>	383
 <p>392 GA A06B01C46</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 10.91 (s, 1H), 8.68(d, 1 H), 8.32 (d, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.75(t, 1H), 7.64(m, 1H), 4.48(s, 1H) 3.62(m, 2H), 3.28(m, 2H), 2.25(m, 2H), 1.72(m, 2H), 1.32(m, 1H), 1.16(m, 2H) .</p>	386	 <p>364 GA A17B01C46</p>	387
 <p>378 GA A08B01C46</p>	388	 <p>378 GA A18B01C47</p>	390
 <p>352 GA A20B01C47</p>	391	 <p>447 GA A10B01C47</p>	392

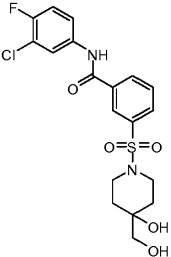
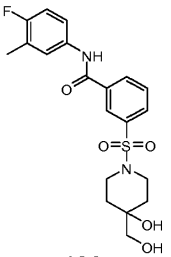
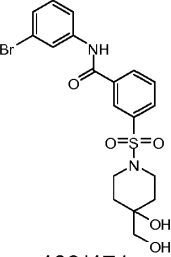
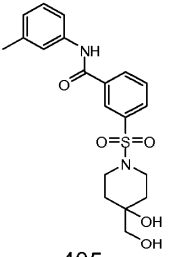
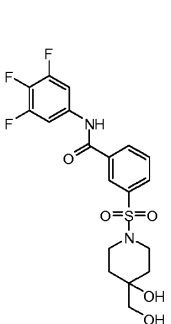
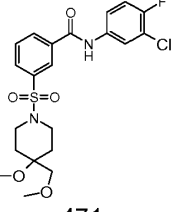
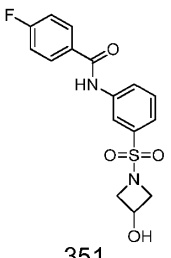
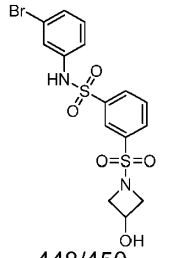
 <p>461 GA A06B01C47</p>	395	 <p>433 GA A17B01C47</p>	396
 <p>381 GA A19B01C48</p>	398	 <p>409 GA A10B01C48</p>	401
 <p>423 GA A06B01C48</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 10.91 (s, 1H), 8.68(d, 1 H), 8.32 (d, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.75(t, 1H), 7.64(m, 1H), 4.48(s, 1H), 3.85(s, 3H), 3.62(m, 2H), 3.28(m, 2H), 2.25(m, 2H), 1.72(m, 2H), 1.32(m, 1H), 1.16(m, 2H) .</p>	404	 <p>395 GA A17B01C48</p>	405
 <p>409 GA A08B01C48</p>	406	 <p>429/431 GA A19B01C49</p>	407

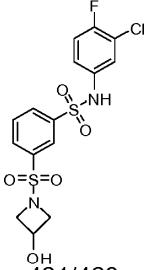
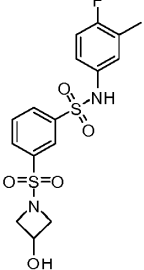
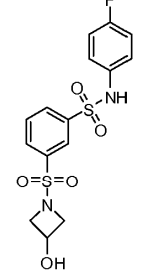
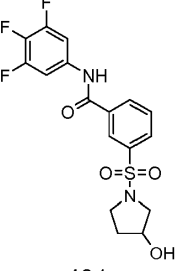
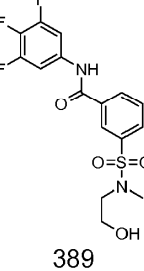
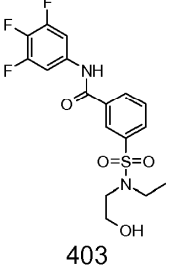
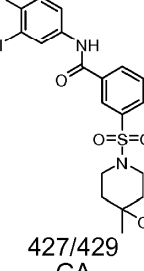
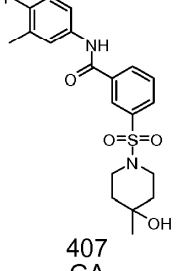
 <p>457/459 GA A18B01C49</p>	408	 <p>457/459 GA A10B01C49</p>	410
 <p>471/473 GA A04B01C49</p>	411	 <p>48/487 GA A09B01C49</p>	412
 <p>457/459 GA A08B01C49</p>	415	 <p>404 GA A18B01C52</p>	417
 <p>378 GA A20B01C52</p>	418*	 <p>404 GA A10B01C52</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 10.84 (s, 1H), 8.68(d, 1 H), 8.32 (d, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.75(t, 1H), 7.64(m, 1H), 4.68(s, 1H), 3.52(m, 2H), 3.14(m, 2H), 2.79(m, 2H), 1.74(m, 2H), 1.42(m, 2H).</p>	419

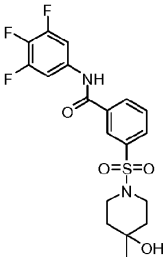
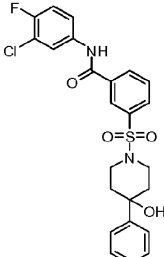
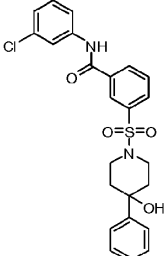
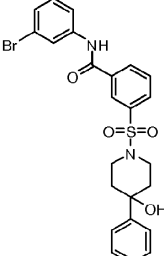
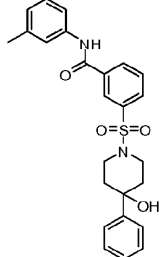
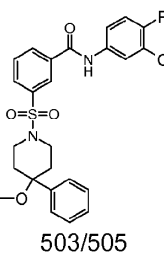
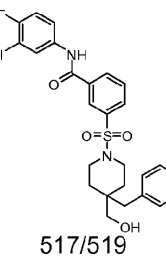
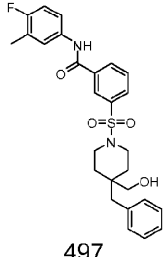
 <p>418 GA A04B01C52</p>	420	 <p>381 GA A19B01C51</p>	425*
 <p>383 GA A20B01C51</p>	427*	 <p>409 GA A10B01C51</p>	428*
 <p>418 GA A18B01C52</p>	435*	 <p>392 GA A20B01C52</p>	436*
 <p>406 GA A04B01C52</p>	438*	 <p>378 GA A17B01A52</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.37 (s, 1H), 8.21(d, 1 H), 8.04 (d, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.18(t, 1H), 4.28(m, 1H), 3.92(s, 2H) 3.40(m, 3H), 3.24(m, 1H), 1.88(m, 1H), 1.76(m, 1H).</p>	441*

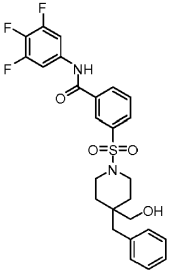
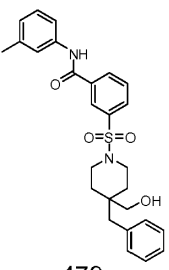
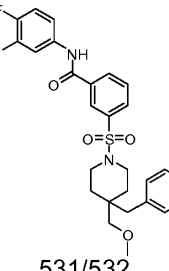
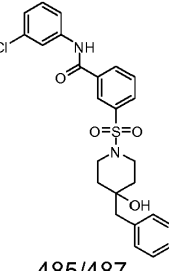
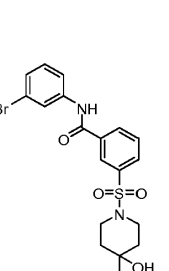
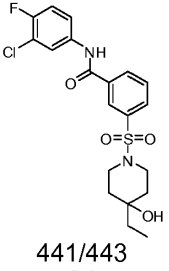
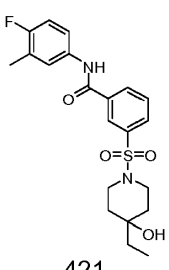
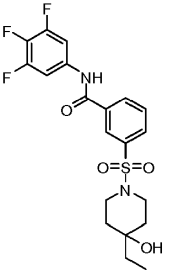
 <p>390 GA A19B01C55</p>	<p>447*</p>	 <p>446 GA A09B01C55</p>	<p>448*</p>
 <p>480/482 GA A61B01C15</p>	<p>455*</p>	 <p>496/498 GA A64B01C15</p>	<p>458</p>
 <p>506/508 GA A65B01C31</p>	<p>463*</p>	 <p>460 GA A65B01C20</p>	<p>467*</p>
 <p>460 GA A66B01C20</p>	<p>468*</p>	 <p>379 GA A17B01C20</p>	<p>471</p>

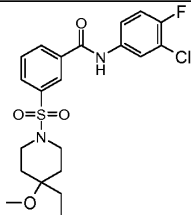
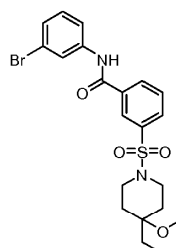
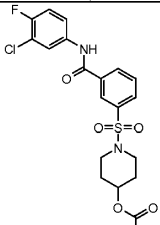
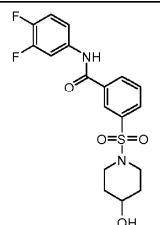
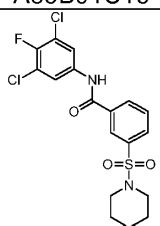
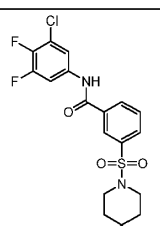
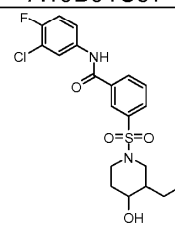
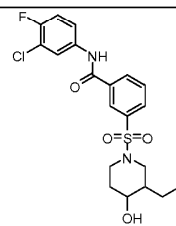
 <p>393 GA A49B01C20</p>	<p>472*</p>	 <p>393 GA A18B01C20</p>	<p>473</p>
 <p>376 GA A109B01C20</p>	<p>474*</p>	 <p>441/443 GA A67B01C15</p>	<p>477</p>
 <p>421 GA A67B01C20</p>	<p>478</p>	 <p>467/469 GA A67B01C31</p>	<p>479</p>
 <p>443 GA A67B01C40</p>	<p>482</p>	 <p>455/457 GA A68B01C15</p>	<p>489</p>

 <p>443/445 GA A81B01C15</p>	501	 <p>423 GA A81B01C20</p>	502
 <p>469/471 GA A81B01C31</p>	503	 <p>405 GA A81B01C08</p>	505
 <p>445 GA A81B01C40</p>	506	 <p>471 GA A82B011C15</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.19 (t, 1H), 3.62 (d, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.62 (t, 2H), 1.87 (d, 2H), 1.65 (d, 2H).</p>	507*
 <p>351 GB A19B05C93</p>	520	 <p>448/450 GE A19B10C31</p>	521*

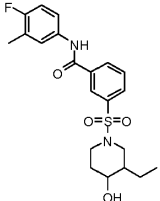
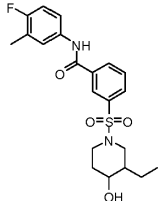
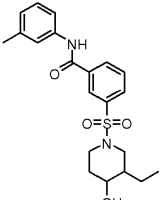
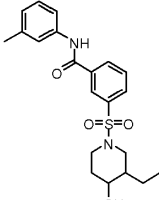
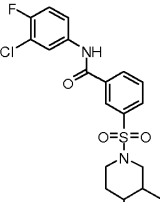
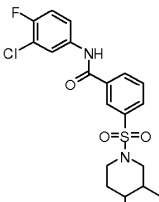
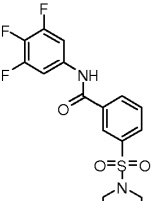
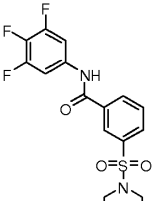
 <p>421/423 GE A19B10C15</p>	<p>522*</p>	 <p>401 GE A19B10C20</p>	<p>523*</p>
 <p>387 GE A19B10C03</p>	<p>524*</p>	 <p>401 GA A17B01C40</p>	<p>526</p>
 <p>389 GA A20B01C40</p>	<p>527</p>	 <p>403 GA A50B01C40</p>	<p>528</p>
 <p>427/429 GA A73B01C15</p>	<p>529</p>	 <p>407 GA A73B01C20</p>	<p>530</p>

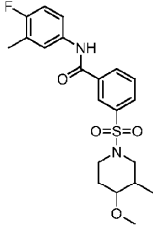
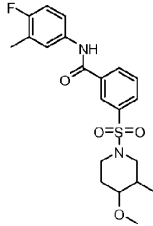
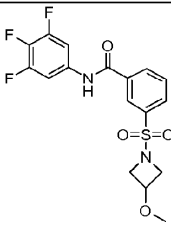
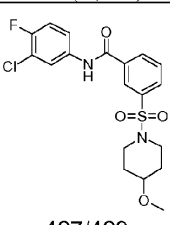
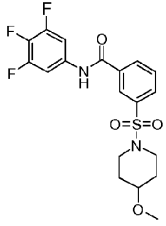
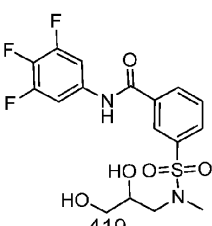
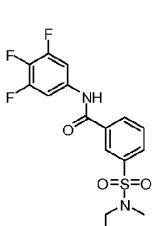
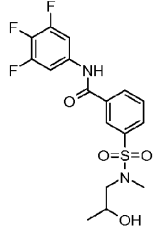
 <p>429 GA A73B01C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.23(d, 1 H), 7.98 (d, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.58 (m, 2H), 3.48(m, 2H), 2.74 (m, 2H), 1.61(m, 4H), 1.16 (s, 3H).</p>	531	 <p>489/491 GA A75B01C15</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 10.73 (s, 1H), 8.33(m, 2 H), 8.04 (d, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.46(m, 3H), 7.33 (m, 2H), 7.19(m, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.63 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.63 (m, 2H)</p>	541
 <p>471/473 GA A75B01C05</p>	544	 <p>515/517 GA A75B01C31</p>	545
 <p>451 GA A75B01C05</p>	546	 <p>503/505 GA A79B01C15</p>	547*
 <p>517/519 GA A69B01C15</p>	553	 <p>497 GA A69B01C20</p>	554

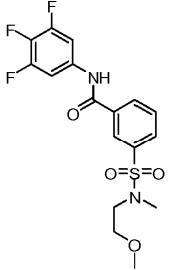
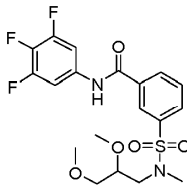
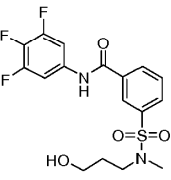
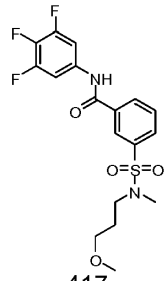
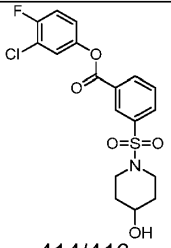
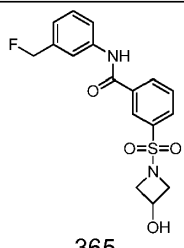
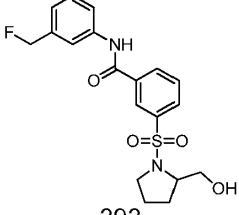
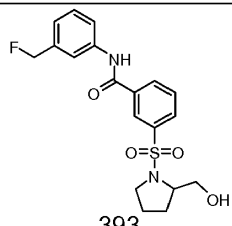
 <p>519 GA A69B01C40</p>	555	 <p>479 GA A69B01C08</p>	558
 <p>531/532 GA A72B01C15</p>	559*	 <p>485/487 GA A76B01C05</p>	568
 <p>529/531 GA A76B01C31</p>	569	 <p>441/443 GA A74B01C15</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (s, 1H), 8.19(d, 1 H), 7.98 (m, 2H), 7.76 (t, 1H), 7.53(m, 1H), 7.23 (t, 1H), 3.55 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 1.58 (m, 4H), 1.42 (q, 2H), 0.84 (t, 3H).</p>	577
 <p>421 GA A74B01C20</p>	578	 <p>443 GA A74B01C40</p>	579

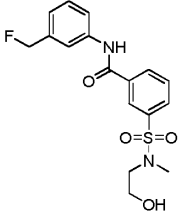
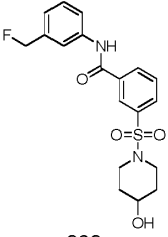
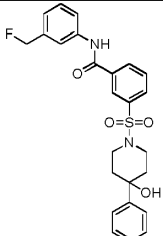
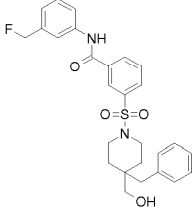
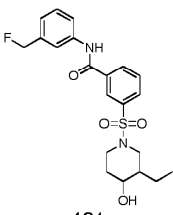
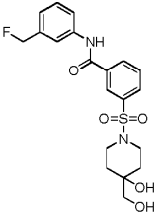
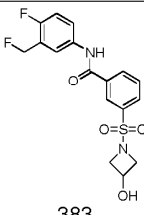
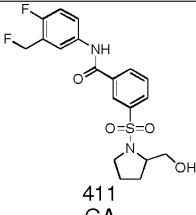
 <p>455/457 GA A78B01C15</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.25(d, 1 H), 8.00 (d, 2H), 7.80 (t, 1H), 7.68(m, 1H), 7.30 (t, 1H), 3.58 (d, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.62 (t, 2H), 1.85 (d, 2H), 1.55 (m, 4H), 0.84 (t, 3H).</p>	583*	 <p>481/483 GA A78B01C31</p>	587*
 <p>455/457 GA A83B01C15</p>	589*	 <p>397 GB A10B01C63</p>	593
 <p>447/449 GB A10B01C57</p>	594	 <p>431/432 GB A10B01C58</p>	595
 <p>441/443 GA A85B01C15</p>	596-D1	 <p>441/443 GA A85B01C15</p>	596-D2

ES 2 649 410 T3

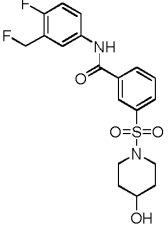
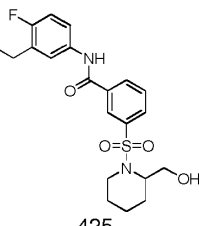
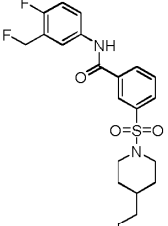
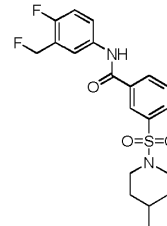
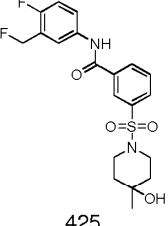
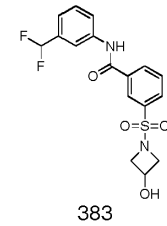
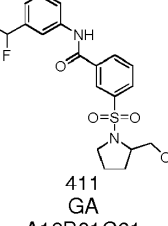
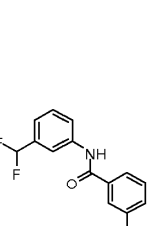
 <p>421 GA A85B01C20</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.29 (s, 1H), 8.20(m, 1 H), 7.94 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.50(m, 2H), 7.01 (t, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.19 (m, 1H), 0.91 (t, 3H).</p>	597_D1	 <p>421 GA A85B01C20</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.29 (s, 1H), 8.20(m, 1 H), 7.94 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.50(m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.27 (m, 1H), 0.91 (t, 3H).</p>	597_D2
 <p>403 GA A85B01C08</p>	601_D1	 <p>403 GA A85B01C08</p>	601_D2
 <p>427/429 GA A84B01C15</p>	608_D1	 <p>427/429 GA A84B01C15</p>	608_D2
 <p>429 GA A84B01C40</p>	610_D1	 <p>429 GA A84B01C40</p>	610_D2

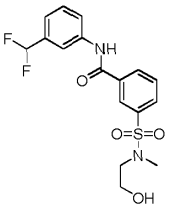
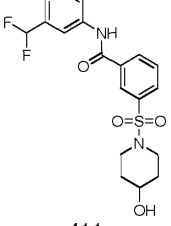
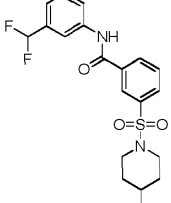
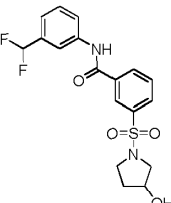
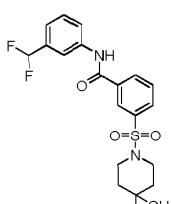
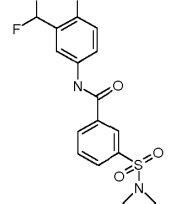
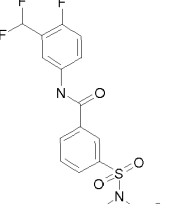
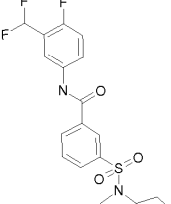
 <p>421 GA A87B01C20</p>	615_D1*	 <p>421 GA A87B01C20</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δppm: 8.17 - 8.13 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 3.46 - 3.42 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.80 - 2.70 (m, 2H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.85 - 1.81 (m, 1H), 1.57 - 1.54 (m, 1H), 1.00 - 0.99 (m, 3H).</p>	615_D 2*
 <p>401 GA A108B01C40</p>	620*	 <p>427/429 GA A131B01C15</p>	621*
 <p>429 GA A131B01C40</p>	622*	 <p>419 GA A52B01C40</p>	623*
 <p>433 GA A58B01C40</p>	624*	 <p>403 GA A53B01C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J</p>	625*

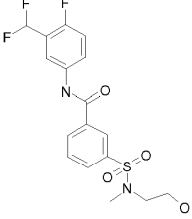
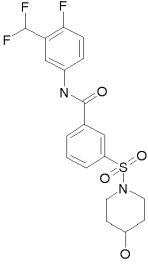
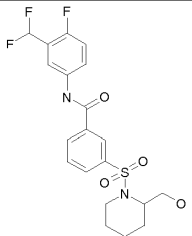
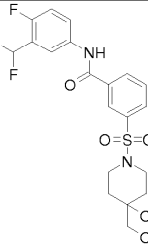
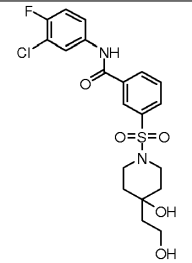
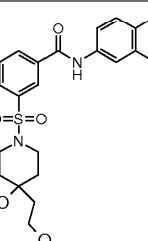
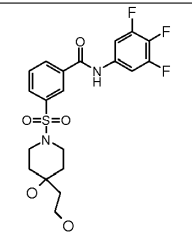
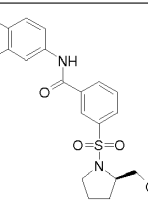
		=7.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J =7.6 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.16 (m, 3H).	
 <p>403 GA A54B01C40</p>	626*	 <p>447 GA A55B01C40</p>	627*
 <p>403 A GA 56B01C40</p>	628	 <p>417 GA A57B01C40</p>	629*
 <p>414/416 GA A10B01C15</p>	630*	 <p>365 GA A49B01C59</p>	631
 <p>393 GA A18B01C59</p>	632_R	 <p>393 GA A18B01C59</p>	632_S

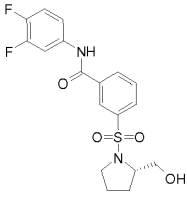
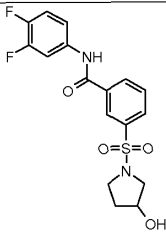
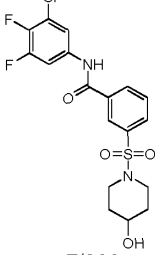
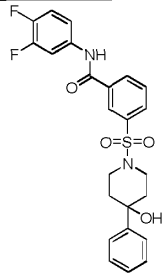
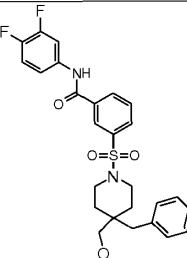
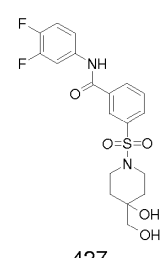
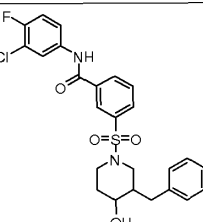
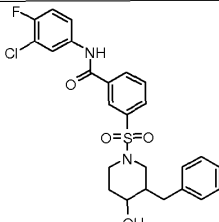
 <p>367 GA A20B01C59</p>	633	 <p>393 GA A10B01C59</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 8.20 (s, 1H), 8.15 - 8.13 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94 - 7.92 (m, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 3H), 7.44 - 7.41 (m, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 5.42 (d, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.34 - 3.29 (m, 2H), 2.98 - 2.92 (m, 2H), 1.96 - 1.89 (m, 2H), 1.71 - 1.62 (m, 2H), 1.42 (m, 1H).</p>	634
 <p>469 GA A75B01C59</p>	641	 <p>497 GA A69B01C59</p>	642
 <p>421 GA A85B01C59</p>	644_D2	 <p>423 GA A81B01C59</p>	645
 <p>383 GA A19B01C60</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 8.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 3H), 7.11 (t, 1H), 5.47 (d, 2H), 4.49 (m, 1H), 4.06 - 4.02 (m, 2H).</p>	646	 <p>411 GA A18B01C60</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 8.64 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 3H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 5.45 (d, 2H), 3.68 - 3.65 (m, 3H), 3.47 - 3.41 (m, 1H).</p>	647_R

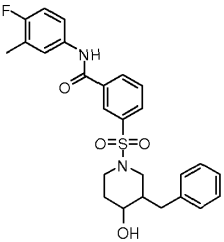
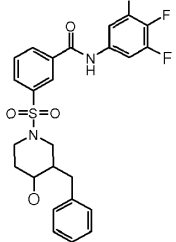
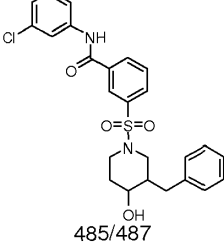
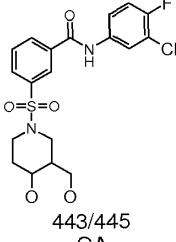
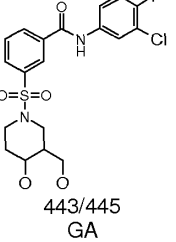
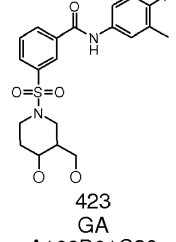
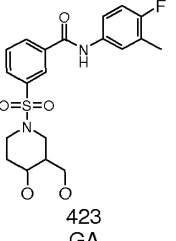
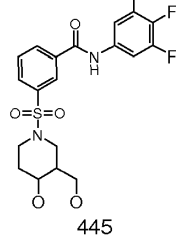
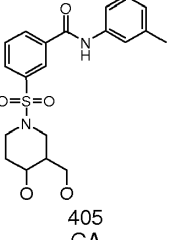
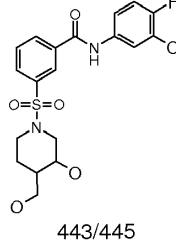
ES 2 649 410 T3

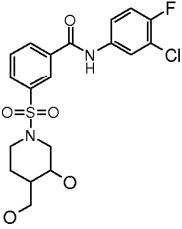
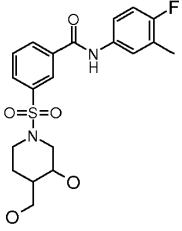
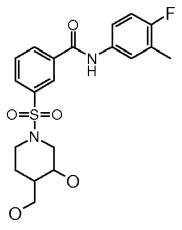
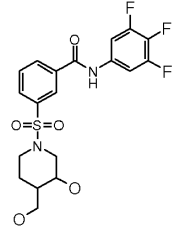
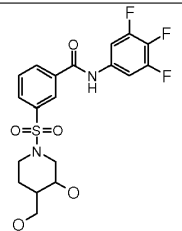
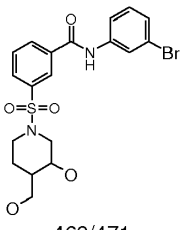
<p>3.63 - 3.59 (m, 2H), 2.51 (br, 2H).</p>		<p>3.27 - 3.21 (m, 1H), 2.88 (br, 1H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 2H).</p>	
 <p>411 GA A10B01C60</p>	<p>649</p>	 <p>425 GA A04B01C60</p>	<p>650</p>
 <p>439 GA A09B01C60</p>	<p>651</p>	 <p>425 GA A06B01C60</p>	<p>652</p>
 <p>425 GA A73B01C60</p>	<p>655</p>	 <p>383 GA A19B01C61</p>	<p>661</p>
 <p>411 GA A18B01C61</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 8.38 - 8.35 (m, 1H), 8.23 - 8.21 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.05 - 8.03 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.75 - 7.51 (m, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 3H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 5.45 (d, 2H), 3.68 - 3.65 (m, 3H), 3.47 - 3.41 (m, 1H), 3.27 - 3.21 (m, 1H), 2.88 (br, 1H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 2H).</p>	<p>662_R</p>	 <p>411 GA A18B01C61</p>	<p>662_S</p>

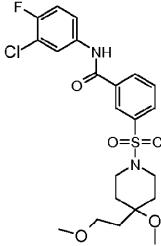
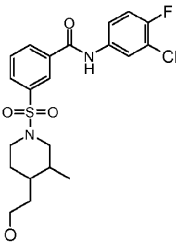
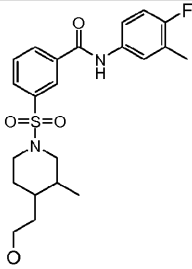
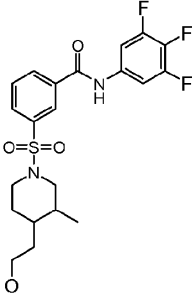
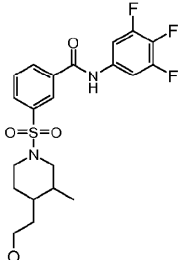
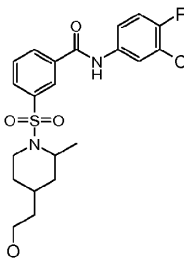
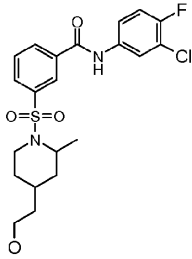
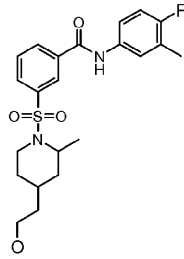
 <p>385 GA A20B01C61</p>	<p>663</p>	 <p>411 GA A10B01C61</p>	<p>664</p>
 <p>425 GA A06B01C61</p>	<p>667</p>	 <p>397 GA A17B01C61</p>	<p>668</p>
 <p>441 GA A81B01C61</p>	<p>675</p>	 <p>401 GA A19B01C62</p>	<p>676</p>
 <p>429 GA A19B01C62</p>	<p>677_R</p>	 <p>429 GA A18B01C62</p>	<p>677_S</p>

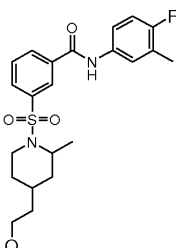
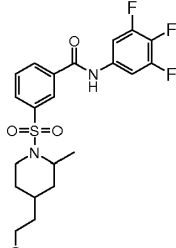
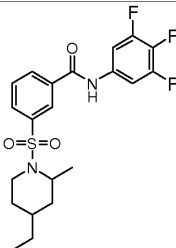
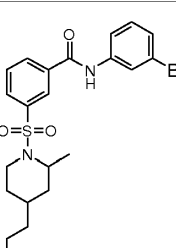
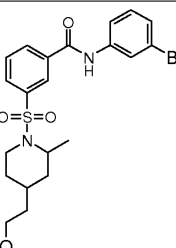
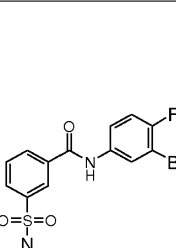
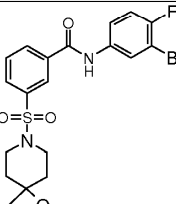
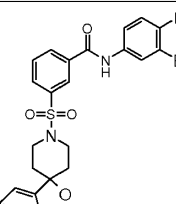
 <p>403 GA A20B01C62</p>	678	 <p>429 GA A10B01C62</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.23 (s, 1H), 8.17- 8.18 (d, 2H), 7.95- 7.97 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.88- 7.89 (d, J= 5.2 Hz, 2H), 7.40- 7.74 (m, 1H), 7.18-7.23 (t, J= 18.8 Hz, 1H), 6.79- 7.07 (t, J= 29.6 Hz 1H), 3.82- 3.85 (m, 1H), 3.30- 3.35 (m, 2H), 2.96- 3.02 (m, 2H), 1.92- 1.98 (m, 2H), 1.61- 1.73 (m, 2H), 1.42 (s, 1H).</p>	679
 <p>443 GA A04B01C62</p>	680	 <p>459 GA A81B01C62</p>	690
 <p>457/459 GA A90B01C15</p>	694	 <p>437 GA A90B01C20</p>	695
 <p>459 GA</p>	696	 <p>397 GA A18B01C63</p>	700_R

<p>A90B01C40</p>  <p>397 GA A18B01C63</p>	<p>700_S</p>	 <p>383 GA A17B01C63</p>	<p>705</p>
 <p>397/399 GA A10B01C58</p>	<p>706</p>	 <p>473 GA A75B01C63</p>	<p>708</p>
 <p>501 GA A69B01C63</p>	<p>709</p>	 <p>427 GA A81B01C63</p>	<p>712</p>
 <p>503/505 GA A86B01C15</p>	<p>713_D1</p>	 <p>503/505 GA A86B01C15</p>	<p>713-D2</p>

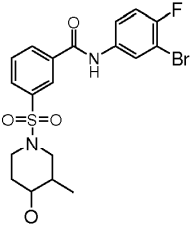
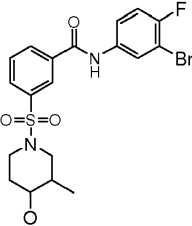
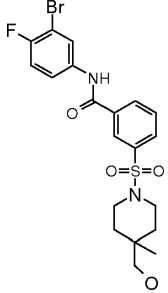
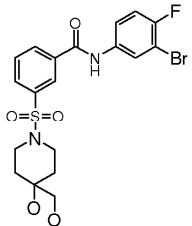
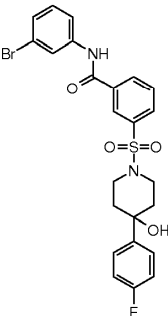
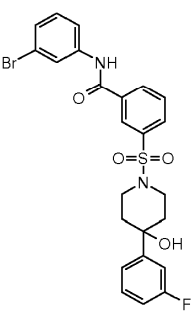
 <p>483 GA A86B01C20</p>	<p>714_D1</p>	 <p>505 GA A86B01C40</p>	<p>715_D2</p>
 <p>485/487 GA A86B01C05</p>	<p>716_D1</p>	 <p>443/445 GA A103B01C15</p>	<p>719_D1</p>
 <p>443/445 GA A103B01C15</p>	<p>719_D2</p>	 <p>423 GA A103B01C20</p>	<p>720_D1</p>
 <p>423 GA A103B01C20</p>	<p>720_D2</p>	 <p>445 GA A103B01C40</p>	<p>721_D1</p>
 <p>405 GA</p>	<p>724_D2</p>	 <p>443/445</p>	<p>725_D1</p>

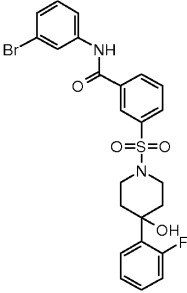
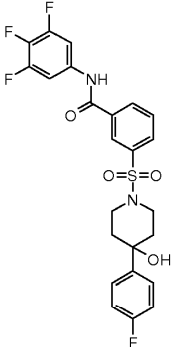
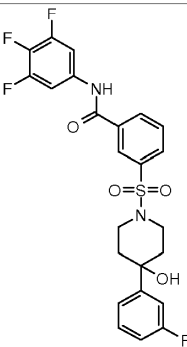
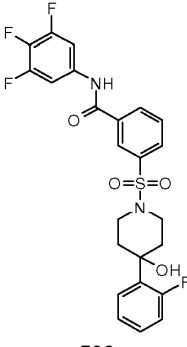
<p>A103B01C08</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.24(d, 1 H), 8.02 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.61 (t, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.76 (m, 2H).</p>		<p>GA A104B01C15</p>	
<p></p> <p>443/445 GA A104B01C15</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.25(d, 1 H), 8.00 (m, 2H), 7.78 (t, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.27 (t, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 2.34 (t, 1H), 2.13 (t, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.33 (m, 1H).</p>	725_D2	<p></p> <p>423 GA A104B01C20</p>	726_D1
<p></p> <p>423 GA A104B01C20</p>	726_D2	<p></p> <p>445 GA A104B01C40</p>	727_D1
<p></p> <p>445 GA A104B01C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.25(d, 1 H), 8.03 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.65 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 2.35 (t, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.31 (m, 1H).</p>	727_D2	<p></p> <p>469/471 GA A104B01C31</p>	729_D2

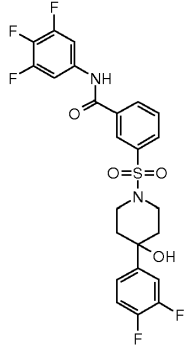
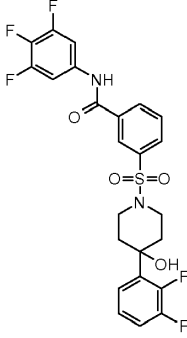
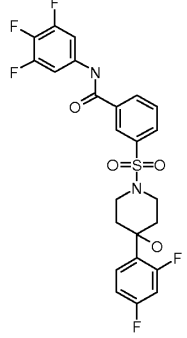
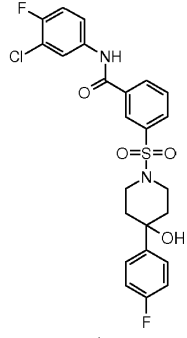
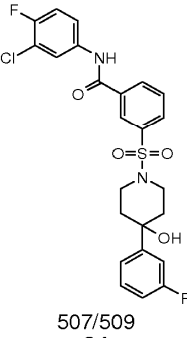
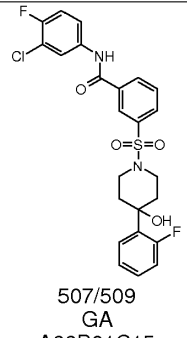
 <p>485/487 GA A92B01C15</p>	731*	 <p>455/457 GA A93B01C15</p>	741
 <p>435 GA A93B01C20</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.31 (m, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.03 (t, 1H), 3.70 (m, 4H), 2.52 (d, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.50 (m, 4H), 1.10 (m, 4H).</p>	742	 <p>457 GA A93B01C40</p>	743_D1
 <p>457 GA A93B01C40</p>	743_D2	 <p>455/457 GA A95B01C15</p>	747_D1
 <p>455/457 GA A95B01C15</p>	747_D2	 <p>435 GA A95B01C20</p>	748_D1

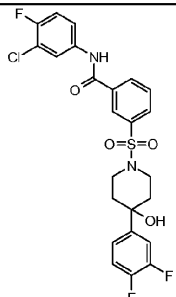
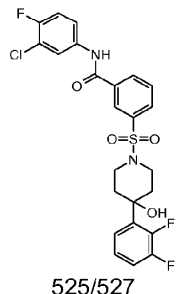
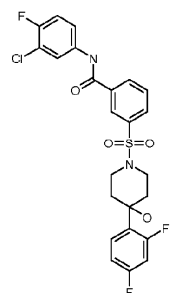
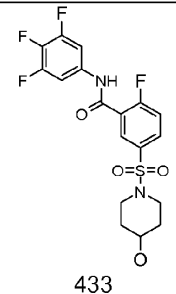
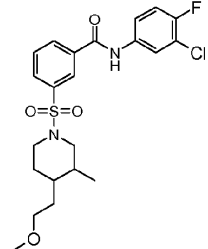
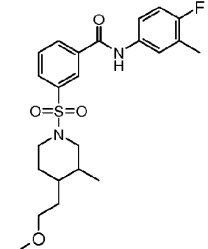
 <p>435 GA A95B01C20</p>	748_D2	 <p>457 GA A95B01C40</p>	749_D1
 <p>457 GA A95B01C40</p>	749_D2	 <p>481/483 GA A95B01C31</p>	751_D1
 <p>481/483 GA A95B01C31</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.37 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.78 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.75 (d, 1H), 1.47 (m, 3H), 1.36 (d, 3H), 1.23 (m, 2H).</p>	751_D2	 <p>443/445 GA A17B01C49</p>	753
 <p>471/473 GA A73B01C49</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.34 (s,</p>	754	 <p>533/535 GA A75B01C49</p>	755

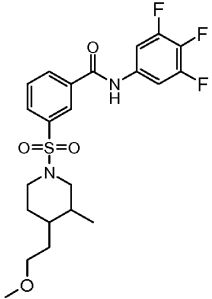
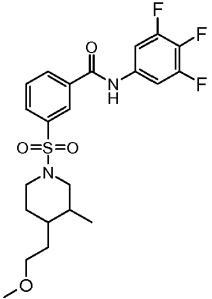
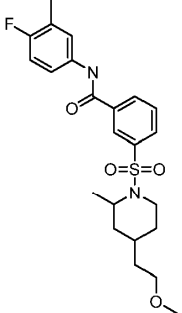
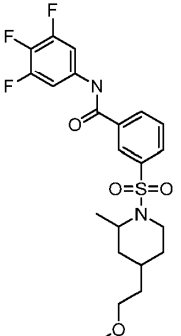
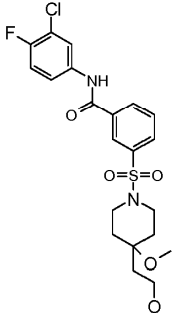
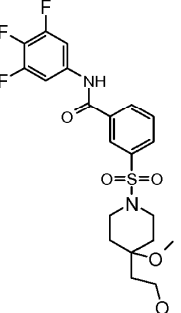
ES 2 649 410 T3

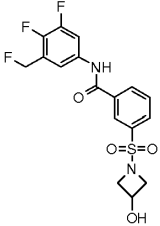
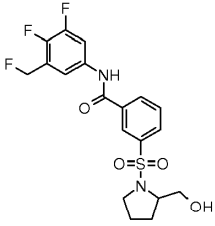
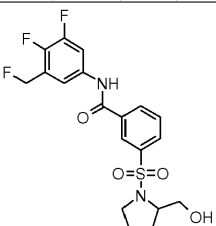
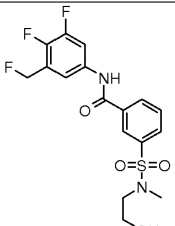
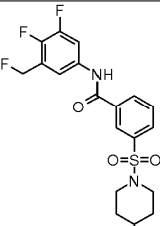
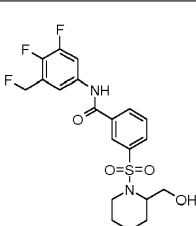
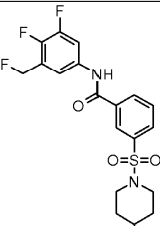
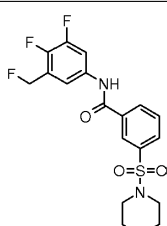
<p>1H), 8.25(d, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.27 (t, 1H), 3.53 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 1.19 (s, 3H).</p>		<p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.39 (s, 1H), 8.26(d, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.28(t, 2H), 7.25 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.77 (d, 2H).</p>	
 <p>471/473 GA A84B01C49</p>	<p>756_D1</p>	 <p>471/473 GA A84B01C49</p>	<p>756_D2</p>
 <p>485/487 GA A67B01C49</p>	<p>757</p>	 <p>487/489 GA A81B01C49</p>	<p>758</p>
 <p>533/535 GA A97B01C31</p>	<p>759</p>	 <p>533/535 GA A98B01C31</p>	<p>760</p>

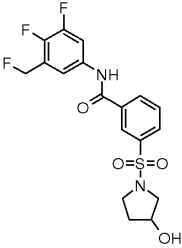
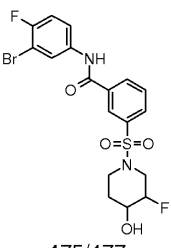
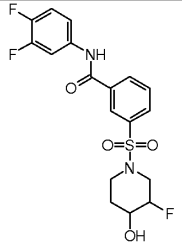
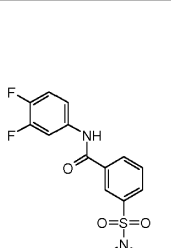
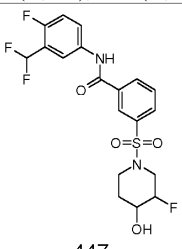
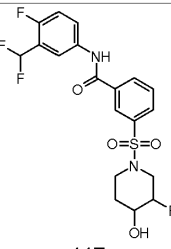
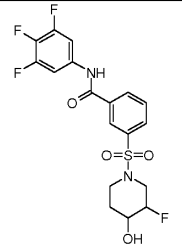
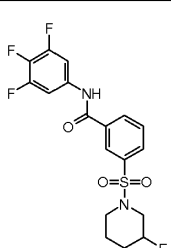
 <p>533/535 GA A99B01C31</p>	761	 <p>509 GA A97B01C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.85 (s, 1H), 8.31 (t, J = 2 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 6.8, 10.4 Hz, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.13 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.03 (s, 1H), 3.62 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.66 (d, J = 13.2 Hz, 2H).</p>	765
 <p>509 GA A98B01C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.31 (m, 2H), 8.04 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 6.8, 10.4 Hz, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.62 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.03 (dt, J = 4.0, 12.8 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 12.8 Hz, 2H).</p>	766	 <p>509 GA A99B01C40</p>	767

 <p>527 GA A100B01C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 10.38 (m, 1H), 8.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 3.76 (dd, J = 2, 9.2 Hz, 2H), 2.62 (dt, J = 2, 12 Hz, 2H), 2.23 (dt, J = 4.8, 9.2 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 12.4 Hz, 2H).</p>	768	 <p>527 GA A101B01C40</p>	769
 <p>527 GA A102B01C40</p>	770	 <p>507/509 GA A97B01C15</p>	771
 <p>507/509 GA A98B01C15</p>	772	 <p>507/509 GA A99B01C15</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.73 (s, 1H), 8.33 (m, 2H), 8.08 (dd, J = 2.8, 6.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.57 (m, 1H),</p>	773

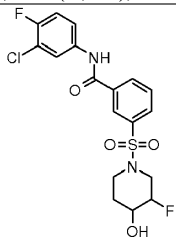
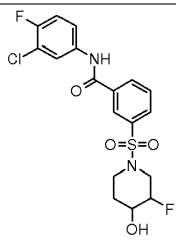
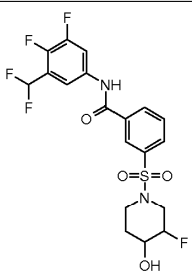
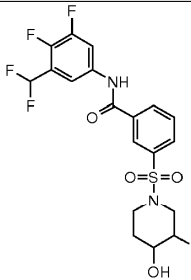
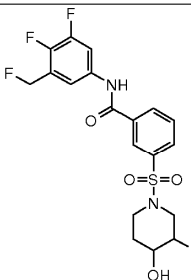
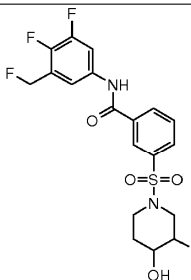
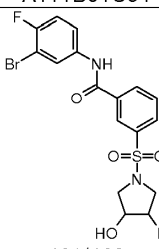
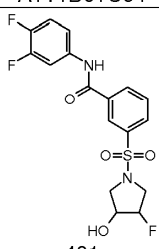
		7.57 (m, 1H), 7.46 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.29 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 5.23 (s, 1H), 3.62 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.66 (d, J = 13.2 Hz, 2H).	
 <p>525/527 GA A100B01C15</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.46 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.24 (m, 3H), 3.76 (dd, J = 2, 8.8 Hz, 2H), 2.62 (dt, J = 2, 12 Hz, 2H), 2.13 (dt, J = 4.4, 13.2 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 12.4 Hz, 2H).</p>	774	 <p>525/527 GA A101B01C15</p>	775
 <p>525/527 GA A102B01C15</p>	776	 <p>433 GA A10B02C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.13 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.56 (m, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.61 (m, 2H).</p>	777
 <p>469/471 GA A94B01C15</p>	785*	 <p>449 GA A94B01C20</p>	786*

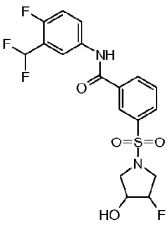
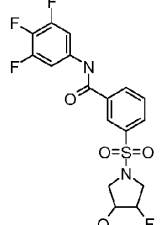
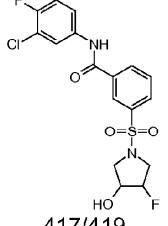
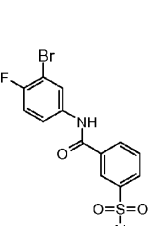
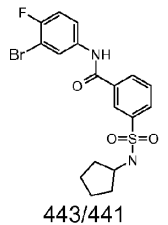
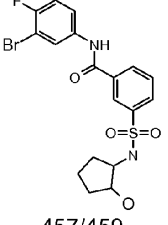
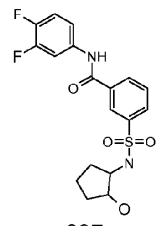
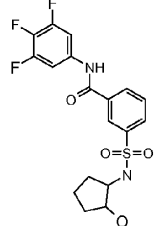
 <p>471 GA A94B01C40</p>	787_D1*	 <p>471 GA A94B01C40</p>	787_D 2*
 <p>449 GA A96B01C20</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.25 (s, 1H), 8.00- 8.12 (m, 1H), 7.94- 7.98 (m, 2H), 7.66- 7.70 (m, 1H), 7.55- 7.56 (m, 1H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.02- 7.07 (t, <i>J</i>= 17.6 Hz, 1H), 3.86- 3.92 (m, 1H), 3.18- 3.38 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.12- 3.20 (m, 1H), 2.93- 2.99 (m, 1 H), 2.33-2.35 (d, <i>J</i>= 1.6 Hz, 3H), 1.72- 1.82 (m, 2H), 1.50-1.55 (m, 3H), 1.49- 1.58 (m, 5H).</p>	792*	 <p>471 GA A96B01C40</p>	793*
 <p>471/473 GA A91B01C15</p>	797*	 <p>473 GA A91B01C40</p>	799*

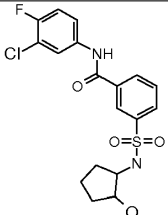
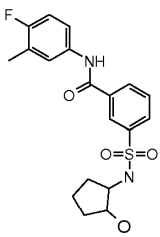
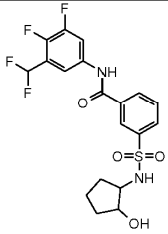
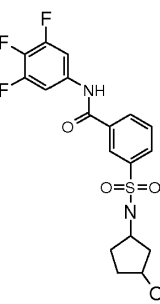
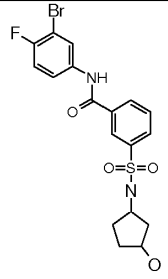
 <p>401 GA A19B01C65</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.41 (m, 1H), 8.31 - 8.30 (m, 1H), 8.09 - 8.07 (m, 1H), 7.92 - 7.91 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.63 - 7.62 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.45 - 4.39 (m, 1H), 4.05 - 4.03 (m, 2H), 3.56 (m, 2H).</p>	803	 <p>429 GA A18B01C65</p>	804_R
 <p>429 GA A18B01C65</p>	804_S	 <p>403 GA A20B01C65</p>	805
 <p>429 GA A10B01C65</p>	806	 <p>443 GA A04B01C65</p>	807
 <p>457 GA A09B01C65</p>	808	 <p>443 GA A06B01C65</p>	809

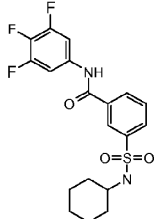
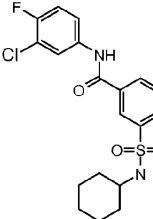
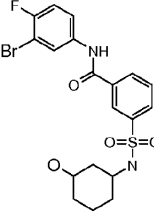
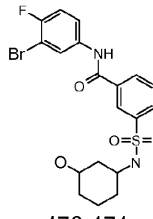
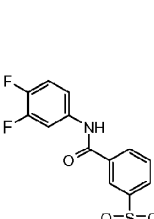
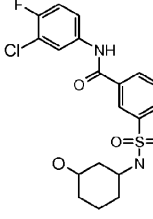
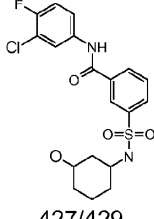
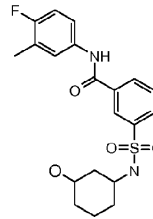
 <p>415 GA A17B01C65</p>	810	 <p>475/477 GA A111B01C49</p>	818_D2
 <p>415 GA A111B01C63</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.38 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 1.86 (m, 2H)</p>	819_D1	 <p>415 GA A111B01C63</p>	819_D2
 <p>447 GA A111B01C62</p>	820_D1	 <p>447 GA A111B01C62</p>	820_D2
 <p>433 GA A111B01C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.40 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i>=7.6 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i>=7.6</p>	821_D1	 <p>433 GA A111B01C40</p>	821_D2

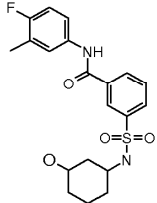
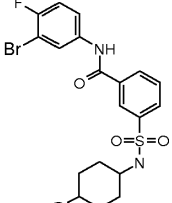
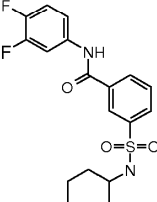
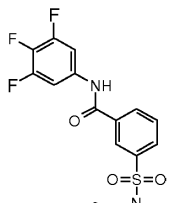
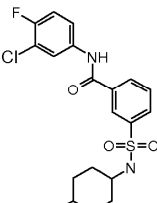
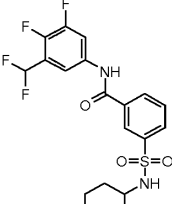
ES 2 649 410 T3

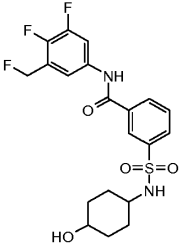
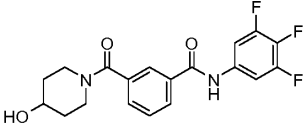
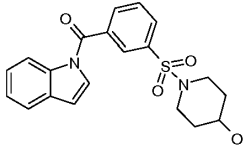
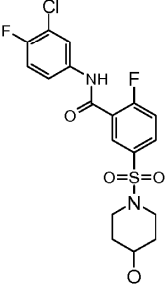
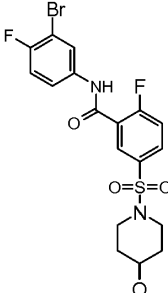
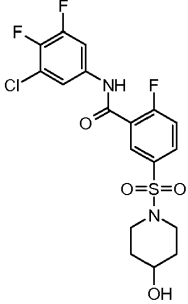
<p>Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 1.78 (m, 2H)</p>			
 <p>431/433 GA A111B01C15</p>	<p>822_D1</p>	 <p>431/433 GA A111B01C15</p>	<p>822_D2</p>
 <p>465 GA A111B01C64</p>	<p>824_D1</p>	 <p>465 GA A111B01C64</p>	<p>824_D2</p>
 <p>447 GA A111B01C64</p>	<p>825_D1</p>	 <p>447 GA A111B01C64</p>	<p>825_D2</p>
 <p>461/463 GA A110B01C49</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i>=7.6Hz, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 4.65 (m, 1H),</p>	<p>826</p>	 <p>401 GA A110B01C63</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.41 (d, <i>J</i>=2Hz, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.25 (m, 1H),</p>	<p>827</p>

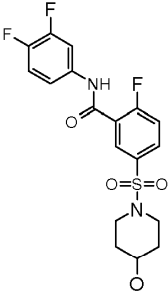
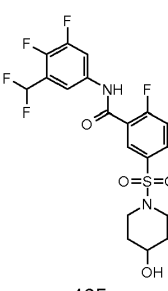
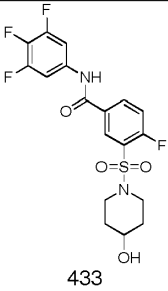
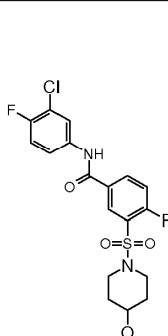
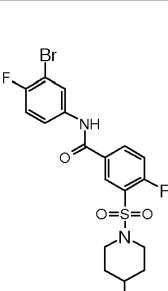
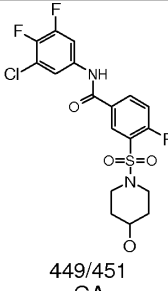
<p>(s, 1H), 8.14 (d, $J=7.6$Hz, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 4.65 (m, 1H),</p> <p>4.15 (m, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.28 (s, 1H).</p>		<p>(d, $J=2$Hz, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.25 (m, 1H),</p> <p>4.75 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.40 (m, 1H)</p>	
 <p>433 GA A110B01C62</p>	828	 <p>419 GA A110B01C40</p>	829
 <p>417/419 GA A110B01C15</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (s, 1H), 8.25 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.36 (m, 1H).</p>	830	 <p>487/485 GA A85B01C49</p>	834_D1
 <p>443/441 GA A112B01C49</p>	835*	 <p>457/459 GA A113B01C49</p>	843
 <p>397 GA A113B01C63</p>	844	 <p>415 GA A113B01C40</p>	846

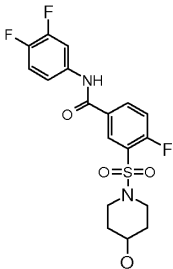
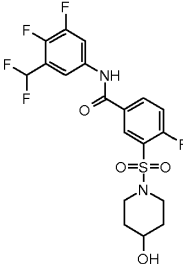
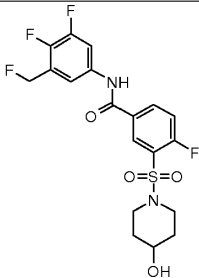
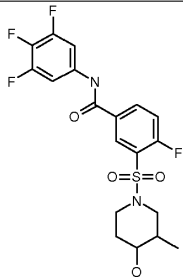
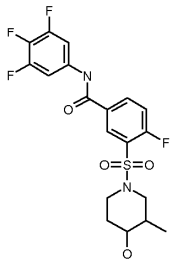
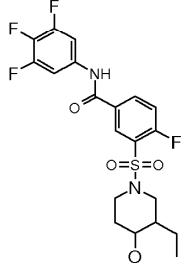
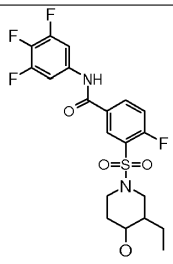
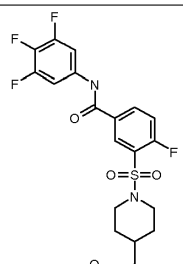
 <p>413/415 GA A113B01C15</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.27 (t, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.36 (m, 1H).</p>	847	 <p>393 GA A113B01C20</p>	848
 <p>447 GA A113B01C64</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.47 (s, 1H), 8.20 - 8.03 (m, 3H), 7.77 - 7.73 (m, 2H), 7.20 - 6.93 (t, 1H), 3.97 - 3.93 (m, 1H), 3.40 - 3.39 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.68 - 1.63 (m, 2H), 1.55 - 1.49 (m, 1H), 1.40 - 1.34 (m, 1H).</p>	849	 <p>415 GA A114B01C40</p>	854
 <p>459/457 GA A114B01C49</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.42 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.25 (t, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.69 (m, 4H), 1.36 (m, 1H).</p>	851		

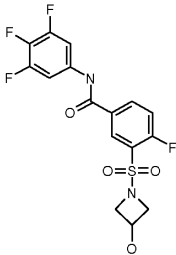
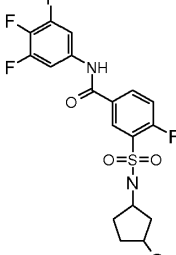
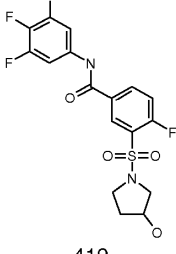
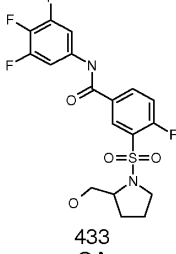
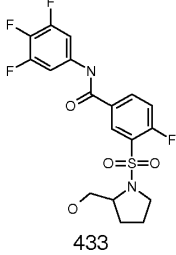
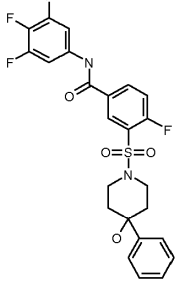
 <p>413 GA A115B01C40</p>	862*	 <p>411/413 GA A115B01C15</p>	863*
 <p>473,471 GA A116B01C49</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.27 (t, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.20 (m, 4H).</p>	867_D1	 <p>473,471 GA A116B01C49</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.27 (t, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 1.68 (m, 3H), 1.50 (m, 4H), 1.29 (m, 1H).</p>	867_D2
 <p>411 GA A116B01C63</p>	868_D1	 <p>427/429 GA A116B01C15</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.30 (t, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.16 (m, 4H).</p>	871_D1
 <p>427/429 GA A116B01C15</p>	871_D2	 <p>407 GA</p>	872_D1

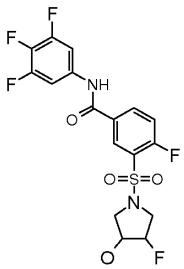
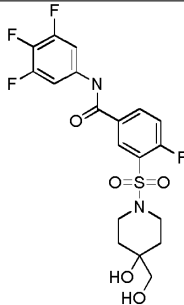
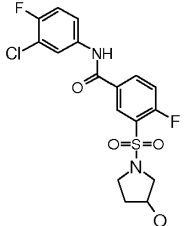
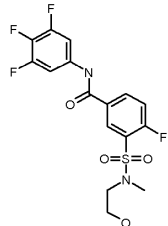
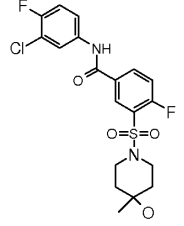
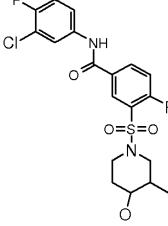
¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.45 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.30 (t, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 1.59 (m, 3H), 1.48 (m, 4H), 1.29 (m, 1H).		A116B01C20	
 <p>407 GA A116B01C20</p>	872_D2	 <p>473/471 GA A117B01C49</p> ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.43 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.27 (t, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.27 (m, 4H).	875
 <p>411 GA A117B01C63</p> ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.43 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.08(d, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.27 (m, 4H).	876	 <p>429 GA A117B01C40</p>	878
 <p>427/429 GA A117B01C15</p>	879	 <p>461 GA A117B01C64</p> ¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.45 (s, 1H), 8.20 - 8.02 (m, 3H), 7.77 - 7.73 (m, 2H), 7.20 - 6.92 (t, 1H), 3.49 - 3.44 (m, 1H), 3.11 - 3.05 (m, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 4H), 1.34 - 1.22(m, 4H).	881

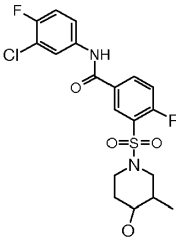
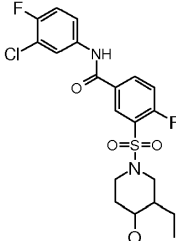
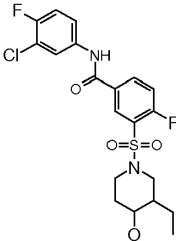
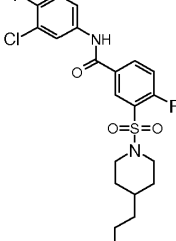
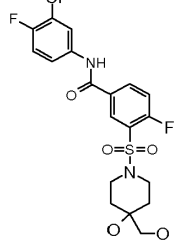
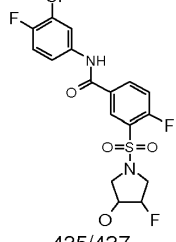
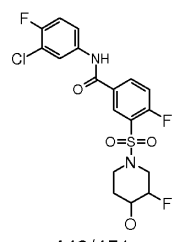
 <p>443 GA A117B01C65</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.44 (s, 1H), 8.19 - 8.17 (m, 1H), 8.11 - 8.09 (m, 1H), 7.93 - 7.89 (m, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 5.58(s, 1H), 5.46(s, 1H), 3.49 - 3.44 (m, 1H), 3.11 - 3.05 (m, 1H), 1.88 - 1.75(m, 4H), 1.34 - 1.19(m, 4H).</p>	882	 <p>379 GA A10B13C40</p>	883*
 <p>385 GA A10B01C87</p>	884*	 <p>431/433 GA A10B02V15</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.14 (m, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.27 (t, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.63 (m, 2H).</p>	885
 <p>475/477 GA A10B02C49</p>	886	 <p>449/451 GA A10B02C58</p>	887

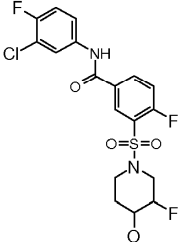
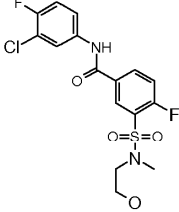
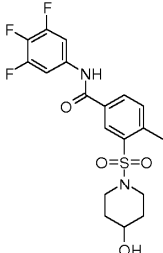
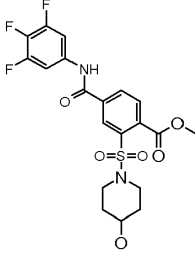
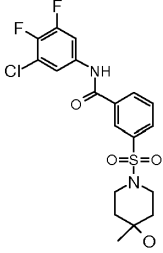
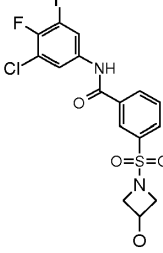
 <p>415 GA A10B02C63</p>	888	 <p>465 GA A10B02C64</p>	889
 <p>433 GA A10B03C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.71 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 2.0, 6.4 Hz, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 6.4, 9.6 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.66 (m, 2H).</p>	890	 <p>431/433 GA A10B03C15</p>	891
 <p>475/477 GA A10B03C49</p>	892	 <p>449/451 GA A10B03C58</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.55 (t, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.06 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.60 (m, 2H).</p>	893

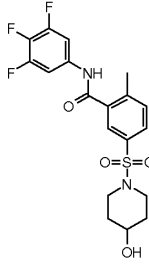
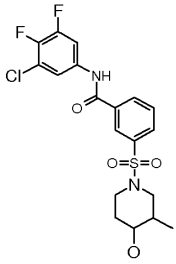
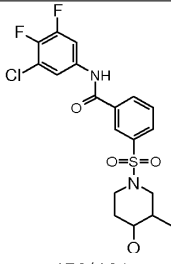
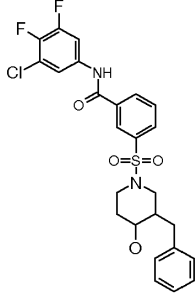
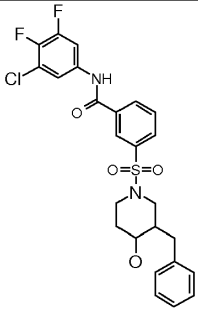
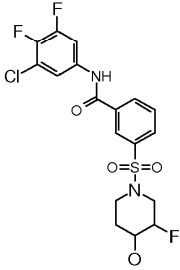
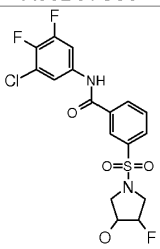
 <p>415 GA A10B03C63</p>	894	 <p>465 GA A10B03C64</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ8.46 - 8.44 (m, 1H), 8.30 - 8.27 (m, 1H), 8.05 - 8.01 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.19 - 6.92(t, 1H), 3.77 - 3.73 (m, 1H), 3.59 - 3.56 (m, 2H), 3.10 - 3.04(m, 2H), 1.94 - 1.90(m, 2H), 1.64 - 1.56(m, 2H).</p>	895
 <p>447 GA A10B03C65</p>	896	 <p>447 GA A84B03C40</p>	898_D1
 <p>447 GA A84B03C40</p>	898_D2	 <p>461 GA A85B03C40</p>	899_D1
 <p>461</p>	899_D2		900

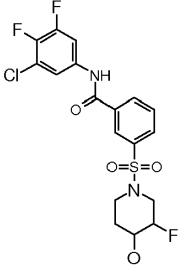
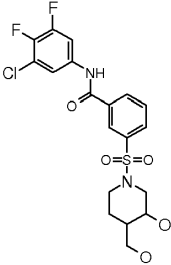
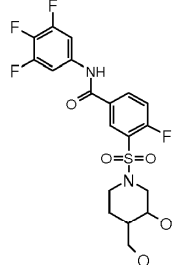
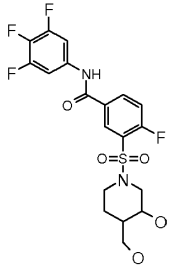
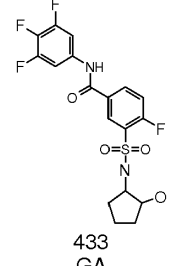
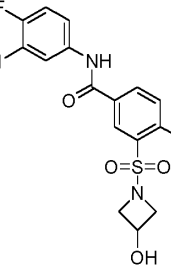
<p>GA A85B03C40</p>  <p>405 GA A19B03C40</p>	901	<p>461 GA A09B03C40</p>  <p>433 GA A114B03C40</p>	902
 <p>419 GA A17B03C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.37 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.37 (t, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.43 (m, 3H), 3.28 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.78 (m, 1H).</p>	903	 <p>433 GA A18B03C40</p>	904_R
 <p>433 GA A18B03C40</p>	904_S	 <p>509 GA A75B03C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.49 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.83 (m, H).</p>	907

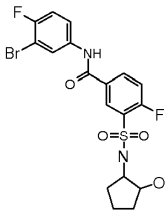
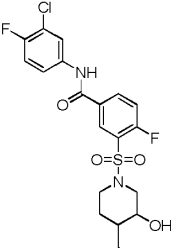
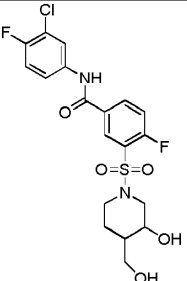
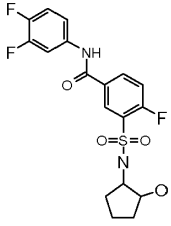
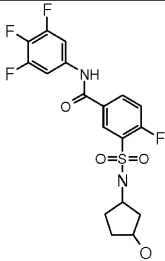
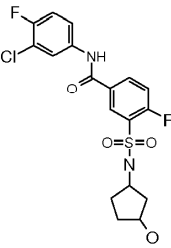
 <p>437 GA A110B03C40</p>	908	 <p>463 GA A81B03C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.52 (t, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.01 (t, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.63 (m, 2H).</p>	916
 <p>417/419 GA A17B03C15</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm: 10.65(s, 1H), 8.40(dd, <i>J</i> = 2.0, 6.4 Hz, 1H), 8.27(m, 1H), 8.04(dd, <i>J</i> = 2.4, 7.2 Hz, 1H), 7.68(m, 2H), 7.44(t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.94(d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 4.23(s, 1H), 3.40(m, 2H), 3.18(m, 1H), 1.85(m, 2H).</p>	917	 <p>407 GA A20B03C40</p>	910
 <p>445/447 GA A73B03C15</p>	911	 <p>445/447 GA A84B03C15</p>	912_D1

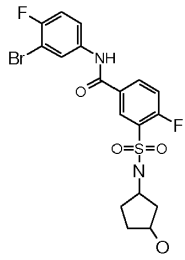
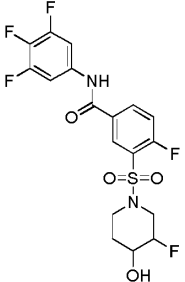
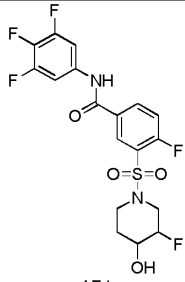
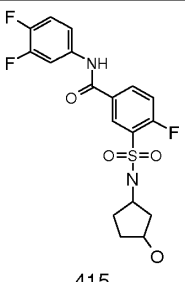
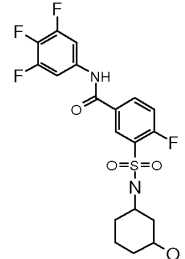
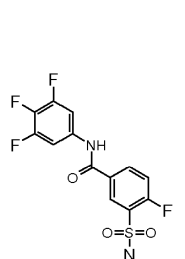
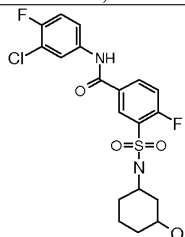
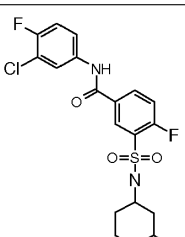
 <p>445/447 GA A84B03C15</p>	912_D2	 <p>459/461 GA A85B03C15</p>	913_D1
 <p>459/461 GA A85B03C15</p>	913_D2	 <p>459/461 GA A09B03C15</p>	914
 <p>461/463 GA A81B03C15</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.29 (t, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.98 (t, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.63 (m, 2H).</p>	919		
 <p>435/437 GA A110B03C15</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (m,</p>	922	 <p>449/451 GA A111B03C15</p>	923_D1

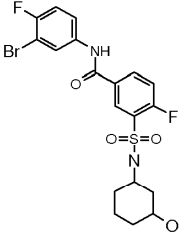
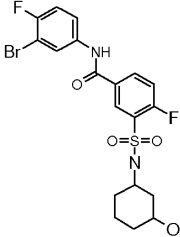
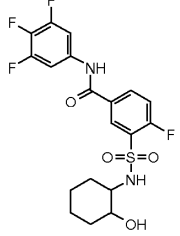
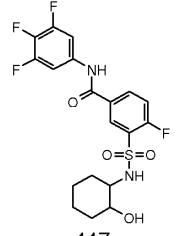
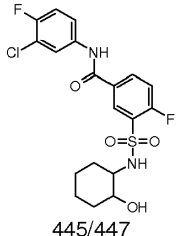
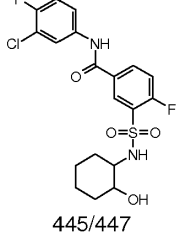
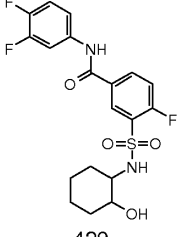
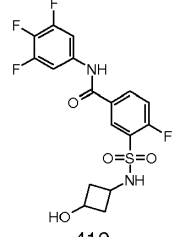
<p>1H), 8.26 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.29 (t, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.62 (t, 1H), 3.58 (t, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.32 (d, 1H).</p>			
 <p>449/451 GA A111B03C15</p>	923_D2	 <p>405/407 GA A20B03C15</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm: 8.44(dd, <i>J</i> = 2.4, 7.2 Hz, 1H), 8.21(m, 1H), 7.95(dd, <i>J</i> = 2.4, 6.4 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.48(t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.24(t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 3.70(t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.31(m, 2H), 2.97(d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 3H).</p>	924
 <p>429 GA A10B18C40</p>	925	 <p>473 GG A10B17C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ ppm: 10.86(s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.72(t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 4.73(d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.61(m, 1H), 3.35(m, 2H), 2.95(m, 2H), 1.75(m, 2H), 1.38(m, 2H),.</p>	927
 <p>445/447 GA A73B01C58</p>	931	 <p>403/405 GA A19B01C58</p>	935

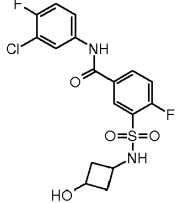
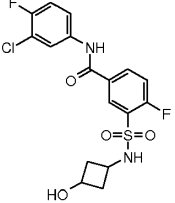
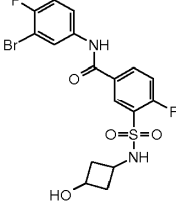
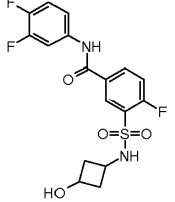
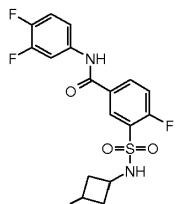
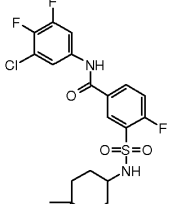
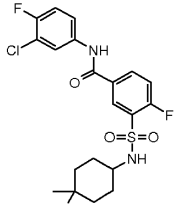
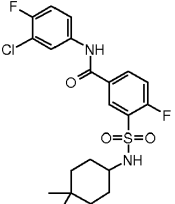
 <p>429 GA A10B17C40</p>	928	 <p>445/447 GA AGA A84B01C58</p>	932_D1
 <p>459/461 GA A85B01C58</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.27 (m, 1H), 0.99 (t, 3H).</p>	933_D1	 <p>521/523 GA A86B01C58</p>	940_D1
 <p>521/523 GA A86B01C58</p>	940_D2	 <p>449/451 GA A111B01C58</p>	943_D1
 <p>435/439</p>	942		

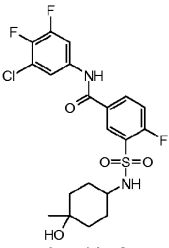
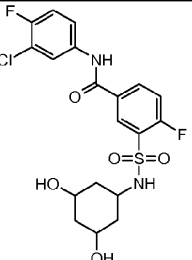
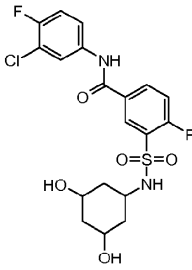
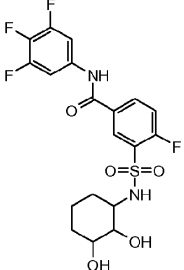
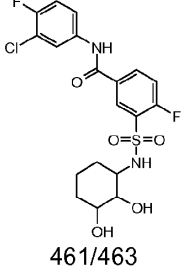
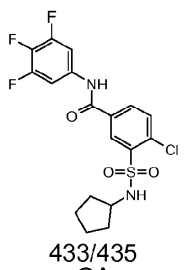
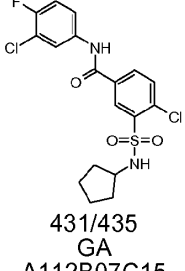
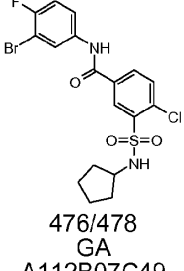
<p>GA A110B01C58</p>  <p>449/451 GA A111B01C58</p>	943_D2	 <p>461/463 GA A104B01C58</p>	945_D2
 <p>463 GA A104B01C40</p>	946_D1	 <p>403/405 GA A19B03C15</p>	946_D2
 <p>433 GA A113B03C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.50 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.48 (m, 2H).</p>	952	 <p>403/405 GA A19B03C15</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm: 8.42(dd, <i>J</i> = 2.0, 6.4 Hz, 1H), 8.26(m, 1H), 7.96(dd, <i>J</i> = 2.4, 6.8 Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.54(t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.25(t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.45(m, 1H), 4.12(t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 3.72(t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H).</p>	953

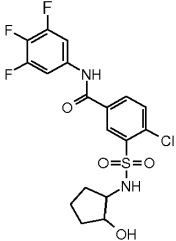
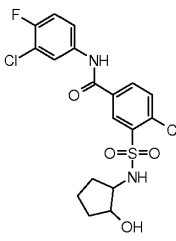
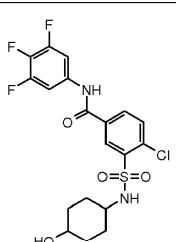
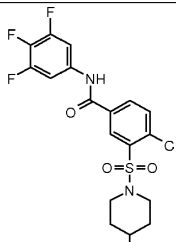
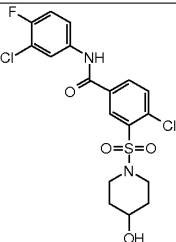
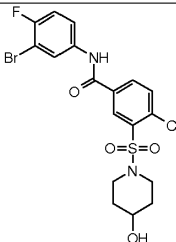
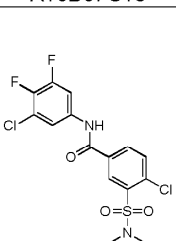
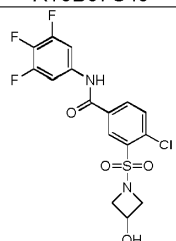
 <p>475/477 GA A113B03C49</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.49 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.47 (m, 2H).</p>	954	 <p>461/463 GA A104B01C15</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.42 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.59 (t, 1H), 2.47 (t, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.42 (m, 2H).</p>	955_D1
 <p>461/463 GA A104B01C15</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.42 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.59 (t, 1H), 2.47 (t, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.42 (m, 2H).</p>	955_D2	 <p>415 GA A113B03C63</p>	956
 <p>433 GA A114B03C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.52 (t, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.68 (m, 4H), 1.44 (m, 1H).</p>	957	 <p>431/433 GA A114B03C15</p>	958

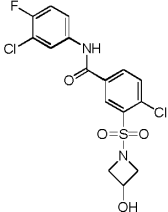
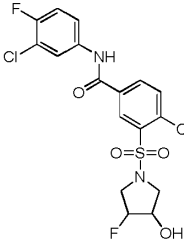
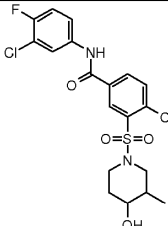
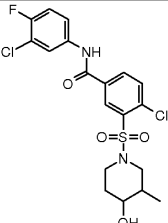
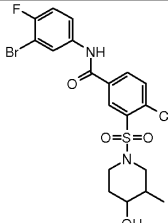
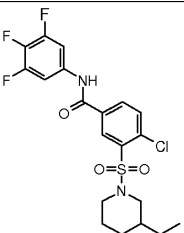
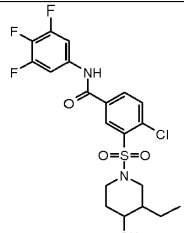
 <p>475/477 GA A114B03C49</p>	959	 <p>451 GA A111B03C40</p>	960_D1
 <p>451 GA A111B03C40</p>	960_D2	 <p>415 GA A114B03C63</p>	961
 <p>447 GA A116B03C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.52 (t, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.24 (m, 4H).</p>	962_D1	 <p>447 GA A116B03C40</p>	962_D2
 <p>445/447 GA</p>	963_D1	 <p>445/447</p>	963_D2

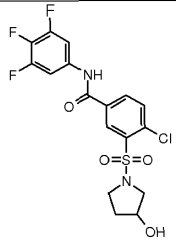
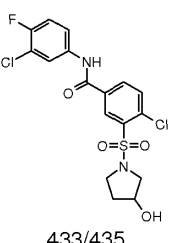
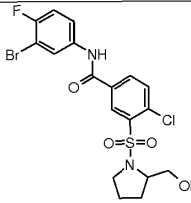
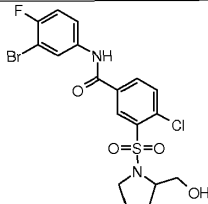
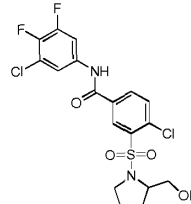
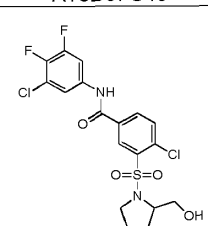
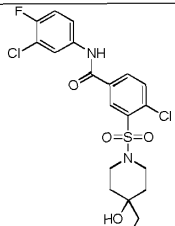
<p>A116B03C15</p>  <p>489/491 GA A116B03C15</p>	<p>964_D1</p>	<p>GA A116B03C15</p>  <p>489/491 GA A116B03C49</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.49 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.25 (t, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 1.57 (m, 8H).</p>	<p>964_D2</p>
 <p>447 GA A118B03C40</p>	<p>972_D1</p>	 <p>447 GA A118B03C40</p>	<p>972_D2</p>
 <p>445/447 GA A118B03C15</p>	<p>973_D1</p>	 <p>445/447 GA A118B03C15</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.49 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.27 (t, 1H), 3.78 (m, 1H), 1.58 (m, 9H).</p>	<p>973_D2</p>
 <p>429 GA</p>	<p>976_D1</p>	 <p>419 GA</p>	<p>977_D2</p>

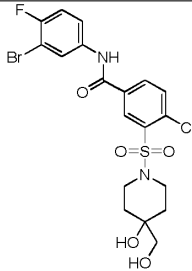
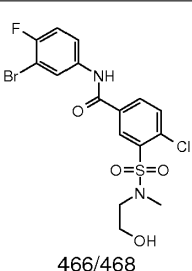
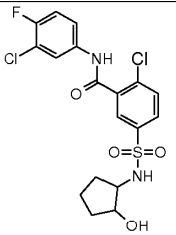
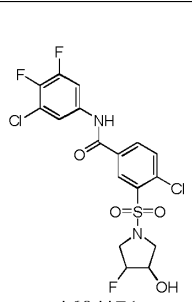
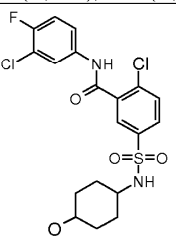
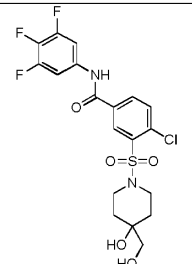
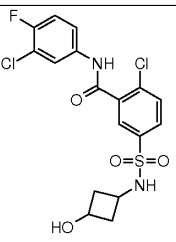
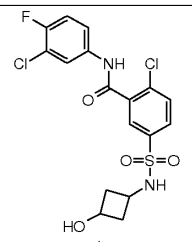
<p>A118B03C63</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.49 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.42 (t, 2H), 7.27 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.27 (m, 5H).</p>		<p>A119B03C40</p>	
 <p>417/419 GA A119B03C15</p>	<p>978_CT 1</p>	 <p>417 GA A119B03C15</p>	<p>978_CT 2</p>
 <p>462/464 GA A119B03C49</p>	<p>979_CT 1</p>	 <p>401 GA A119B03C63</p>	<p>981_CT 2</p>
 <p>401 GA A119B03C63</p>	<p>981_D1</p>	 <p>477/479 GA A121B03C58</p>	<p>990_D1</p>
 <p>459/461 GA A121B03C15</p>	<p>988_D1</p>	 <p>459/461 GA A121B03C15</p>	<p>988_D2</p>

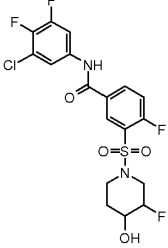
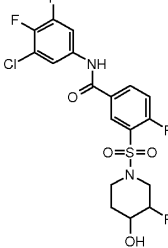
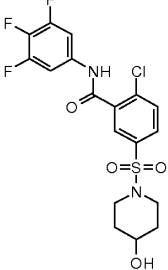
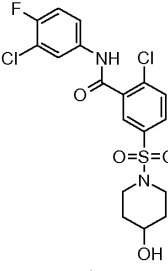
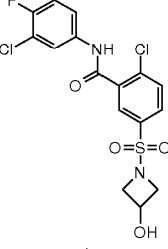
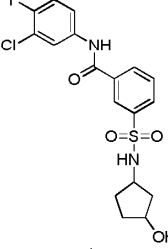
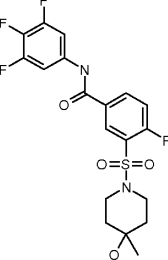
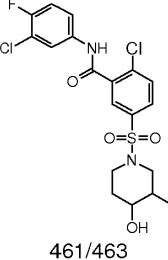
 <p>477/479 GA A121B03C58</p>	990_D2	 <p>461/463 GA A123B03C15</p>	998_D1
 <p>461/463 GA A123B03C15</p>	998_D2	 <p>463 GA A125B03C40</p>	1007
 <p>461/463 GA A125B03C15</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.51 - 8.49 (m, 2H), 7.99 - 7.96 (m, 1H), 7.63 - 7.62 (m, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 3.77 - 3.76 (m, 1H), 3.65 - 3.62 (m, 1H), 3.56 - 3.54 (m, 1H), 1.79 - 1.73 (m, 2H), 1.49 - 1.42 (m, 2H), 1.41 - 1.38 (m, 2H).</p>	1008	 <p>433/435 GA A112B07C40</p>	1017*
 <p>431/435 GA A112B07C15</p>	1018*	 <p>476/478 GA A112B07C49</p>	1019*

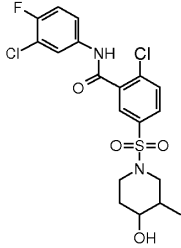
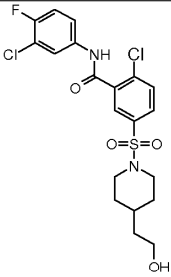
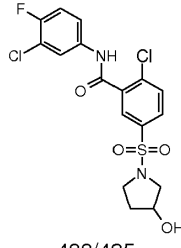
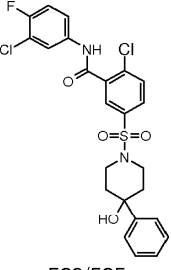
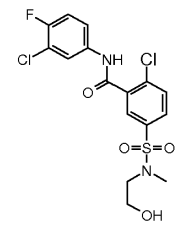
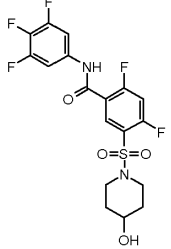
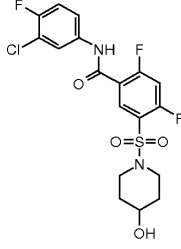
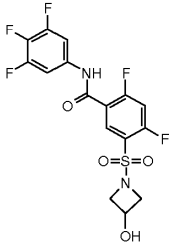
 <p>449/451 GA A113B07C40</p>	1021	 <p>447/449 GA A113B07C15</p>	1022
 <p>463/465 GA A117B07C40</p>	1033	 <p>449/451 GA A10B07C40</p>	1057
 <p>447/449 GA A10B07C15</p>	1058	 <p>492/494 GA A10B07C49</p>	1059
 <p>465/467 GA A10B07C58</p>	1060	 <p>421/423 GA A19B07C40</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (d, 1 H), 8.15 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.61 (m, 2H), 4.53 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.89 (m, 2H).</p>	1061

 <p>419/421 GA A19B07C15</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.56 (d, 1 H), 8.15 (d, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.89 (m, 2H).</p>	1062	 <p>451/453 GA A110B07C15</p>	1070
		 <p>461/463 GA A84B07C15</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.10 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)</p>	1078_D 1
 <p>461/463 GA A84B07C15</p>	1078_D 2	 <p>506/508 GA A84B07C49</p>	1079
 <p>477/479 GA</p>	1081_D 1	 <p>477/479 GA</p>	1081_D 2

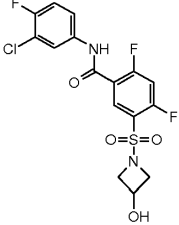
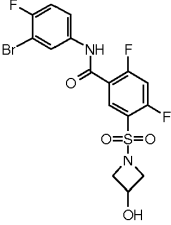
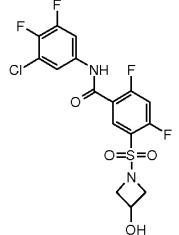
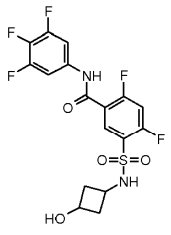
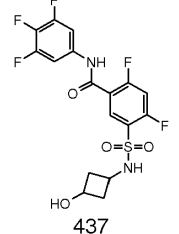
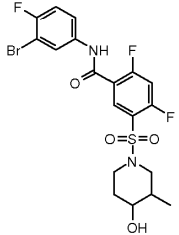
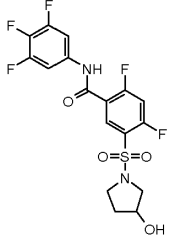
<p>GA A85B07C40</p>		<p>A85B07C40</p>	
 <p>435/437 GA A17B07C40</p>	<p>1089</p>	 <p>433/435 GA A17B07C15</p>	<p>1090</p>
		 <p>492/494 GA A18B07C49</p>	<p>1095_R</p>
 <p>491/493 GA A18B07C49</p>	<p>1095_S</p>	 <p>465/467 GA A18B07C58</p>	<p>1096_R</p>
 <p>465/467 GA A18B07C58</p>	<p>1096_S</p>	 <p>477/479 GA A81B07C15</p>	<p>1098</p>

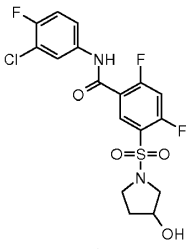
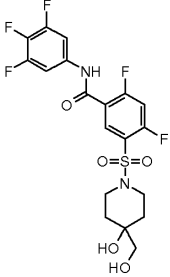
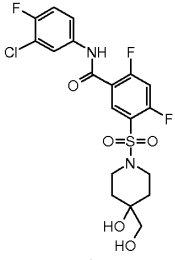
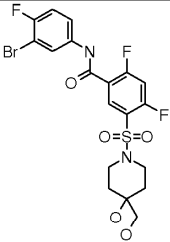
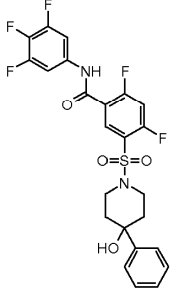
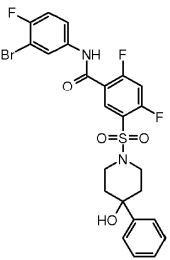
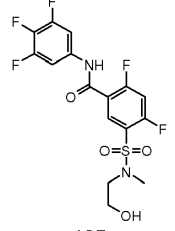
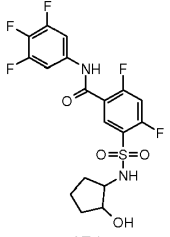
 <p>523/521 GA A81B07C49</p>	<p>1099</p>	 <p>466/468 GA A20B07C49</p>	<p>1107</p>
 <p>447/449 GA A113B06C15</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.06 (d, <i>J</i>= 2 Hz, 1 H), 7.99 (m, 2 H), 7.75 (m, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 3.93 (m, 1 H), 3.35 (m, 1 H), 1.93 (m, 2 H), 1.88 (m, 2 H), 1.68 (m, 1 H), 1.52 (m, 1 H).</p>	<p>1114</p>	 <p>469/471 GA A110B07C58</p>	<p>1116</p>
 <p>461/463 GA A117B06C15</p>	<p>1126</p>	 <p>479/481 GAA81B07C40</p>	<p>1130</p>
 <p>433/435 GA A119B06C15</p>	<p>1134_C T1</p>	 <p>433/435 GA A119B06C15</p>	<p>1134_C T2</p>

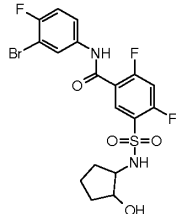
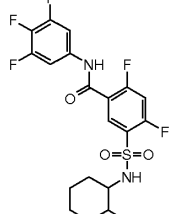
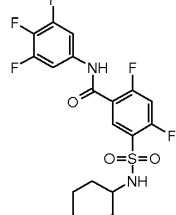
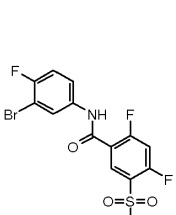
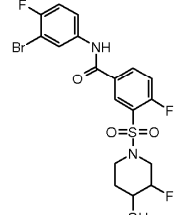
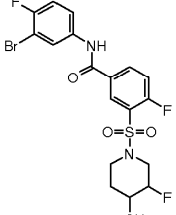
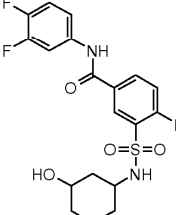
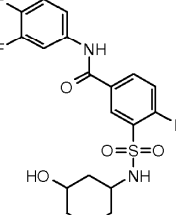
 <p>467/469 GA A111B03C58</p>	<p>1135_D 1</p>	 <p>467/469 GA A111B03C58</p>	<p>1135_D 2</p>
 <p>449/451 GA A10B06C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.95 (s, 1 H), 7.88 (d, <i>J</i>= 2 Hz, 1 H), 7.81 (d, <i>J</i>= 4.4 Hz, 1 H), 7.53 (m, 2 H), 3.69 (m, 1 H), 3.40 (m, 2 H), 2.91 (m, 2 H), 1.88 (m, 2 H), 1.60 (m, 2 H).</p>	<p>1149</p>	 <p>447/449 GA A10B06C15</p>	<p>1150</p>
 <p>419/421 GA A19B06C15</p>	<p>1154</p>	 <p>413/415 GA A114B01C15</p>	<p>1157</p>
 <p>447 GA</p>	<p>1161</p>	 <p>461/463 GA A84B06C15</p>	<p>1170_D 1</p>

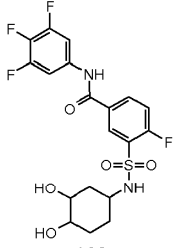
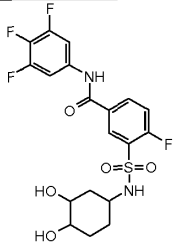
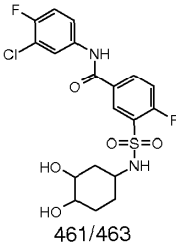
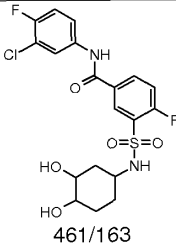
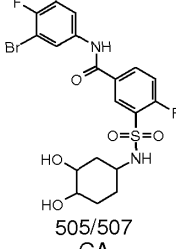
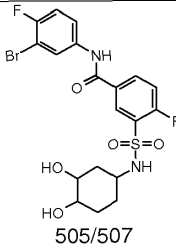
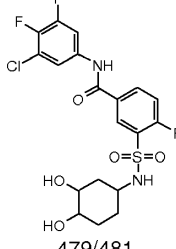
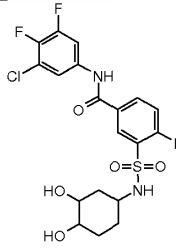
<p>A73B03C40</p>  <p>461/463 GA A84B06C15</p>	<p>1170_D 2</p>	 <p>475/477 GA A09B06C15</p>	<p>1178</p>
 <p>433/435 GA A17B06C15</p>	<p>1182</p>	 <p>523/525 GA A75B06C15</p>	<p>1194</p>
 <p>421/423 GA A20B06C15</p>	<p>1198</p>	 <p>451 GA A10B08C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.24 (t, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.42 (t, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.60 (m, 2H).</p>	<p>1201</p>
 <p>449/451 GA A10B08C15</p>	<p>1202</p>	 <p>423 GA A19B08C40</p>	<p>1205</p>

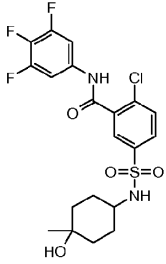
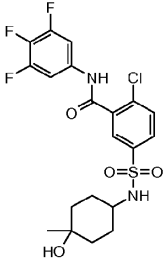
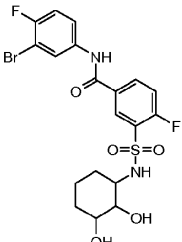
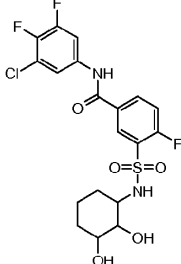
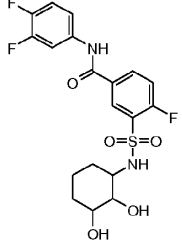
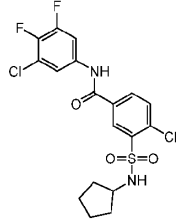
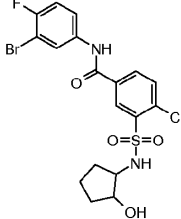
ES 2 649 410 T3

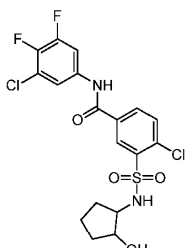
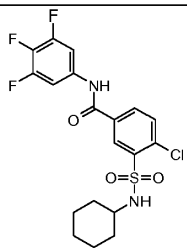
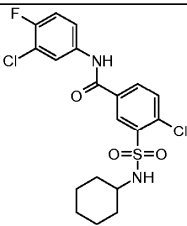
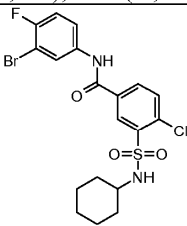
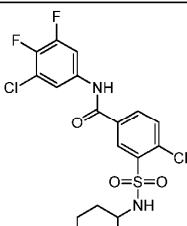
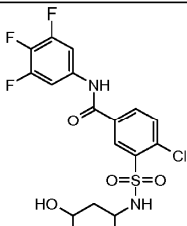
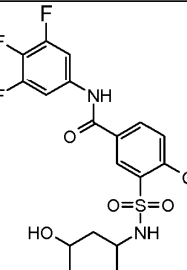
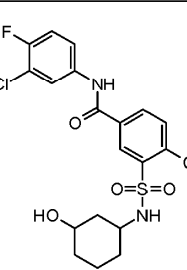
<p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.25 (t, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.58(m, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.27 (t, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 1.91(m, 2H), 1.60 (m,2H).</p>			
 <p>421/423 GA A19B08C15</p>	<p>1206</p>	 <p>466/468 GA A19B08C49</p>	<p>1207</p>
 <p>439/441 GA A19B08C58</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.26 (t, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.51 (t, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.73 (m, 2H).</p>	<p>1208</p>	 <p>437 GA A119B08C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.24 (t, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 2.20 (m, 4H).</p>	<p>1209_C T1</p>
 <p>437 GA A119B08C40</p>	<p>1209_C T2</p>		
 <p>507/509 GA A84B08C49</p>	<p>1231</p>	 <p>437 GA A17B08C40</p>	<p>1241</p>

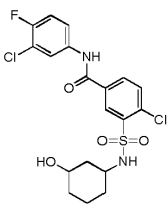
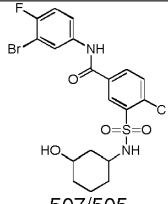
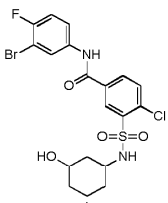
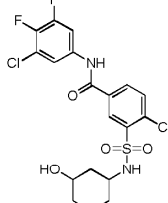
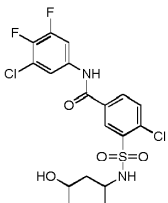
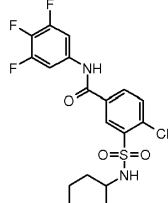
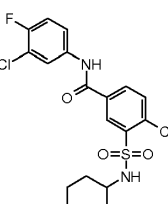
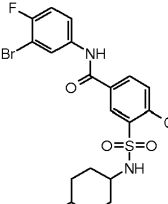
 <p>435/437 GA A17B08C15</p>	<p>1242</p>	 <p>481 GA A81B08C40</p>	<p>1249</p>
 <p>479/481 GA A81B08C15</p>	<p>1250</p>	 <p>GA A81B08C49</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.25 (t, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.27 (t, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.97 (t, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.60 (m, 2H).</p>	<p>1251</p>
 <p>527 GA A75B08C40</p>	<p>1253</p>	 <p>569/571 GA A75B08C49</p>	<p>1255</p>
 <p>425 GA A20B08C40</p>	<p>1257</p>	 <p>451 GA A113B08C40</p>	<p>1261</p>

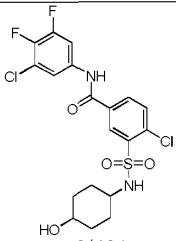
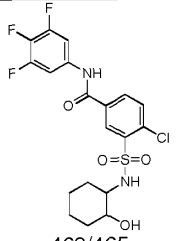
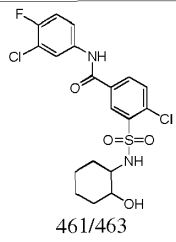
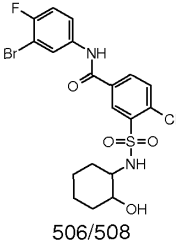
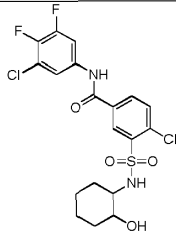
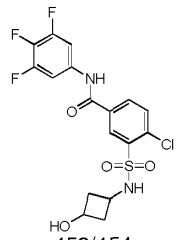
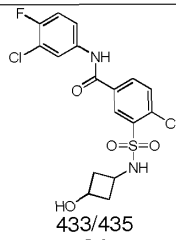
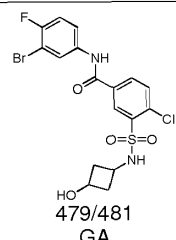
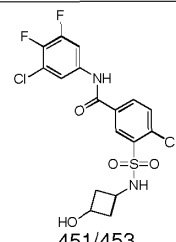
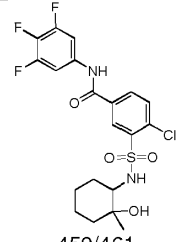
 <p>493 /495 GA A113B08C49</p>	1263	 <p>465 GA A118B08C40</p>	1273_D 1
 <p>465 GA A118B08C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.29 (t, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.35 (t, 1H), 2.98 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.25 (m, 5H).</p>	1273_D 2	 <p>507/509 GA A118B08C49</p>	1275
 <p>493/495 GA A111B03C49</p>	1281_D 1	 <p>493/495 GA A111B03C49</p>	1281_D 2
 <p>445 GA A123B03C63</p>	1001_D 1	 <p>445 GA A123B03C63</p>	1001_D 2

 <p>463 GA A124B03C40</p>	<p>1002_D 1</p>	 <p>463 GA A124B03C40</p> <p>¹H NMR (400MHz, METHANOL-d4) = 8.47 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.32 - 3.27 (m, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 1H), 1.74 - 1.56 (m, 3H), 1.51 - 1.36 (m, 2H)</p>	<p>1002_D 2</p>
 <p>461/463 GA A124B03C15</p>	<p>1003_D 1</p>	 <p>461/163 GA A124B03C15</p>	<p>1003_D 2</p>
 <p>505/507 GA A124B03C49</p>	<p>1004_D 1</p>	 <p>505/507 GA A124B03C49</p>	<p>1004_D 2</p>
 <p>479/481 GA A124B03C58</p>	<p>1005_D 1</p>	 <p>479/481 GA A124B03C58</p>	<p>1005_D 2</p>

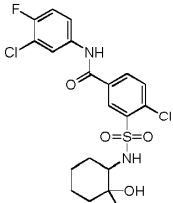
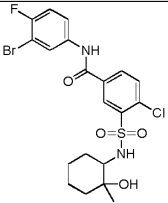
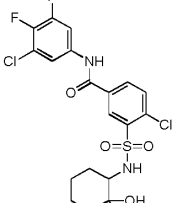
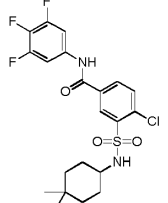
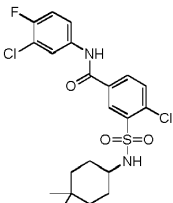
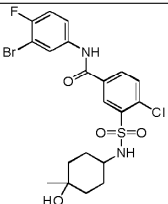
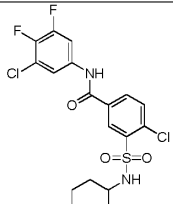
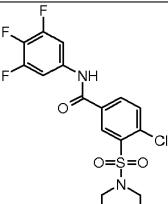
 <p>445/446 GA A121B06C40</p>	1006_D1	 <p>445/446 GA A121B06C40</p>	1006_D 2
 <p>505/507 GA A125B03C49</p>	1009	 <p>479/481 GA A125B03C58</p> <p>¹H NMR (400MHz, METHANOL-d4) = 8.58 - 8.48 (m, 1H), 8.26 - 8.17 (m, 1H), 7.83 - 7.71 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.36 - 3.34 (m, 1H), 1.89 - 1.71 (m, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 1H), 1.44 (m, 2H), 1.37 - 1.26 (m, 1H)</p>	1010
 <p>445 GA A125B03C63</p>	1011		
 <p>449/451 GA A112B07C49</p>	1020*	 <p>491/493 GA A113B07C49</p>	1023

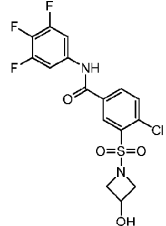
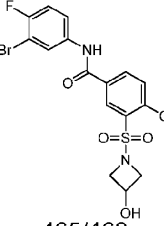
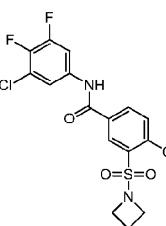
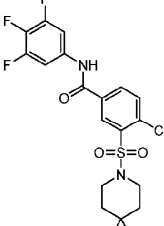
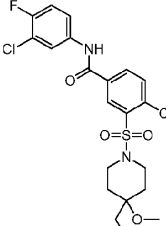
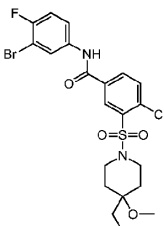
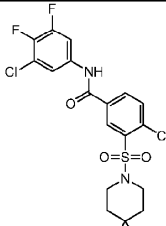
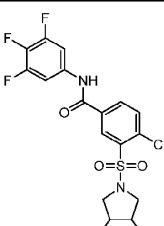
 <p>465/467 GA A113B07C58</p>	1024	 <p>447/449 GA A115B07C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.62 (d, <i>J</i> = 2Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 2.4Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 1.67 (m, 4H), 1.55 (m, 1H), 1.26 (m, 5H).</p>	1025*
 <p>445/447 GA A115B07C15</p>	1026*	 <p>489/491 GA A115B07C49</p>	1027*
 <p>463/465 GA A115B07C58</p>	1028*	 <p>463/465 GA A116B07C40</p>	1029_D 1
 <p>463/465 GA A116B07C40</p>	1029_D2	 <p>461/463 GA A116B07C15</p>	1030_D 1

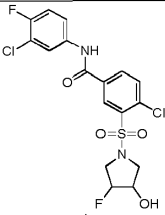
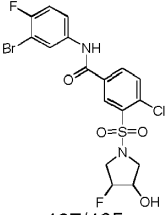
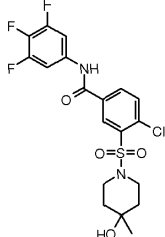
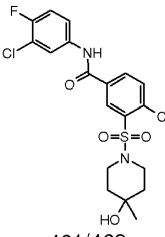
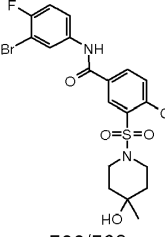
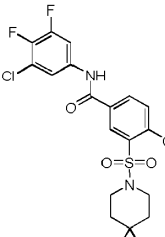
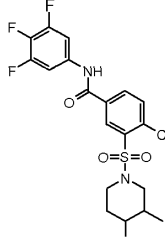
 <p>461/463 GA A116B07C15</p>	<p>1030_D 2</p>	 <p>507/505 GA A116B07C49</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.62 (d, 1 H), 8.12 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.25 (m, 4H).</p>	<p>1031_D 1</p>
 <p>507/505 GA A116B07C49</p>	<p>1031_D 2</p>	 <p>479/481 GA A116B07C58</p>	<p>1032_D 1</p>
 <p>479/481 GA A116B07C58</p>	<p>1032_D 2</p>	 <p>463/465 GA A117B07C40</p>	<p>1033</p>
 <p>461/463 GA A117B07C15</p>	<p>1034</p>	 <p>506/508 GA A117B07C49</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.63 (d, <i>J</i>= 2Hz, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.76 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 1.79 (m, 4H), 1.36 (m, 2H), 1.24 (m, 2H).</p>	<p>1035</p>

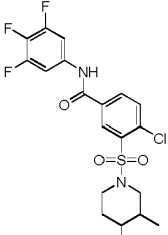
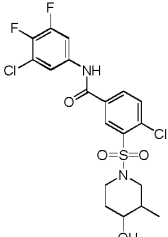
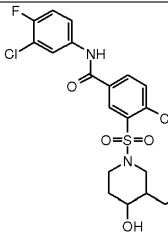
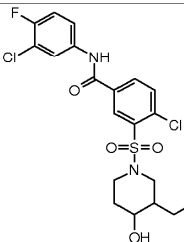
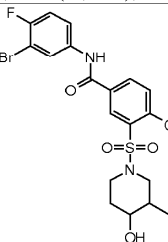
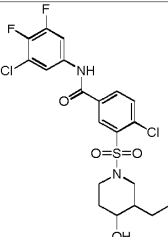
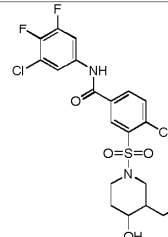
 <p>479/481 GA A117B07C58</p>	<p>1036</p>	 <p>463/465 GA A118B07C40</p>	<p>1037</p>
 <p>461/463 GA A118B07C15</p>	<p>1038</p>	 <p>506/508 GA A118B07C49</p>	<p>1039</p>
 <p>479/481 GA A118B07C58</p>	<p>1040</p>	 <p>452/454 GA A119B07C40</p>	<p>1041</p>
 <p>433/435 GA A119B07C15</p>	<p>1042</p>	 <p>479/481 GA A119B07C49</p>	<p>1043</p>
 <p>451/453 GA A119B07C58</p>	<p>1044</p>	 <p>459/461 GA A122B07C40</p>	<p>1049</p>

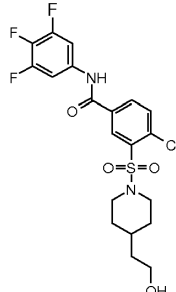
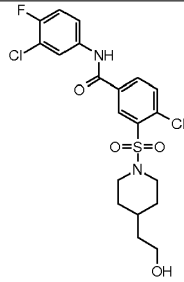
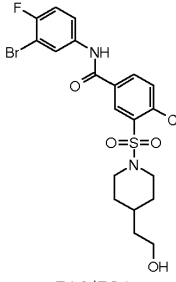
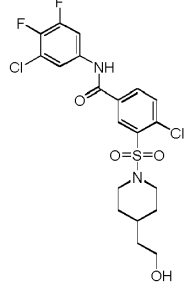
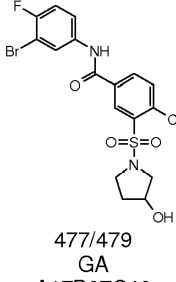
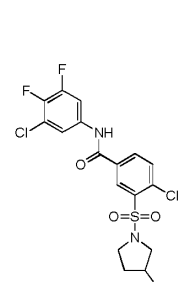
ES 2 649 410 T3

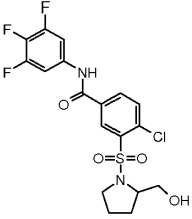
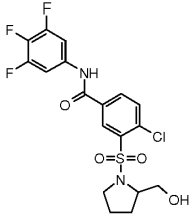
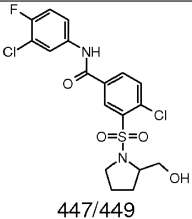
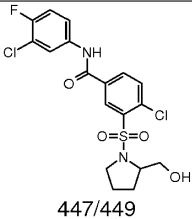
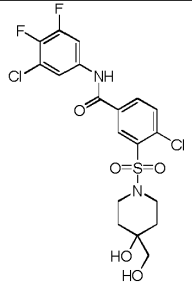
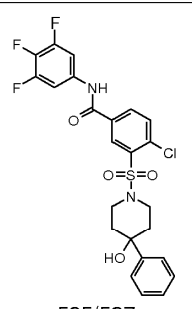
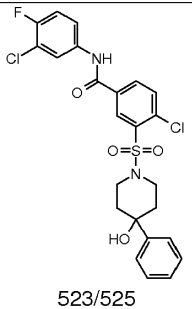
		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.62 (d, 1 H), 8.05 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.53(m, 2H), 3.18(m, 1H), 1.76(m, 1H), 1.64(m, 3H), 1.40 (m, 4H), 1.15 (s, 3H).	
 <p>457/459 GA A122B07C15</p>	1050	 <p>503/501 GA A122B07C49</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.62 (d, 1 H), 8.11 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 3.18(m, 1H), 1.64(m, 4H), 1.37 (m, 4H), 1.15 (s, 3H).</p>	1051
 <p>475/477 GA A122B07C58</p>	1052	 <p>459/461 GA A121B07C40</p>	1053
 <p>457/459 GA A121B07C15</p>	1054	 <p>503/501 GA A121B07C49</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.63 (d, 1 H), 8.13 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.48 (m, 4H), 1.20 (s, 3H).</p>	1055
 <p>475/477 GA</p>	1056_D 2	 <p>449/451</p>	1057

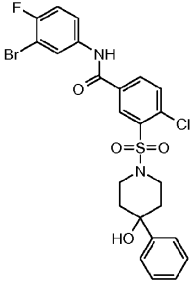
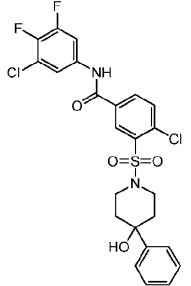
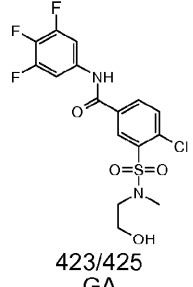
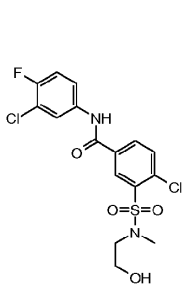
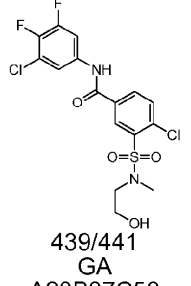
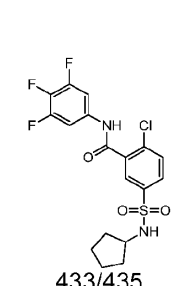
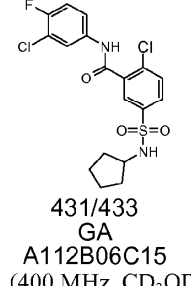
<p>GA A121B07C58</p>		<p>449/451 GA A10B07C40</p>	
 <p>421/423 GA A19B07C40 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.56 (d, 1 H), 8.15 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.61 (m, 2H), 4.53 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.89 (m, 2H).</p>	1061	 <p>465/463 GA A19B07C49 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.56 (d, 1 H), 8.15 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.89 (m, 2H).</p>	1063
 <p>437/439 GA A19B07C58</p>	1064	 <p>475/477 GA A91B07C40</p>	1065*
 <p>473/475 GA A91B07C15</p>	1066*	 <p>519/517 GA A91B07C49</p>	1067*
 <p>491/493 GA</p>	1068*	 <p>453/455 GA A110B07C40</p>	1069

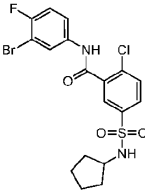
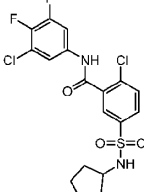
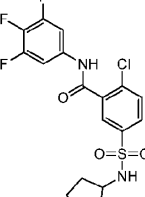
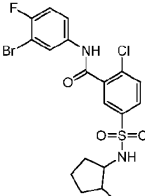
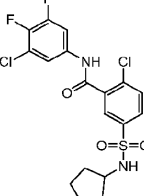
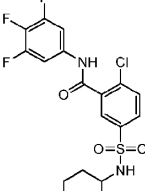
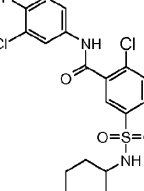
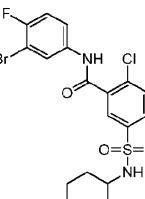
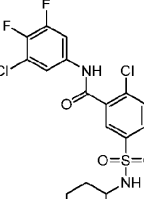
<p>A91B07C58</p>  <p>451/453 GA A110B07C15</p>	<p>1070</p>	 <p>497/495 GA A110B07C49</p>	<p>1071</p>
		 <p>463/465 GA A73B07C40</p>	<p>1073</p>
 <p>461/463 GA A73B07C15</p>	<p>1074</p>	 <p>506/508 GA A73B07C49</p>	<p>1075</p>
 <p>461/463 GA A73B07C58</p>	<p>1076</p>	 <p>463/465 GA A84B07C40</p>	<p>1077_D 1</p>

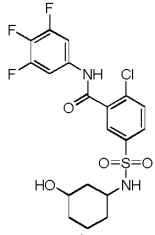
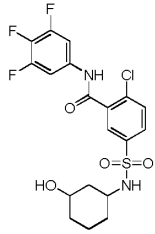
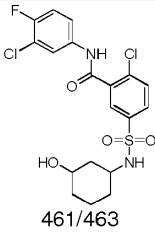
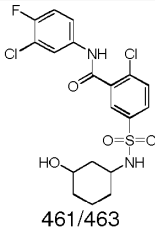
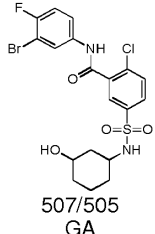
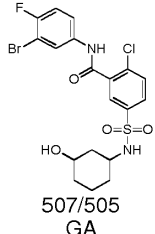
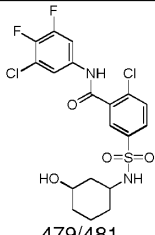
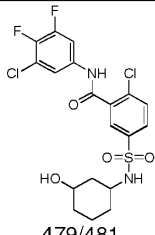
 <p>463/465 GA A84B07C40</p>	1077_D 2		
 <p>479/481 GA A84B07C58</p>	1080	 <p>475/477 GA A85B07C15</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.59 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.24 (m, 1H), 0.93 (m, 3H).</p>	1082_D 1
 <p>475/479 GA A85B07C15</p>	1082_D 2	 <p>520/522 GA A85B07C49</p>	1083_D 1
 <p>493/495 GA A85B07C58</p>	1084_D 1	 <p>493/495 GA A85B07C58</p>	1084_D 2

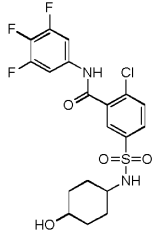
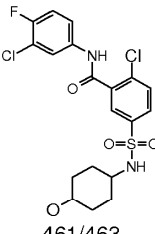
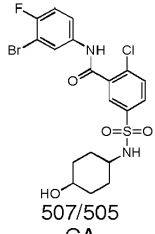
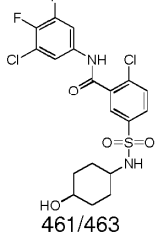
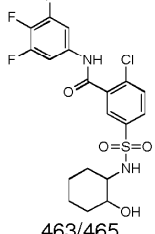
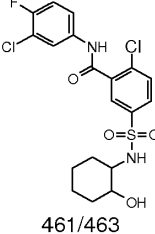
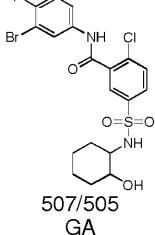
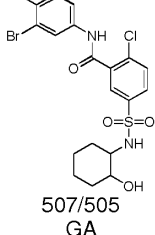
 <p>477/479 GA A09B07C40</p>	1085	 <p>475/477 GA A09B07C15</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.57 (d, <i>J</i>=6.4 Hz, 1 H), 8.14 (m, 1 H), 8.12 (m, 1 H), 7.99 (m, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 7.27 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.64 (m, 2 H), 2.82 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.60 (m, 1 H), 1.50 (m, 2H), 1.26 (m, 2H).</p>	1086
 <p>519/521 GA A09B07C49</p>	1087	 <p>493/495 GA A09B07C58</p>	1088
 <p>477/479 GA A17B07C49</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.61 (d, <i>J</i>=2.4 Hz, 1 H), 8.14 (m, 2 H), 7.80 (m, 1H), 7.68 (m, 1 H), 7.22 (m, 1 H), 4.45 (m, 1 H), 3.59 (m, 3H), 3.38 (m, 1 H), 2.05 (m, 2H).</p>	1091	 <p>451/453 GA A17B07C58</p>	1092

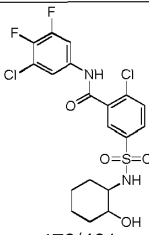
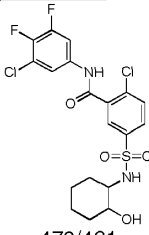
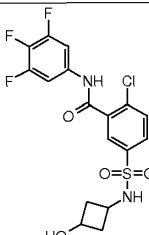
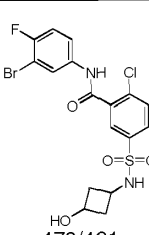
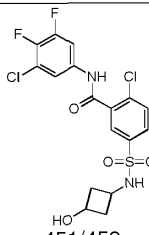
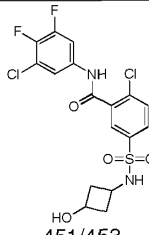
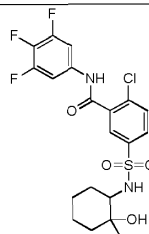
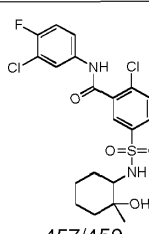
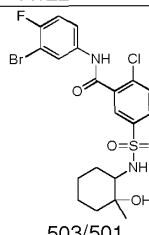
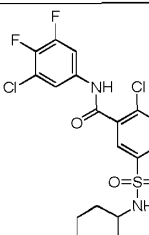
 <p>449/451 GA A18B07C40</p>	1093_R	 <p>449/451 GA A18B07C40</p>	1093_S
 <p>447/449 GA A18B07C15</p>	1094_R	 <p>447/449 GA A18B07C15</p>	1094_S
		 <p>495/497 GA A81B07C58</p>	1100
 <p>525/527 GA A75B07C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.62 (d, <i>J</i>= 2 Hz, 1 H), 8.15 (m, 1H), 7.82 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 1 H), 7.62 (m, 2 H), 7.49 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 7.25 (m, 1 H), 3.84 (m, 2 H), 2.15 (m, 4H), 1.82 (m, 2 H).</p>	1101	 <p>523/525 GA A75B07C15</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.63 (d, <i>J</i>= 2.4 Hz, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.98 (m, 1 H), 7.82 (d, <i>J</i>= 8 Hz, 1 H), 7.49 (m, 1H), 7.47 (m, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 7.25 (m, 2 H), 7.22 (m, 2 H), 3.81 (m, 2 H), 3.31 (m, 2 H), 2.21 (m, 2 H), 1.81 (m, 2 H).</p>	1102

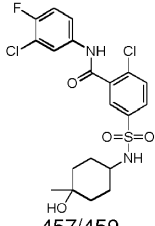
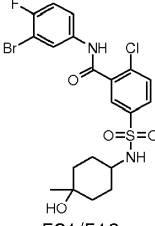
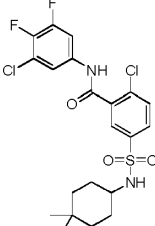
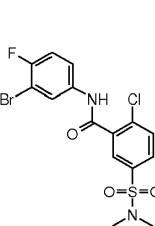
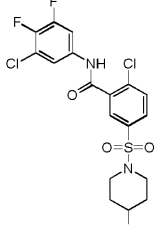
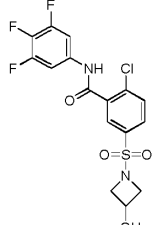
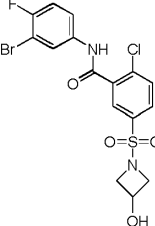
 <p>567/569 GA A75B07C49</p>	1103	 <p>523/525 GA A75B07C58</p>	1104
 <p>423/425 GA A20B07C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.60 (d, <i>J</i>= 2 Hz, 1 H), 8.12 (m, 1 H), 7.98 (d, <i>J</i>= 8 Hz, 1 H), 7.61 (m, 2 H), 3.71 (m, 2 H), 3.42 (m, 2 H), 3.02 (s, 3 H).</p>	1105	 <p>421/423 GA A20B07C15</p>	1106
		 <p>439/441 GA A20B07C58</p>	1108
 <p>433/435 GA A112B07C40</p>	1109*	 <p>431/433 GA A112B06C15</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.03 (d, <i>J</i>= 2 Hz, 1 H), 7.92 (m, 2 H), 7.84 (m, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 3.58 (m, 1 H), 1.80 (m, 2 H), 1.66 (m, 2 H), 1.51 (m, 4 H).</p>	1110*

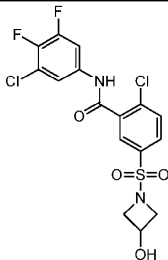
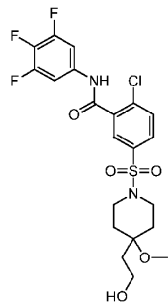
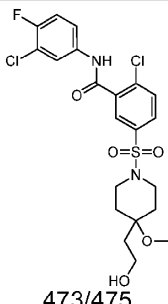
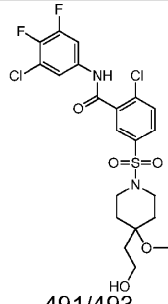
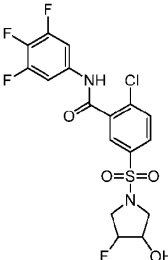
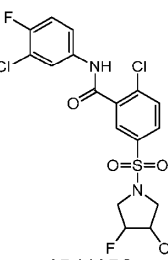
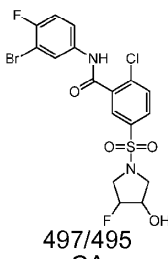
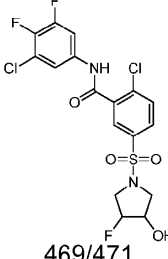
 <p>477/475 GA A112B07C49</p>	<p>1111*</p>	 <p>449/451 GA A112B07C58</p>	<p>1112*</p>
 <p>449/451 GA A113B07C40</p>	<p>1113</p>		
 <p>493/491 GA A113B07C49</p>	<p>1115</p>	 <p>465/467 GA A113B07C58</p>	<p>1433</p>
 <p>447/449 GA A115B07C40</p>	<p>1117*</p>	 <p>445/447 GA A115B06C15</p>	<p>1118*</p>
 <p>491/489 GA A115B07C49</p>	<p>1119*</p>	 <p>463/465 GA A115B07C58</p>	<p>1120*</p>

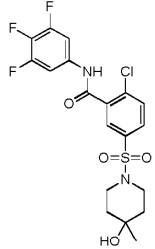
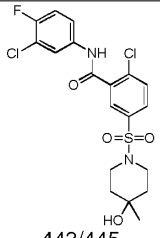
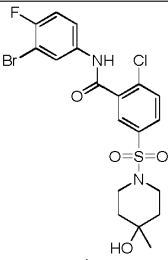
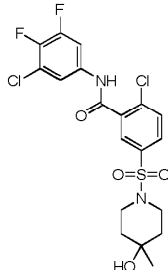
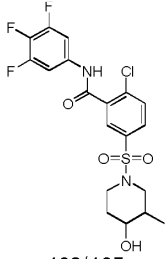
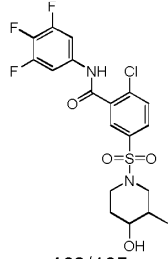
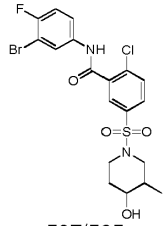
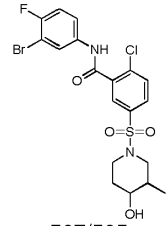
 <p>463/465 GA A116B07C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.03 (d, 1 H), 7.96 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.54 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.15 (m, 4H).</p>	1121_D 1	 <p>463/465 GA A116B07C40</p>	1121_D 2
 <p>461/463 GA A116B07C15</p>	1122_D 1	 <p>461/463 GA A116B07C15</p>	1122_D 2
 <p>507/505 GA A116B07C49</p>	1123_D 1	 <p>507/505 GA A116B07C49</p>	1123_D 2
 <p>479/481 GA A116B07C58</p>	1124_D 1	 <p>479/481 GA A116B07C58</p>	1124_D 2

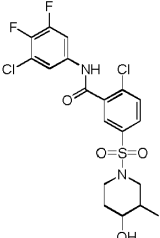
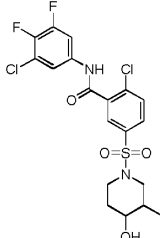
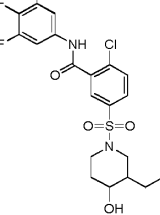
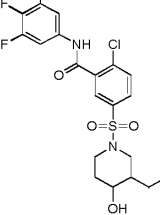
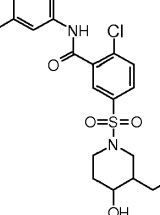
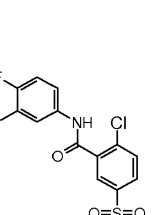
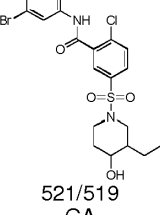
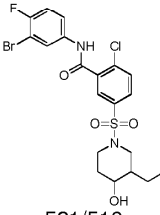
 <p>445/447 GA A117B07C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.03 (d, 1 H), 7.95 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 1.86 (m, 4H), 1.26 (m, 4H).</p>	1125	 <p>461/463 GA A117B06C15</p>	1126
 <p>507/505 GA A117B07C49</p>	1127	 <p>461/463 GA A117B07C58</p>	1128
 <p>463/465 GA A118B07C40</p>	1129	 <p>461/463 GA A118B06C15</p>	1444
 <p>507/505 GA A118B07C49</p>	1131_D 1	 <p>507/505 GA A118B07C49</p>	1131_D 2

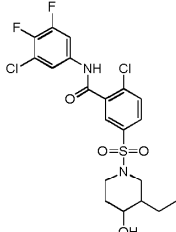
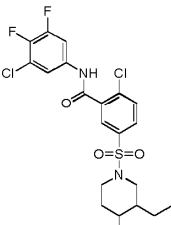
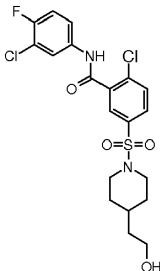
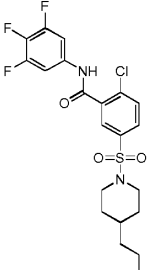
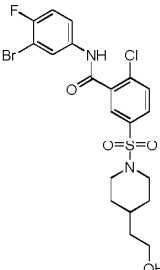
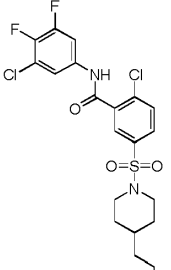
 <p>479/481 GA A118B07C58</p>	<p>1132_D 1</p>	 <p>479/481 GA A118B07C58</p>	<p>1132_D 2</p>
 <p>345/347 GA A19B07C40</p>	<p>1133</p>	 <p>479/481 GA A119B07C49</p>	<p>1445</p>
 <p>451/453 GA A119B07C58</p>	<p>1136_C T1</p>	 <p>451/453 GA A119B07C58</p>	<p>1136_C T2</p>
 <p>459/461 GA A122B07C40</p>	<p>1141</p>	 <p>457/459 GA A122B07C15</p>	<p>1142</p>
 <p>503/501 GA</p>	<p>1143</p>		<p>1144</p>

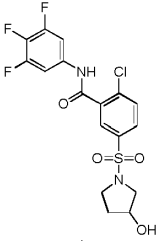
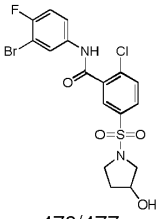
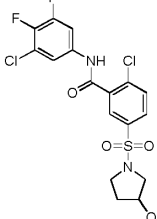
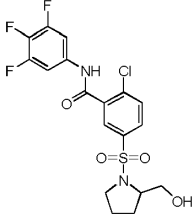
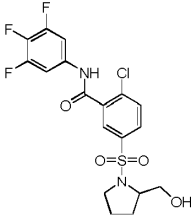
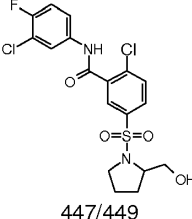
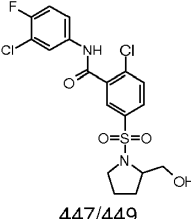
A122B07C49		475/477 GA A122B07C58	
 <p>457/459 GA A121B07C15</p>	1146	 <p>521/519 GA A121B07C49</p>	1147
 <p>475/477 GA A121B07C58</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.05 (d, 1 H), 7.99 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.44 (m, 4H), 1.20 (s, 3H).</p>	1148	 <p>492/494 GA A10B07C49</p>	1151
 <p>465/467 GA A10B07C58</p>	1152	 <p>421/423 GA A19B07C40</p>	1153
		 <p>465/463 GA A19B07C49</p>	1155

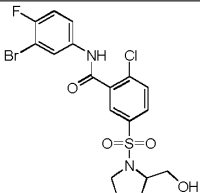
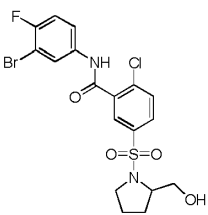
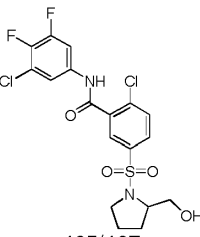
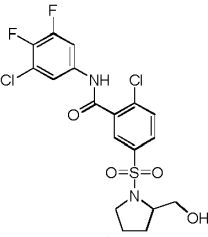
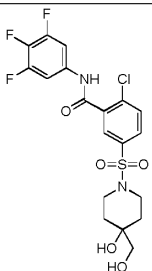
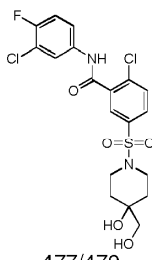
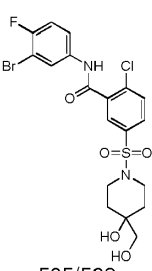
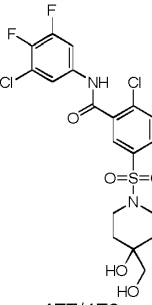
 <p>437/439 GA A19B07C58</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.03 (d, 1 H), 7.97 (m, 1H), 7.84(m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 3.55(m,2H), 4.45 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.57 (m, 2H).</p>	1156	 <p>475/477 GA A91B07C40</p>	1421*
 <p>473/475 GA A91B07C15</p>	1158*	 <p>491/493 GA A91B07C58</p>	1160*
 <p>453/455 GA A110B07C40</p>	1422	 <p>451/453 GA A110B07C15</p>	1162
 <p>497/495 GA A110B07C49</p>	1163	 <p>469/471 GA A110B07C58</p>	1164

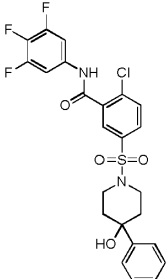
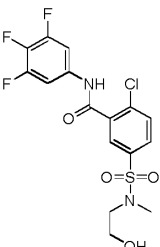
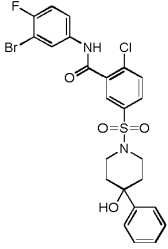
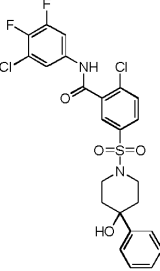
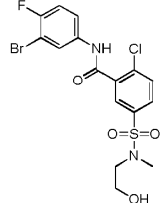
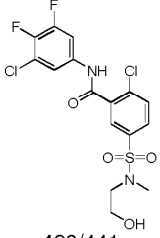
 <p>445/447 GA A73B07C40</p>	<p>1165</p>	 <p>443/445 GA A73B07C15</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.10 (d, 1 H), 8.01 (d, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 1.21 (s, 3H).</p>	<p>1166</p>
 <p>489/487 GA A73B07C49</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.97 (d, 1 H), 7.95 (d, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 1.21 (s, 3H).</p>	<p>1167</p>	 <p>461/463 GA A73B07C58</p>	<p>1168</p>
 <p>463/465 GA A84B07C40</p>	<p>1169_D 1</p>	 <p>463/465 GA A84B07C40</p>	<p>1169_D 2</p>
 <p>507/505 GA</p>	<p>1171_D 1</p>	 <p>507/505 GA</p>	<p>1171_D 2</p>

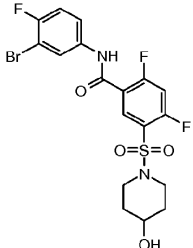
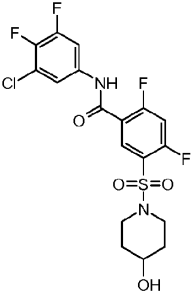
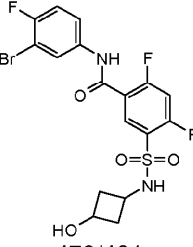
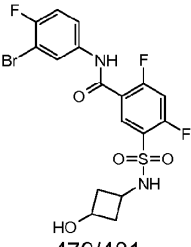
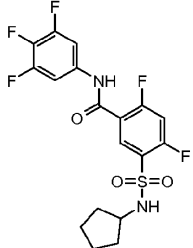
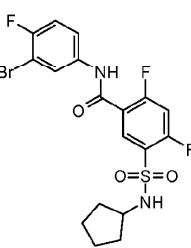
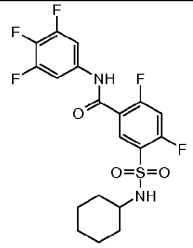
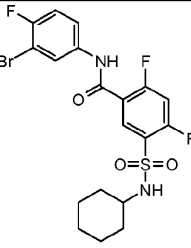
<p style="text-align: center;">A84B07C49</p>  <p style="text-align: center;">479/481 GA A84B07C58</p>	1172_D 1	<p style="text-align: center;">A84B07C49</p>  <p style="text-align: center;">479/481 GA A84B07C5</p>	1172_D 2
<p style="text-align: center;">A85B07C40</p>  <p style="text-align: center;">477/479 GA A85B07C40</p>	1173_D 1	<p style="text-align: center;">A85B07C40</p>  <p style="text-align: center;">477/479 GA A85B07C40</p>	1173_D 2
<p style="text-align: center;">A85B06C15</p>  <p style="text-align: center;">475/477 GA A85B06C15</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.97 (m, 2 H), 7.89 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 7.80 (m, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 3.60 (m, 2 H), 3.30 (m, 1 H), 2.75 (m, 1 H), 2.47 (m, 1 H), 1.95 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 1.58 (m, 1 H), 1.44 (m, 1 H), 1.21 (m, 1 H), 0.93 (m, 3 H).</p>	1174_D 1	<p style="text-align: center;">A85B06C15</p>  <p style="text-align: center;">475/477 GA A85B06C15</p>	1174_D 2
<p style="text-align: center;">A85B07C49</p>  <p style="text-align: center;">521/519 GA A85B07C49</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.10 (d, 1 H), 7.95 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.78 (m,</p>	1175_D 1	<p style="text-align: center;">A85B07C49</p>  <p style="text-align: center;">521/519 GA A85B07C49</p>	1175_D 2

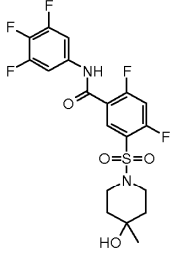
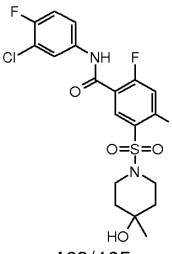
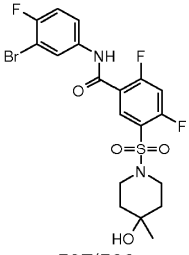
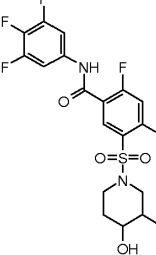
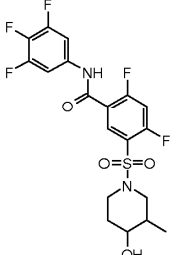
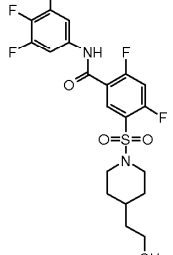
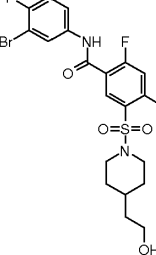
<p>1H), 7.68 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 2.76(m, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.55(m, 2H), 1.24 (m, 1H), 0.98 (m, 3H).</p>			
 <p>493/495 GA A85B07C58</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.97 (d, 1 H), 7.93 (m, 1H), 7.81(m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.68(m, 1H), 3.55(m,2H), 3.41(m, 1H), 2.76(m, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.96(m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.55(m, 2H), 1.24 (m, 1H), 0.98 (m, 3H).</p>	<p>1176_D 1</p>	 <p>493/495 GA A85B07C58</p>	<p>1176_D 2</p>
 <p>475/477 GA A09B06C15</p>	<p>1178</p>	 <p>477/479 GA A09B07C40</p>	<p>1177</p>
 <p>521/519 GA A09B07C49</p>	<p>1179</p>	 <p>493/495 GA A09B07C58</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.95 (d, 1 H), 7.87 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.79 (m, H), 7.78 (m, 1H), 3.77 (m,2H), 3.59 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.38 (m, 2H)</p>	<p>1180</p>

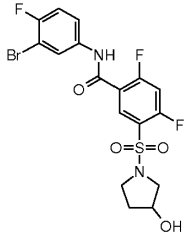
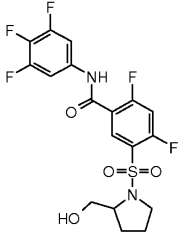
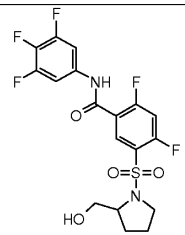
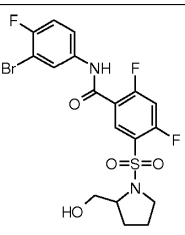
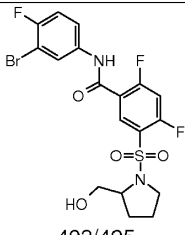
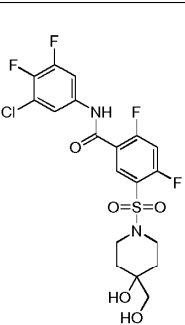
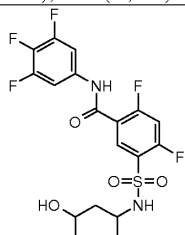
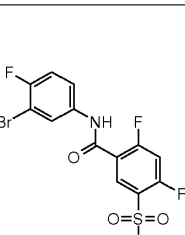
 <p>435/437 GA A17B07C40</p>	1181		
 <p>479/477 GA A17B07C49</p>	1183	 <p>451/453 GA A17B07C58</p>	1184
 <p>449/451 GA A18B07C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.05 (m, 1 H), 7.97 (d, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.54 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.64 (m, 2H).</p>	1185_R	 <p>449/451 GA A18B07C40</p>	1185_S
 <p>447/449 GA A18B06C15</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.04 (d, <i>J</i>=2.0 Hz, 1 H), 7.98 (m, 2 H), 7.80 (m, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 3.75 (m, 2 H), 3.60 (m, 1 H), 3.48 (m, 1 H), 3.27 (m, 1 H), 1.93 (m, 2 H), 1.60 (m, 2 H).</p>	1186_R	 <p>447/449 GA A18B06C15</p>	1186_S

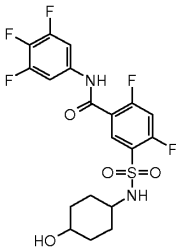
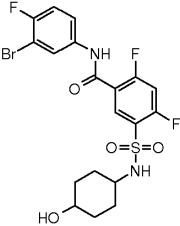
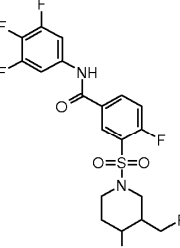
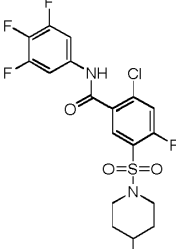
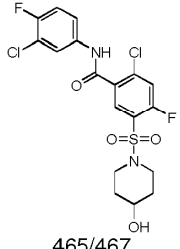
 <p>493/491 GA A18B07C49</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.11 (d, 1 H), 8.08 (d, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.68 (m, 2H).</p>	1187_R	 <p>493/491 GA A18B07C49</p>	1187_S
 <p>465/467 GA A18B07C58</p>	1188_R	 <p>465/467 GA A18B07C58</p>	1188_S
 <p>479/481 GA A81B07C40</p>	1189	 <p>477/479 GA A81B07C15</p>	1190
 <p>505/503 GA A81B07C49</p>	1191	 <p>477/479 GA A81B07C58</p>	1192

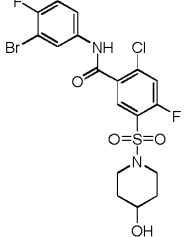
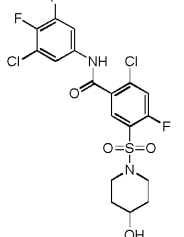
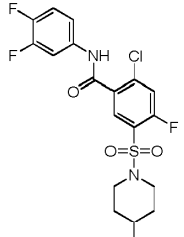
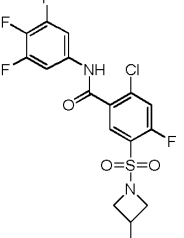
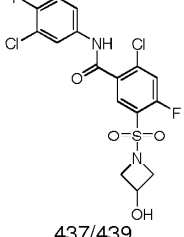
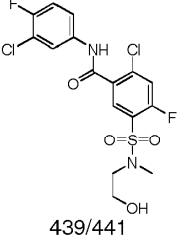
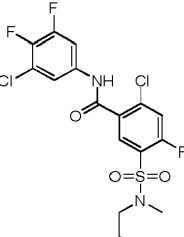
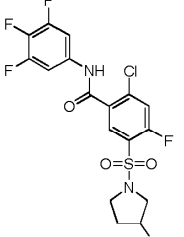
 <p>507/509 GA A75B07C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.01 (d, 1 H), 7.84 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.79 (m, 2H).</p>	1193	 <p>423/425 GA A20B07C40</p>	1197
 <p>551/549 GA A75B07C49</p>	1195	 <p>523/525 GA A75B07C58</p>	1196
 <p>467/465 GA A20B07C49</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.09 (d, 1 H), 7.99 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.89 (s, 3H)</p>	1199	 <p>439/441 GA A20B07C58</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.01 (d, 1 H), 7.93 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.64(m,1H), 3.70 (m, 2H), 3.22 (m,2H), 2.89(s, 3H)</p>	1200

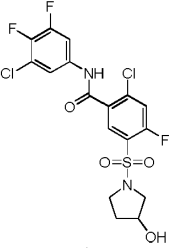
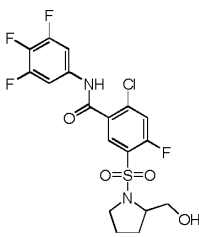
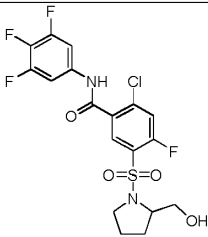
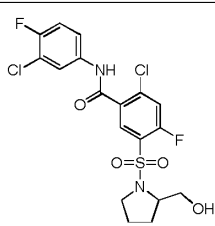
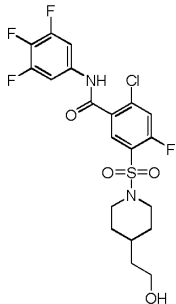
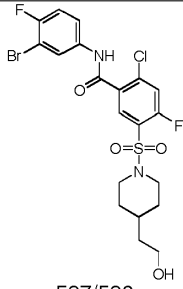
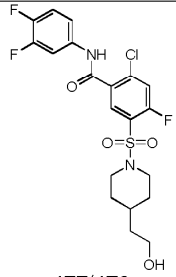
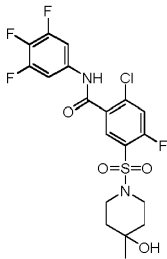
 <p>494/496 GA A10B08C49</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.25 (t, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.60 (m, 2H).</p>	1203	 <p>467/469 GA A10B08C58</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.25 (t, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.48 (t, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.60 (m, 2H).</p>	1204
 <p>479/481 GA A119B08C49</p>	1211 _{-CT} 1	 <p>479/481 GA A119B08C49</p>	1211 _{-C} T2
 <p>435 GA A112B08C40</p>	1217*	 <p>477/479 GA A112B08C4</p>	1219*
 <p>449 GA A115B08C40</p>	1221*	 <p>491/493 GA A115B08C49</p>	1223*

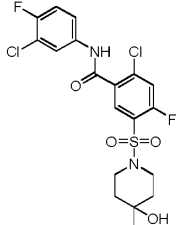
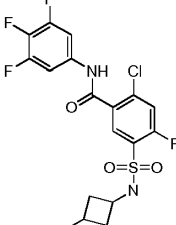
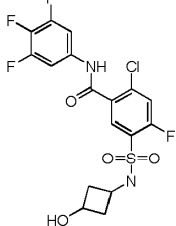
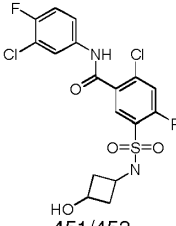
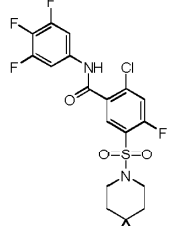
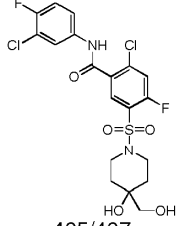
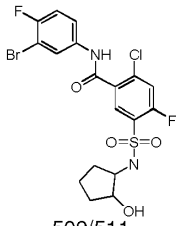
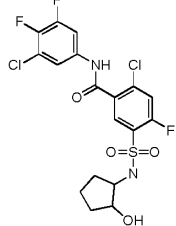
		1H), 8.10 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.27 (t, 1H), 3.17 (m, 1H), 1.76 (m, 4H), 1.59 (m, 1H), 1.30 (m, 4H), 1.16 (m, 1H).	
 <p>465 GA A73B08C40</p>	1225	 <p>463/465 GA A73B08C15</p>	1226
 <p>507/509 GA A73B08C49</p>	1227	 <p>465 GA A84B08C40</p>	1229_D 1
 <p>465 GA A84B08C40</p>	1229_D 2		
 <p>479 GA A09B08C40</p>	1237	 <p>521/523 GA A09B08C49</p>	1239

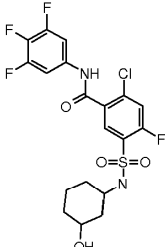
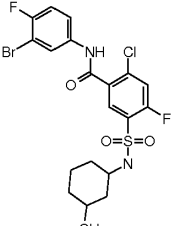
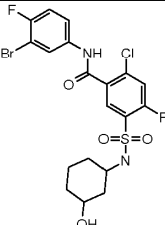
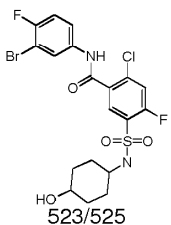
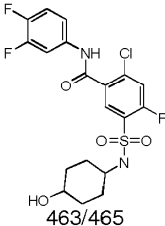
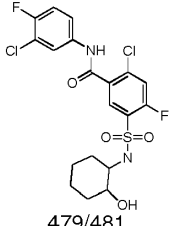
 <p>479/481 GA A17B08C49</p>	1243	 <p>451 GA A18B08C40</p>	1245_R
 <p>451 GA A18B08C40</p>	1245_S	 <p>493/495 GA A18B08C49</p>	1247_R
 <p>493/495 GA A18B08C49</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.31 (t, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 1.98 (m, 4H).</p>	1247_S	 <p>497/499 GA A81B08C58</p>	1252
 <p>465 GA A116B08C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.25 (t, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.27 (m, 4H).</p>	1265	 <p>507/509 GA A116B08C49</p>	1267

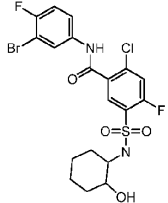
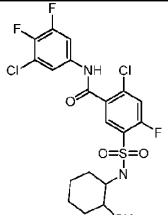
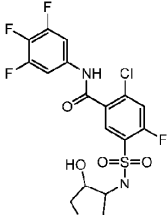
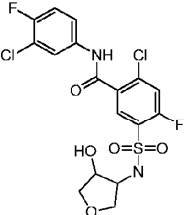
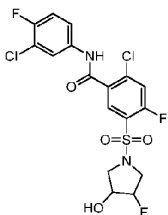
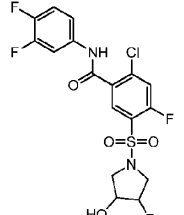
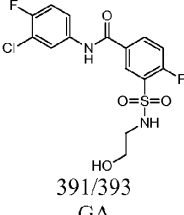
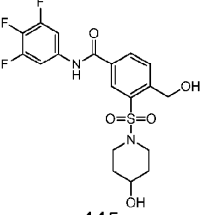
 <p>465 GA A117B08C40</p>	1269	 <p>507/509 GA A117B08C49</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.29 (t, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 1.87 (m, 4H), 1.30 (m, 4H).</p>	1271
		 <p>465 GA A127B03C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.45 - 8.43 (m, 1H), 8.29 - 8.26 (m, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 3.78 - 3.73 (m, 3H), 3.62 - 3.52 (m, 1H), 3.01 - 2.98 (m, 1H), 2.88 - 2.85 (m, 1H), 2.14 - 1.98 (m, 1H), 1.87 - 1.82 (m, 1H).</p>	1283
 <p>467/469 GA A10B09C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.05 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.09 (td, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.60 (m, 2H).</p>	1334	 <p>465/467 GA A10B09C15</p>	1335

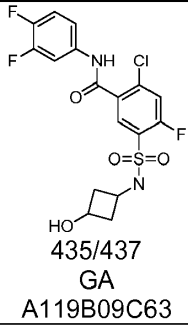
 <p>509/512 GA A10B09C49</p>	1336	 <p>483/485 GA A10B09C58</p>	1337
 <p>449/451 GA A10B09C63</p>	1338	 <p>439/441 GA A19B09C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.06 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.54 (dd, 2H), 4.50 (t, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.73 (t, 2H).</p>	1339
 <p>437/439 GA A19B09C15</p>	1340	 <p>439/441 GA A20B09C15</p>	1345
 <p>457/459 GA A20B09C58</p>	1347	 <p>453/455 GA A17B09C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.09 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.53 (dd, 2H), 4.38 (d, 1H), 3.51 (m, 3H), 3.39 (m, 1H), 2.02 (m, 2H).</p>	1349

 <p>469/471 GA A17B09C58</p>	1352	 <p>467/469 GA A18B09C40</p>	1354_R
 <p>467/469 GA A18B09C40</p>	1354_S	 <p>465/467 GA A18B09C15</p>	1355_R
 <p>495/497 GA A09B09C40</p>	1359	 <p>537/539 GA A09B09C49</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.09 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.27 (t, 1H), 3.83 (d, 2H), 3.62 (t, 2H), 2.66 (t, 2H), 1.83 (d, 2H), 1.51 (m, 3H), 1.28 (m, 2H).</p>	1361
 <p>477/479 GA A09B09C63</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (d,</p>	1363	 <p>481/483 GA A73B09C40</p>	1364

<p>1H), 7.84 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.30 (q, 1H), 3.86 (d, 2H), 3.62 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 1.83 (d, 2H), 1.50 (m, 3H), 1.28 (m, 2H).</p>			
 <p>479/481 GA A73B09C15</p>	<p>1365</p>	 <p>453/455 GA A119B09C40</p>	<p>1374_C T1</p>
 <p>453/455 GA A119B09C40</p>	<p>1374_C T2</p>	 <p>451/453 GA A119B09C15</p>	<p>1375</p>
 <p>497/499 GA A81B09C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 8.02 – 8.04 (m, 1H), 7.65 – 7.69 (m, 1H), 7.49 – 7.53 (m, 2H), 3.64 – 3.68 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.93 – 2.99 (m, 2H), 1.57 – 1.71 (m, 4H).</p>	<p>1379</p>	 <p>495/497 GA A81B09C15</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 8.02 – 8.04 (m, 1H), 7.92 – 7.95 (m, 1H), 7.65 – 7.68 (m, 1H), 7.54 – 7.56 (m, 1H), 7.23 – 7.28 (m, 1H), 3.65 – 3.68 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.94 – 3.00 (m, 2H), 1.57 – 1.71 (m, 4H).</p>	<p>1380</p>
 <p>509/511 GA A113B09C49</p>	<p>1386</p>	 <p>483/485 GA A113B09C58</p>	<p>1387</p>

 <p>481/483 GA A116B09C40</p>	<p>1389_D 2</p>	 <p>525/523 GA A116B09C49</p> <p>¹H NMR (400MHz, METHANOL-d4) = 8.13 - 8.04 (m, 2H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.77 - 1.70 (m, 2H), 1.22 (s, 4H)</p>	<p>1391_D 1</p>
 <p>525/523 GA A116B09C49</p> <p>¹H NMR (400MHz, METHANOL-d4) = 8.11 - 8.06 (m, 2H), 7.63 (d, J=9.7 Hz, 2H), 7.25 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 1.80 - 1.61 (m, 3H), 1.61 - 1.05 (m, 5H)</p>	<p>1391_D 2</p>	 <p>523/525 GA A117B09C49</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD3OD-d4) δ8.04 – 8.08 (m, 2H), 7.60 – 7.64 (m, 2H), 7.21 – 7.26 (m, 1H), 3.40 – 3.50 (m, 1H), 3.10 – 3.20 (m, 1H), 1.75 – 1.92 (m, 4H), 1.20 – 1.37(m, 4H).</p>	<p>1396</p>
 <p>463/465 GA A117B09C63</p>	<p>1398</p>	 <p>479/481 GA A118B09C15</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD3OD-d4) δ8.06 – 8.08 (m, 1H), 7.92 – 7.95 (m, 1H), 7.54 – 7.62 (m, 2 H), 7.23 – 7.28 (m, 1H), 3.74 – 3.76 (m, 1H), 3.30 – 3.34 (m, 1H), 1.23 – 1.73(m, 8H).</p>	<p>1400</p>

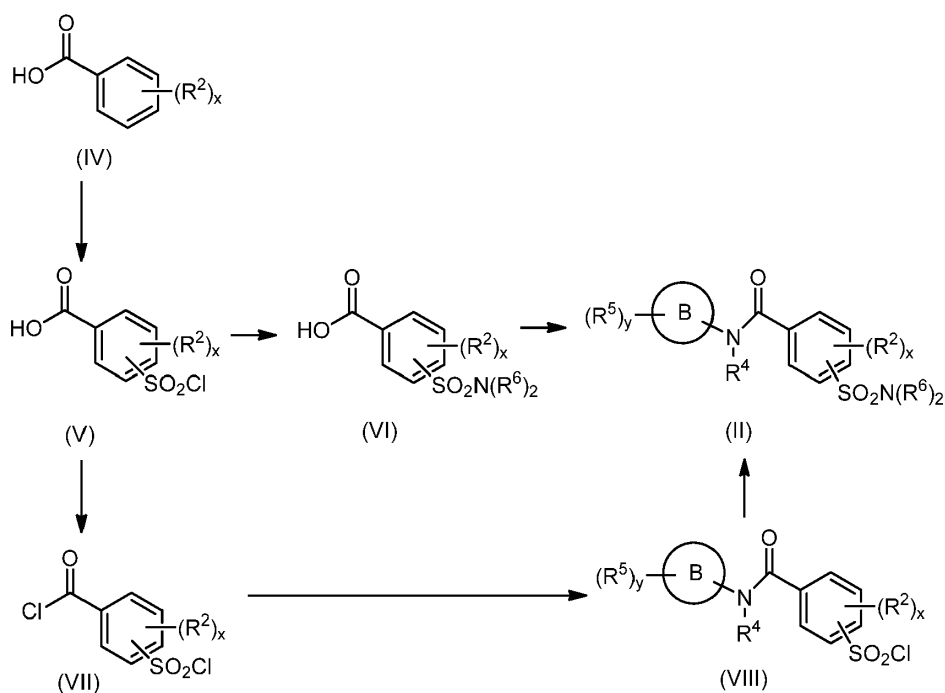
 <p>523/525 GA A118B09C49</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ8.06 – 8.08 (m, 1H), 7.59 – 7.63 (m, 2H), 7.21 – 7.26 (m, 1H), 3.74 – 3.76 (m, 1H), 3.30 – 3.34 (m, 1H), 1.23 – 1.73 (m, 8H).</p>	1401	 <p>497/499 GA A118B09C58</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ8.07 – 8.09 (m, 1H), 7.68 – 7.71 (m, 1H), 7.60 – 7.64 (m, 2H), 3.74 – 3.76 (m, 1H), 3.30 – 3.34 (m, 1H), 1.23 – 1.73 (m, 8H).</p>	1402
 <p>469/471 GA A129B09C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ8.07 – 8.10 (m, 1H), 7.63 – 7.66 (m, 1H), 7.49 – 7.54 (m, 2H), 4.16 – 4.18 (m, 1H), 3.91 – 3.96 (m, 2H), 3.65 – 3.70 (m, 1H), 3.50 – 3.60 (m, 2H).</p>	1404*	 <p>467/469 GA A129B09C15</p>	1405*
 <p>469/471 GA A110B09C15</p>	1410	 <p>453/455 GA A110B09C63</p>	1413
 <p>391/393 GA A128B03C15</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 8.44 – 8.46 (m, 1H), 8.20 – 8.30 (m, 1H), 7.94 –</p>	1419	 <p>445 GG A01B21C40</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ8.41 – 8.42 (m, 1H), 8.21 – 8.23 (m, 1H), 8.05 –</p>	1420

<p>7.97 (m, 1 H), 7.60 -7.62 (m, 1H), 7.44 - 7.49 (m, 1H), 7.22 - 7.26 (m, 1H), 3.55 - 3.58 (m, 2H), 3.09 - 3.12 (m, 2H).</p>		<p>8.07 (m, 1 H), 7.61 -7.65 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.74 - 3.77 (m, 1H), 3.52 - 3.56 (m, 2H), 3.03 - 3.06 (m, 2H), 1.87 - 1.92 (m, 2H), 1.57 - 1.62 (m, 2H).</p>	
 <p>1378_CT 2</p> <p>435/437 GA A119B09C63</p>			

5 La invención incluye además una composición que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, un solvato o un N-óxido del mismo, en donde la composición es farmacéutica y comprende además al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

Preparación de los compuestos de la invención

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar mediante la secuencia de reacción que se ilustra en el Esquema 1.



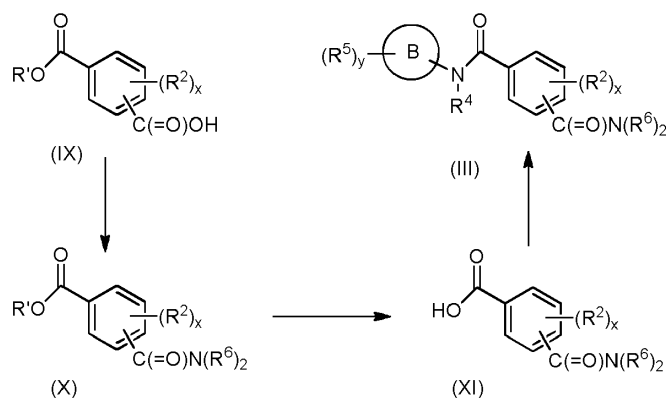
10

Esquema 1.

15 El compuesto de fórmula (IV) se puede hacer reaccionar con ácido clorosulfónico para dar el cloruro de sulfonilo de fórmula (V). El compuesto de fórmula (V) se puede hacer reaccionar con una amina secundaria o primaria de fórmula HNR^6R^6 , en un disolvente tal como pero no limitado a tetrahydrofurano, diclorometano, éter etílico o una mezcla de los mismos, preferiblemente en presencia de una base terciaria tal como pero no limitada a trietilamina, diisopropiletamina o piridina, para dar el compuesto de fórmula (VI), que se puede acoplar a una amina amine a

través de un enlace amida, dando el compuesto de fórmula (II). El acoplamiento a la amida se puede realizar en presencia de un agente de acoplamiento, tal como pero no limitado a DCC (N,N'-diciclohexilcarbodiimida), DIC (N,N'-diisopropilcarbodiimida), EDC (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), HBTU (hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio), HATU (hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio-metanaminio), HCTU (hexafluorofosfato de (2-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio), TBTU (tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) o PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidino-fosfonio), en un disolvente tal como pero no limitado a tetrahidrofurano, diclorometano, o una mezcla de los mismos, y en presencia opcional de una base terciaria, tal como pero no limitada a trietilamina, diisopropiletilamina o piridina. Alternativamente, el cloruro de sulfonilo de fórmula (V) se puede hacer reaccionar con un reactivo de cloración, tal como pero no limitado a cloruro de tionilo, fosgeno, difosgeno o trifosgeno, para dar el cloruro de acilo de fórmula (VII). A continuación, el compuesto de fórmula (VII) se puede hacer reaccionar con una amina en uno disolvente tal como pero no limitado a tetrahidrofurano, diclorometano, éter etílico o una mezcla de los mismos, bajo condiciones que no promuevan la reacción del grupo cloruro de sulfonilo con la amina, para dar el compuesto de fórmula (VIII), que a continuación se puede hacer reaccionar con la amina HNR^6R^6 en un disolvente tal como pero no limitado a tetrahidrofurano, tolueno, diclorometano, o una mezcla de los mismos, y en presencia de una base terciaria, tal como pero no limitada a trietilamina, diisopropiletilamina o piridina, para dar el compuesto de fórmula (II).

Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar mediante el esquema de reacción que se ilustra en el Esquema 2.



Esquema 2

El compuesto de fórmula (IX) se puede hacer reaccionar con una amina secundaria o primaria de fórmula HNR^6R^6 , en un disolvente tal como pero no limitado a tetrahidrofurano, diclorometano, éter etílico o una mezcla de los mismos, en presencia de un agente de acoplamiento, tal como pero no limitado a DCC, EDC, HBTU, HATU, HCTU, TBTU o PyBOP, en un disolvente tal como pero no limitado a tetrahidrofurano, diclorometano, o una mezcla de los mismos, y en la presencia opcional de una base terciaria, tal como pero no limitada a trietilamina, diisopropiletilamina o piridina, para dar el compuesto de fórmula (X). El compuesto de fórmula (X) se puede tratar con una base, tal como pero no limitada a hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, para dar el compuesto de fórmula (XI). El compuesto de fórmula (XI) se puede tratar con una amina secundaria o primaria, en un disolvente tal como pero no limitado a tetrahidrofurano, diclorometano, éter etílico o una mezcla de los mismos, en presencia de un agente de acoplamiento, tal como pero no limitado a DCC, EDC, HBTU, HATU, HCTU, TBTU o PyBOP, en un disolvente tal como pero no limitado a tetrahidrofurano, diclorometano, o una mezcla de los mismos, y en la presencia opcional de una base terciaria, tal como pero no limitada a trietilamina, diisopropiletilamina o piridina, para dar el compuesto de fórmula (III).

Los compuestos de la invención pueden poseer uno o más estereocentros, y cada estereocentro puede existir independientemente en la configuración bien R o bien S. En una realización, los compuestos descritos aquí están presentes en formas ópticamente activas o racémicas. Se ha de entender que los compuestos descritos en la presente abarcan formas racémicas, ópticamente activas, regioisómeras y estereoisómeras o combinaciones de las mismas que poseen las propiedades terapéuticamente útiles descritas en la presente.

La preparación de formas ópticamente activas se consigue de cualquier modo adecuado, incluyendo, a modo de ejemplo no limitativo, mediante la resolución de la forma racémica con técnicas de recristalización, síntesis a partir de materias primas ópticamente activas, síntesis quiral o separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral. En una realización, se utiliza una mezcla de uno o más isómeros como el compuesto terapéutico descrito en la presente. En otra realización, los compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros quirales. Estos compuestos se preparan mediante cualquier medio, incluyendo síntesis estereoselectiva, síntesis enantioselectiva y/o separación de una mezcla de enantiómeros y/o diastereoisómeros. La resolución de los

compuestos e isómeros de los mismos se alcanza por cualquier medio incluyendo, a modo de ejemplo no limitativo, procedimientos químicos, procedimientos enzimáticos, cristalización fraccionada, destilación y cromatografía.

5 Los usos y las formulaciones descritos en la presente incluyen el uso de N-óxidos (si es apropiado), formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), solvatos, fases amorfas y/o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos que tienen la estructura de cualquier compuesto de la invención, así como metabolitos y metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. Los solvatos incluyen agua, un éter (p. ej., tetrahidrofurano, metil-terc-butil-éter) o alcohol (p. ej., etanol), solvatos, acetatos y similares. En una realización, los compuestos descritos en la presente existen en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables
10 tales como agua y etanol. En otra realización, los compuestos descritos en la presente existen en forma no solvatada.

En una realización, los compuestos de la invención pueden existir como tautómeros. Todos los tautómeros se incluyen dentro del alcance de los compuestos presentados aquí.

15 En una realización, los compuestos descritos en la presente se preparan como profármacos. Un "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco original *in vivo*. En una realización, al administrar *in vivo*, un profármaco se convierte químicamente en la forma biológicamente, farmacéuticamente o terapéuticamente activa del compuesto. En otra realización, un profármaco se metaboliza enzimáticamente mediante una o más etapas o procesos hasta la forma biológicamente, farmacéuticamente o terapéuticamente activa del compuesto.

En una realización, puntos en, por ejemplo, la porción de anillo aromático de compuestos de la invención son sensibles a diversas reacciones metabólicas. La incorporación de sustituyentes apropiados en las estructuras de anillo aromático pueden reducir, minimizar o eliminar esta ruta metabólica. En una realización, el sustituyente apropiado para disminuir o eliminar la sensibilidad del anillo aromático a reacciones metabólicas es, solamente a
25 modo de ejemplo, un deuterio, un halógeno o un grupo alquilo.

Los compuestos descritos en la presente también incluyen compuestos isotópicamente marcados en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número atómico diferente de la masa atómica o el número atómico habitualmente encontrados en la naturaleza. Ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en los compuestos descritos en la presente incluyen y no se limitan a ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{36}Cl , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P y ^{35}S . En una realización, los compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. En otra realización, la sustitución con isótopos más pesado tales como deuterio proporciona más estabilidad metabólica (por ejemplo, un incremento de la semivida in vivo o una reducción de los requisitos de dosificación). En otra realización más, la sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , es útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores del sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente se preparan mediante cualquier método adecuado o mediante procedimientos que usan un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo.

40 En una realización, los compuestos descritos en la presente se marcan por otros medios, incluyendo, pero no limitados a, el uso de cromóforos o restos fluorescentes, marcadores bioluminiscentes o marcadores quimioluminiscentes.

45 Los compuestos descritos en la presente y otros compuestos relacionados que tienen diferentes sustituyentes se sintetizan usando técnicas y materiales descritos en la presente y según se describe, por ejemplo, en Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1-5 y Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989),
50 March, Advanced Organic Chemistry 4^a Ed., (Wiley 1992); Carey y Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4^a Ed., Vols. A y B (Plenum 2000,2001), y Green y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3^a Ed., (Wiley 1999). Métodos generales para la preparación de un compuesto según se describe en la presente se modifican mediante el uso de reactivos y condiciones apropiados, para la introducción de los diversos restos encontrados en la fórmula según se proporciona en la presente.

55 Los compuestos descritos en la presente se sintetizan usando cualesquiera procedimientos adecuados partiendo de compuestos que están disponibles de fuentes comerciales o se preparan usando los procedimientos descritos en la presente.

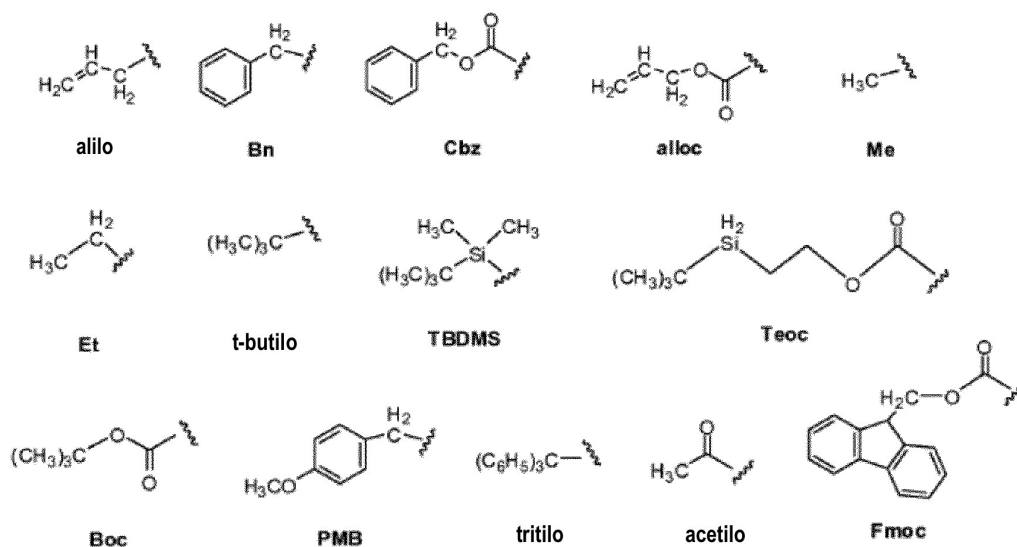
60 En una realización, grupos funcionales reactivos, tales como los grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, se protegen a fin de evitar su participación no deseada en reacciones. Los grupos protectores se usan para bloquear algunos o todos los restos reactivos y evitan que estos grupos participen en reacciones químicas hasta que el grupo protector se retire. En otra realización, cada grupo protector se puede retirar por un medio diferente. Los grupos protectores que se escinden bajo condiciones de reacción totalmente dispares cumplen el requisito de la retirada diferencial.
65

5 En una realización, los grupos protectores se retiran mediante un ácido, una base, condiciones reductoras (tales como, por ejemplo, hidrogenolisis) y/o condiciones oxidativas. Grupos tales como tritilo, dimetoxitritilo, acetal y t-butildimetilsililo son lábiles a los ácidos y se usan para proteger restos reactivos carboxi e hidroxí en presencia de grupos amino protegidos con grupos Cbz, que son retirables mediante hidrogenolisis, y grupos Fmoc, que son lábiles a las bases. Los restos reactivos ácido carboxílico e hidroxí se bloquean con grupos lábiles a las bases tales como, pero no limitados a, metilo, etilo y acetilo, en presencia de aminas que son bloqueadas con grupos lábiles a los ácidos, tales como carbamato de t-butilo, o con carbamatos que son estables tanto a los ácidos como a las bases pero hidrolíticamente retirables.

10 En una realización, los restos reactivos ácido carboxílico e hidroxí se bloquean con grupos protectores hidrolíticamente retirables tales como el grupo bencilo, mientras que los grupo amina capaces de formar enlaces de hidrógeno con ácidos se bloquean con grupos lábiles a las bases tales como Fmoc. Los restos reactivos con ácido carboxílico se protegen mediante la conversión en ésteres sencillos según se ejemplifica en la presente, que incluyen la conversión en ésteres alquílicos, o se bloquean con grupos protectores retirables oxidativamente tales como 2,4-dimetoxibencilo, mientras que los grupos amino coexistentes se bloquean con carbamatos de sililo lábiles a fluoruro.

20 Los grupos de bloqueo alilo son útiles en presencia de grupos protectores de ácidos y bases ya que los primeros son estables y se retiran posteriormente mediante catalizadores de metales o ácidos pi. Por ejemplo, un ácido carboxílico bloqueado con alilo se desprotege con una reacción catalizada por paladio en presencia de carbamato de t-butilo lábíl a los ácidos o grupos protectores de amina de acetato lábiles a las bases. Otra forma más de grupo protector es una resina a la que se liga un compuesto o producto intermedio. Con la condición de que el residuo esté ligado a la resina, ese grupo funcional está bloqueado y no reacciona. Una vez liberado de la resina, el grupo funcional está disponible para reaccionar.

25 Típicamente, los grupos de bloqueo/protección se pueden seleccionar de:



30 Otros grupos protectores, más una descripción detallada de técnicas aplicables a la creación de grupo protectores y su retirada, se describen en Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, y Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, Nueva York, NY, 1994.

Ensayos

35 Prueba de ensamblaje de proteínas de la cápside de VHB

40 El ensayo para VHB de ensamblaje *in vitro* con desactivación de fluorescencia se desarrolló según un método descrito por Zlotnick y colaboradores (Nature Biotechnology 2006, 24:358). El ensayo se basa en la observación de que los extremos C de la proteína del núcleo de VHB se aglomeran durante la formación de la cápside. Este ensayo utiliza una proteína de la cápside de VHB mutante C150 en la que todas las cisteínas silvestres se mutan en alaninas, pero una cisteína C-terminal se conserva y se marca con colorante BoDIPY-FL fluorescente. La proteína C150Bo de VHB es muy fluorescente, sin embargo, la fluorescencia se reduce drásticamente durante el procedimiento de ensamblaje de la cápside. Así, el ensayo mide la capacidad y la potencia de compuestos de

prueba para modular el ensamblaje de la cápside al controlar la fluorescencia de la proteína C150Bo de la cápside marcada.

En un ensayo típico, la proteína C150 de VHB mutante (aminoácidos 1-150, C49A, C61A, C107A, 150C) se clona en un vector de expresión basado en ARN polimerasa de T7, expresado en *E.coli* y purificado hasta homogeneidad como un dímero. La proteína del núcleo de VHB purificada se desala y se marca con colorante BODIPY-FL.

En una realización no limitativa, el ensayo de ensamblaje se efectúa en un formato de placa de 96 pocillos. Las reacciones de ensamblaje se llevan a cabo en tampón de Hepes 50 mM, pH 7,5 y NaCl 150 mM. Los compuestos se preincuban con la proteína CA de VHB durante 15 min y las reacciones de ensamblaje se inician mediante la adición de NaCl. La reacción se deja continuar durante 1 hora a temperatura ambiente.

Para determinar el efecto sobre el ensamblaje de la cápside, cada compuesto de prueba se criba inicialmente a 4 concentraciones diferentes: 10 μ M, 3 μ M, 1 μ M y 0,3 μ M por duplicado. Los aciertos primarios son compuestos que muestran actividad en el ensayo de ensamblaje a 10 μ M y un grupo representativo de estos compuestos activos se muestra en la Tabla 1. Los aciertos primarios identificados se confirman en estudios de seguimiento según se describe en cualquier parte en la presente. Moduladores conocidos del ensamblaje de CA de VHB, tales como HAP-1 y BAY 41-4109, se usan como compuestos de control en estos experimentos y exhibían valores de EC₅₀ coherentes con la bibliografía. Los valores de EC₅₀ para los compuestos de prueba se determinan a través del análisis de la curva de respuesta a la dosis.

Prueba antiviral para VHB

Los compuestos activos en el ensayo de ensamblaje de VHB se prueban con respecto a su actividad y toxicidad en un ensayo celular. En el primer ensayo antiviral, se evalúa la capacidad de los compuestos para inhibir la replicación de VHB en una línea celular de hepatoma que produce VHB usando el método de transferencia de la gota.

Brevemente, monocapas confluentes de células HepG2-2.2.15 se incuban con medio completo que contiene diversas concentraciones de un compuesto de prueba. Tres días más tarde, el medio de cultivo se reemplaza por medio reciente que contiene el compuesto de prueba apropiadamente diluido. Seis días después de la administración inicial del compuesto de prueba, el sobrenadante del cultivo celular se recoge y se realiza lisis celular. Las muestras se aplican sobre membranas Nylons y el ADN se inmoviliza en la membrana mediante reticulación UV. Después de la prehibridación, se añade la sonda de VHB y la hibridación se realiza durante la noche. Las membranas se exponen a las películas Kodak; la actividad antiviral se calcula a partir de la reducción en los niveles de ADN de VHB (EC₅₀). La EC₅₀ para la actividad antiviral se calcula a partir de la curva de respuesta a la dosis de los compuestos activos. El comportamiento del ensayo a lo largo del tiempo se comprueba mediante el uso de los compuestos de control positivo estándar ETV, BAY 41-4109, y HAP-1.

La citotoxicidad de los compuestos (TC₅₀) se mide en esta misma línea celular HepG2-2.2.15 usando un ensayo de citotoxicidad basado en CellTiter Blue empleado según se recomienda por el fabricante (Promega). Para confirmar y extender estos resultados, se lleva a cabo un segundo ensayo antiviral sobre compuestos activos usando la línea celular estable de VHB HepG2.2.15 y midiendo la potencia anti-VHB mediante PCR en tiempo real y la citotoxicidad mediante CellTiter Blue. En este ensayo, 24 horas después de la siembra celular, las células HepG2-2.2.15 se incuban con medio completo que contiene diversas concentraciones de un compuesto de prueba con BAY 41-4109 y HAP-1 usados como controles positivos. Después de tres días, el medio de cultivo se reemplaza por medio reciente que contiene el compuesto de prueba apropiadamente diluido. El cultivo celular se recoge seis días después de la administración inicial del compuesto de prueba, seguido por extracción de ADN de VHB usando QIAamp 96 DNA Blood Kit (Qiagen). El ADN de VHB extraído se diluye y se analiza mediante PCR en tiempo real. Se genera una curva estándar al representar el valor Ct frente a la cantidad de estándar plasmídico de VHB. La citotoxicidad se determina de forma similar al método descrito anteriormente al aplicar un método de captación de colorante (estuche CellTiter Blue, Promega).

Prevención de la incorporación de ARN pregenómico (ARNpg) de VHB

La actividad antiviral de los compuestos de la invención se determina basándose en su capacidad para suprimir la producción de ADN de VHB tanto extracelular como intracelular en dos modelos de cultivo celular diferentes de replicación de VHB. Para determinar si estos efectos se deben a la alteración del ensamblaje de cápsides intracelulares, se realiza un ensayo de gel de partículas que permite la cuantificación de cápsides virales intracelulares, así como ARN pregenómico y ADN encapsidados. El ensayo se basa en la separación en gel de agarosa de la cápside viral procedente de subunidades de cápside/núcleo libres de ARNpg y ADN virales.

Compuestos de la invención para uso en terapia

La invención incluye un compuesto de la invención para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.

5 La invención también incluye un compuesto de la invención para el uso en la reducción de la carga viral asociada con una infección por VHB en un individuo que lo necesite.

La invención incluye además un compuesto de la invención para el uso en la reducción de la recaída de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.

10 La invención también incluye un compuesto de la invención para el uso en la reducción del impacto fisiológico de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.

La invención incluye además un compuesto de la invención para el uso en la reducción, la ralentización o la inhibición de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.

15 La invención también incluye un compuesto de la invención para el uso en la inducción de la remisión de una lesión hepática provocada por una infección por VHB en un individuo que lo necesite.

20 La invención incluye además un compuesto de la invención para el uso en la reducción del impacto fisiológico de una terapia antiviral a largo plazo para una infección por VHB en un individuo que lo necesite.

La invención también incluye un compuesto de la invención para el uso en la erradicación de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.

25 La invención incluye además un compuesto de la invención para el uso en el tratamiento profiláctico de una infección por VHB en un individuo que lo necesite, en donde el individuo está afectado por una infección latente por VHB.

30 En una realización, los compuestos de la invención para los usos descritos en la presente comprenden además administrar al menos un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en análogos nucleotídicos/nucleosídicos, inhibidores de la entrada, inhibidores de la fusión y cualquier combinación de estos u otros mecanismos antivirales. En otra realización, el compuesto de la invención y el al menos un agente terapéutico adicional se coadministran. En otra realización más, el compuesto de la invención y el al menos un agente terapéutico adicional se coadministran.

35 En una realización, el individuo es refractario a otras clases terapéuticas de fármacos para VHB (p. ej., inhibidores de polimerasa de VHB, interferones, inhibidores de la entrada viral, inhibidores de la maduración viral, moduladores del ensamblaje de la cápside descritos en la bibliografía, compuestos antivirales de mecanismo distinto o desconocido, o combinaciones de los mismos). En otra realización, el compuesto para el uso de la invención reduce la carga viral en un individuo que sufre una infección por VHB hasta un grado mayor en comparación con la que
40 otras clases terapéuticas de fármacos para VHB reducen la carga viral en el individuo.

En una realización, el compuesto para el uso de la invención reduce la carga viral en un individuo que sufre una infección por VHB, permitiendo así que se usen dosis inferiores o regímenes variables de terapias de combinación.

45 En una realización, el compuesto para el uso de la invención provoca una menor incidencia de mutación viral y/o resistencia viral en comparación con otras clases de fármacos para VHB, permitiendo de ese modo una terapia a largo plazo y minimizando la necesidad de cambios en los regímenes de tratamiento.

50 En una realización, el compuesto para el uso de la invención incrementa la tasa de seroconversión más allá de los regímenes de tratamiento actuales.

En una realización, el compuesto para el uso de la invención incrementa y/o normaliza y/o restaura la salud normal, provoca una recuperación total de la salud normal, restaura la esperanza de vida y/o resuelve la infección viral en el individuo que lo necesite.

55 En una realización, el compuesto para el uso de la invención erradica VHB de un individuo infectado con VHB, obviando de ese modo la necesidad de un tratamiento a largo plazo y/o de por vida, o acortando la duración del tratamiento, y/o permitiendo la reducción en la dosificación de otros agentes antivirales.

60 En otra realización, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.

- En otra realización, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula IVa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 5 En otra realización, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula Ivb, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- En otra realización, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula Ivc, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 10 En otra realización, se proporciona en la presente a fórmula V, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- En otra realización, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula VI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 15 En otra realización, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula Via, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- En otra realización, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula Vib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 20 En otra realización, se proporciona en la presente un compuesto de fórmula VII, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 25 Según esto, en una realización, se proporciona en la presente el compuesto 318 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 890 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 30 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 826 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 891 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 35 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 903 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 40 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 917 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 924 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 45 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 922 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 955D1 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 50 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 955D2 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 55 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 142 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 278 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 60 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 305 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 318 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 65

- En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 404 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 5 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 531 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 597D1 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 10 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 634 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 694 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 15 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 754 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 758 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 20 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 768 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 803 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 25 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 820 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 30 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 919 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 824_D1 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 35 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 824_D2 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 825_D1 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 40 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 825_D2 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 45 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 826 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 843 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 50 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 851 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 1157 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 55 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 867_D1 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 60 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 867_D2 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 875 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 65

- En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 1161 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 5 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 901 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 903 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 10 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 916 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 960D1 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 15 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 960D2 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 953 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 20 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 922 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 25 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 924 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 927 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 30 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 931 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 935 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 35 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 942 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 40 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 946D1 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 946D2 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 45 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 955D1 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 955D2 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 50 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 952 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 958 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 55 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 964D1 para el uso in una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 60 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 964D2 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 976D1 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.
- 65

En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 988 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.

5 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 1008 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.

En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 1021 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.

10 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 1022 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.

En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 1078D1 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.

15 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 1114 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.

20 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 1126 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.

En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 1134CT1 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.

25 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 1134CT2 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.

En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 1149 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.

30 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 1281D1 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.

35 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 1281D2 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.

En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 1116 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.

40 En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 1130 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.

En otra realización, se proporciona en la presente el compuesto 1135D1 para el uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo que lo necesite.

45 Terapias de combinación

Los compuestos de la presente invención están destinados a ser útiles en combinación con uno o más compuestos adicionales útiles para tratar una infección por VHB. Estos compuestos adicionales pueden comprender compuestos de la presente invención o compuestos conocidos para tratar, prevenir o reducir los síntomas o efectos de una infección por VHB. Estos compuestos incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de polimerasa de VHB, interferones, inhibidores de la entrada viral, inhibidores de la maduración viral, BAY 41-4109, un inhibidor de transcriptasa inversa, un agonista de TLR, AT-61 (€-N-(1-cloro-3-oxo-1-fenil-3-(piperidin-1-il)prop-1-en-2-il)benzamida) y AT-130 (€-N-(1-bromo-1-(2-metoxifenil)-3-oxo-3-(piperidin-1-il)prop-1-en-2-il)-4-nitrobenzamida), y una combinación de los mismos, en donde el inhibidor de transcriptasa inversa es preferiblemente al menos uno de Zidovudine, Didanosine, Zalcitabine, ddA, Stavudine, Lamivudine, Abacavir, Emtricitabine, Entecavir, Apricitabine, Atevirapine, ribavirina, 143ciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, Tenofovir, Adefovir, cidofovir, Efavirenz, Nevirapine, Delavirdine o Etravirine; y en donde el agonista de TLR se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en SM360320 (9-bencil-8-hidroxi-2-(2-metoxi-etoxi)adenina) y AZD 8848 ([3-({[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil][3-(4-morfolinil)propil]amino}metil)fenil]acetato de metilo).

Un efecto sinérgico se puede calcular, por ejemplo, usando métodos adecuados tales como, por ejemplo, la ecuación de $E_{m\acute{a}x}$ sigmoideo (Holford & Scheiner, 19981, Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453), la ecuación de aditividad de Loewe (Loewe & Muischnek, 1926, Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326) y la ecuación de efecto mediano (Chou & Talalay, 1984, Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55). Cada ecuación mencionada anteriormente se puede aplicar a datos experimentales para generar una gráfica correspondiente para ayudar a determinar los efectos de la

combinación de fármacos. Las gráficas correspondientes asociadas con las ecuaciones mencionadas anteriormente son la curva de efecto de la concentración, la curva de isoblograma y la curva del índice de combinación, respectivamente.

5 Administración/dosificación/formulaciones

El régimen de administración puede afectar a lo que constituye una cantidad eficaz. Las formulaciones terapéuticas se pueden administrar al paciente bien antes o bien después del comienzo de una infección por VHB. Además, varias dosificaciones divididas, así como dosificaciones escalonadas, se pueden administrar diariamente o secuencialmente, o la dosis se puede infundir continuamente, o puede ser una inyección en embolada. Además, las dosificaciones de las formulaciones terapéuticas se pueden incrementar o disminuir proporcionalmente según esté indicado por las exigencias de la situación terapéutica o profiláctica.

La administración de las composiciones de la presente invención a un paciente, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano, se puede llevar a cabo usando procedimientos conocidos, a dosificaciones y durante períodos eficaces para tratar una infección por VHB en el paciente. Una cantidad eficaz del compuesto terapéutico necesaria para alcanzar un efecto terapéutico puede variar según factores tales como el estado de la enfermedad o trastorno en el paciente; la edad, el sexo y el peso del paciente; y la capacidad del compuesto terapéutico para tratar la infección por VHB en el paciente. Los regímenes de dosificación se pueden ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica máxima. Por ejemplo, varias dosis divididas se pueden administrar diariamente o la dosis se puede reducir proporcionalmente según esté indicado por las exigencias de la situación terapéutica. Un ejemplo no limitativo de un intervalo de dosis eficaz para un compuesto terapéutico de la invención es de aproximadamente 1 y 5.000 mg/kg de peso corporal/al día. Un experto normal en la técnica sería capaz de estudiar los factores pertinentes y realizar la determinación en cuanto a la cantidad eficaz del compuesto terapéutico sin experimentación excesiva.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden variar a fin de obtener una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para alcanzar la respuesta terapéutica deseada para un paciente, una composición y un modo de administración particulares, sin que sea tóxica para el paciente.

En particular, el nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto particular empleado, el momento de la administración, la velocidad de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos o materiales usados en combinación con el compuesto, la edad, el sexo, el peso, el estado, la salud general y los antecedentes médicos del paciente que se está tratando, y factores similares, muy conocidos en la técnica médica.

Un licenciado en medicina, p. ej., médico o veterinario, que tenga una experiencia normal en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría empezar con dosis de los compuestos de la invención empleadas en la composición farmacéutica a niveles inferiores a los requeridos para alcanzar el efecto terapéutico deseado e incrementar gradualmente la dosificación hasta que se alcance el efecto deseado.

En realizaciones particulares, es especialmente ventajoso formular el compuesto en forma unitaria de dosificación por facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma unitaria de dosificación según se usa en la presente se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los pacientes que se han de tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto terapéutico calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Las formas unitarias de dosificación de la invención están dictadas por y dependen directamente de (a) las características únicas del compuesto terapéutico y el efecto particular que se va a conseguir, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de combinar/formular tal compuesto terapéutico para el tratamiento de una infección por VHB en un paciente.

En otra realización, las composiciones de la invención se formulan usando uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

El portador puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de una dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos se puede alcanzar mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro sódico, o polialcoholes tales como manitol y sorbitol, en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se

puede producir al incluir en la composición un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina. En una realización, el portador farmacéuticamente aceptable no es DMSO solo.

5 En una realización, las composiciones de la invención se administran al paciente en dosificaciones que varían de una a cinco veces al día o más. En otra realización, las composiciones de la invención se administran al paciente en un intervalo de dosificaciones que incluyen, pero no se limitan a, una vez al día, cada dos días, cada tres días hasta una vez por semana, y una vez cada dos semanas. Será fácilmente evidente para un experto en la técnica que la frecuencia de administración de las diversas composiciones de combinación de la invención variarán de individuo a individuo dependiendo de muchos factores incluyendo, pero no limitados a, la edad, la enfermedad o el trastorno que se va a tratar, el género, la salud general y otros factores. Así, no se debe considerar que la invención se limite a ningún régimen de dosificación particular y la dosificación y la composición precisas que se van a administrar a cualquier paciente serán determinadas por el médico responsable teniendo en cuenta todos los otros factores acerca del paciente.

15 Los compuestos de la invención para administración pueden estar en el intervalo de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 10.000 mg, aproximadamente 20 µg a aproximadamente 9.500 mg, aproximadamente 40 µg a aproximadamente 9.000 mg, aproximadamente 75 µg a aproximadamente 8.500 mg, aproximadamente 150 µg a aproximadamente 7.500 mg, aproximadamente 200 µg a aproximadamente 7.000 mg, aproximadamente 3050 µg a aproximadamente 6.000 mg, aproximadamente 500 µg a aproximadamente 5.000 mg, aproximadamente 750 µg a aproximadamente 4.000 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3.000 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2.500 mg, aproximadamente 20 mg a aproximadamente 2.000 mg, aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1.500 mg, aproximadamente 30 mg a aproximadamente 1.000 mg, aproximadamente 40 mg a aproximadamente 900 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 800 mg, aproximadamente 60 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 70 mg a aproximadamente 600 mg, aproximadamente 80 mg a aproximadamente 500 mg, y todos y cada uno de los incrementos parciales entre ellos.

En algunas realizaciones, la dosis de un compuesto de la invención es de aproximadamente 1 mg y aproximadamente 2.500 mg. En algunas realizaciones, una dosis de un compuesto de la invención usada en las composiciones descritas en la presente es menor de aproximadamente 10.000 mg, o menor de aproximadamente 8.000 mg, o menor de aproximadamente 6.000 mg, o menor de aproximadamente 5.000 mg, o menor de aproximadamente 3.000 mg, o menor de aproximadamente 2.000 mg, o menor de aproximadamente 1.000 mg, o menor de aproximadamente 500 mg, o menor de aproximadamente 200 mg, o menor de aproximadamente 50 mg. De forma similar, en algunas realizaciones, una dosis de un segundo compuesto (es decir, un fármaco usado para tratar la enfermedad de Parkinson) según se describe en la presente es menor de aproximadamente 1.000 mg, o menor de aproximadamente 800 mg, o menor de aproximadamente 600 mg, o menor de aproximadamente 500 mg, o menor de aproximadamente 400 mg, o menor de aproximadamente 300 mg, o menor de aproximadamente 200 mg, o menor de aproximadamente 100 mg, o menor de aproximadamente 50 mg, o menor de aproximadamente 40 mg, o menor de aproximadamente 30 mg, o menor de aproximadamente 25 mg, o menor de aproximadamente 20 mg, o menor de aproximadamente 15 mg, o menor de aproximadamente 10 mg, o menor de aproximadamente 5 mg, o menor de aproximadamente 2 mg, o menor de aproximadamente 1 mg, o menor de aproximadamente 0,5 mg, y todos y cada uno de los incrementos parciales entre ellos.

Se describe en la presente una composición farmacéutica envasada que comprende un recipiente que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, solo o en combinación con un segundo agente farmacéutico; e instrucciones para usar el compuesto para tratar, prevenir o reducir uno o más síntomas de infección por VHB en un paciente.

Las formulaciones se pueden emplear en mezclas con excipientes convencionales, es decir, sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables adecuadas para la administración oral, parenteral, nasal, intravenosa, subcutánea, enteral, o cualquier otro modo de administración adecuado, conocido en la técnica. Las preparaciones farmacéuticas se pueden esterilizar y, si se desea, mezclar con agentes auxiliares, p. ej., lubricantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica tampones, sustancias colorantes, saborizantes y/o aromáticas y similares. También se pueden combinar cuando se desee con otros agentes activos, p. ej., otros agentes analgésicos.

Las vías de administración de cualquiera de las composiciones de la invención incluyen oral, nasal, rectal, intravaginal, parenteral, bucal, sublingual o tópica. Los compuestos para el uso en la invención se pueden formular para la administración mediante cualquier vía adecuada, tal como para la administración oral o parenteral, por ejemplo, transdérmica, transmucosa (p. ej., sublingual, lingual, (trans)bucal, (trans)uretral, vaginal (p. ej., trans- y perivaginalmente), (intra)nasal y (trans)rectal), intravesical, intrapulmonar, intraduodenal, intragástrica, intratecal, subcutánea, intramuscular, intradérmica, intraarterial, intravenosa, intrabronquial, por inhalación y tópica.

Composiciones y formas de dosificación adecuadas incluyen, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, cápsulas de gel, pastillas para chupar, dispersiones, suspensiones, soluciones, jarabes, gránulos, cuentas, parches transdérmicos, geles, polvos, pellas, magmas, tabletas, cremas, pastas, emplastos, lociones, discos, supositorios, aerosoles líquidos para la administración nasal u oral, formulaciones en polvo seco o

aerosolizadas para inhalación, composiciones y formulaciones para la administración intravesical y similares. Se debe entender que las formulaciones y composiciones que serían útiles en la presente invención no se limitan a las formulaciones y composiciones particulares que se describen en la presente.

5 Administración oral

Para la aplicación oral, son particularmente adecuados comprimidos, grageas, líquidos, gotas, supositorios o cápsulas, comprimidos oblongos y cápsulas de gel. Las composiciones destinadas al uso oral se pueden preparar según cualquier método conocido en la técnica y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en excipientes farmacéuticamente atóxicos inertes que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes incluyen, por ejemplo un diluyente inerte tal como lactosa; agentes de granulación y desintegrantes tales como almidón de maíz; agentes aglutinantes tales como almidón; y agentes lubricantes tales como estearato magnésico. Los comprimidos pueden estar sin revestir o se pueden revestir mediante técnicas conocidas por elegancia o para retrasar la liberación de ingredientes activos. Las formulaciones para el uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo está mezclado con un diluyente inerte.

Para la administración oral, los compuestos de la invención pueden estar en forma de comprimidos o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (p. ej., polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (p. ej., almidón de maíz, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato cálcico); lubricantes (p. ej., estearato magnésico, talco o sílice); desintegrantes (p. ej., glicolato sódico de almidón); o agentes humectantes (p. ej., laurilsulfato sódico). Si se desea, los comprimidos se pueden revestir usando métodos y materiales de revestimiento adecuados tales como sistemas de revestimiento pelicular OPADRY™ disponibles de Colorcon, West Point, Pa. (p. ej., OPADRY™ OY Type, OYC Type, Organic Enteric OY-P Type, Aqueous Enteric OY-A Type, OY-PM Type y OPADRY™ White, 32K18400). La preparación líquida para la administración oral puede estar en la forma de soluciones, jarabes o suspensiones. Las preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (p. ej., jarabe de sorbitol, metilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (p. ej., lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (p. ej., aceite de almendra, ésteres oleosos o alcohol etílico); y conservantes (p. ej., p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).

Las técnicas de granulación son muy conocidas en la técnica farmacéutica para modificar los polvos de partida u otros materiales en partículas de un ingrediente activo. Típicamente, los polvos se mezclan con un material aglutinante como aglomerados o gránulos permanentes mayores que fluyen libremente, conocido como una "granulación". Por ejemplo, los procedimientos de granulación "en húmedo" que usan disolvente se caracterizan generalmente por que los polvos se combinan con un material aglutinante y se humedecen con agua o un disolvente orgánico bajo condiciones que dan como resultado la formación de una masa granulada húmeda de la que a continuación se debe evaporar el disolvente.

La granulación en estado fundido consiste en el uso de materiales que son sólidos o semisólidos a temperatura ambiente (es decir que tienen un intervalo del punto de reblandecimiento o fusión relativamente bajo) para promover la granulación de materiales en polvo u otros, esencialmente en ausencia de agua añadida u otros disolventes líquidos. Los sólidos de bajo punto de fusión, cuando se calientan hasta una temperatura en el intervalo del punto de fusión, se licúan para actuar como un aglutinante o medio de granulación. El sólido licuado se extiende sobre la superficie de materiales en polvo con los que entre en contacto y, al enfriarse, forma una masa granulada sólida en la que los materiales iniciales están unidos entre sí. A continuación, la granulación en estado fundido resultante se puede suministrar a una prensa para comprimidos o encapsular para preparar la forma de dosificación oral. La granulación en estado fundido mejora la velocidad de disolución y la biodisponibilidad de un principio activo (es decir fármaco) al formar una dispersión sólida o una solución sólida.

La Patente de EE. UU. N° 5.169.645 divulga gránulos que contienen cera directamente compresibles que tienen propiedades de fluencia mejoradas. Los gránulos se obtienen cuando las ceras se mezclan en estado fundido con ciertos aditivos que mejoran la fluencia, seguido por enfriamiento y granulación de la mezcla. En ciertas realizaciones, solo se funde la cera en la combinación en estado fundido de la cera o las ceras y el aditivo o los aditivos, y en otros casos se fundirán tanto la cera o las ceras como el aditivo o los aditivos.

Se describe en la presente un comprimido de múltiples capas que comprende una capa que proporciona la liberación retardada de uno o más compuestos de la invención, y una capa adicional que proporciona la liberación inmediata de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Usando una mezcla de cera/polímero sensible al pH, se puede obtener una composición insoluble gástricamente en la que está atrapado el ingrediente activo, asegurando su liberación retardada.

Administración parenteral

Para la administración parenteral, los compuestos de la invención se pueden formular para inyección o infusión, por ejemplo, inyección o infusión intravenosa, intramuscular o subcutánea, o para la administración en una dosis en

embozada y/o una infusión continua. Se pueden usar suspensiones, soluciones o emulsiones en un vehículo oleoso o acuoso, que contiene opcionalmente otros agentes formuladores tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

5 Formas de administración adicionales

10 Formas de dosificación adicionales de esta invención incluyen formas de dosificación como las descritas en las Patentes de EE. UU. N° 6.340.475, 6.488.962, 6.451.808, 5.972.389, 5.582.837 y 5.007.790. Formas de dosificación adicionales de esta invención también incluyen formas de dosificación como las descritas en las Solicitudes de Patente de EE. UU. N° 20030147952, 20030104062, 20030104053, 20030044466, 20030039688 y 20020051820. Formas de dosificación adicionales de esta invención también incluyen formas de dosificación como las descritas en las Solicitudes PCT N° WO 03/35041, WO 03/35040, WO 03/35029, WO 03/35177, WO 03/35039, WO 02/96404, WO 02/32416, WO 01/97783, WO 01/56544, WO 01/32217, WO 98/55107, WO 98/11879, WO 97/47285, WO 93/18755 y WO 90/11757.

15 Formulaciones de liberación controlada y sistemas de aporte de fármacos

20 En otra realización, las formulaciones de la presente invención pueden ser, pero no se limitan a, formulaciones a corto plazo, de transferencia rápida, así como de liberación controlada, por ejemplo, liberación sostenida, liberación retardada y liberación pulsátil.

25 El término liberación sostenida se usa en su sentido convencional para referirse a una formulación de fármaco que proporciona una liberación gradual de un fármaco a lo largo de un período prolongado y que, aunque no necesariamente, da como resulta niveles en sangre sustancialmente constantes de un fármaco a lo largo de un período prolongado. El período puede ser tan largo como un mes o más y debe ser una liberación que sea más prolongada que la misma cantidad de agente administrada en forma de embozada .

30 Para la liberación sostenida, los compuestos se pueden formular con un polímero o material hidrófobo adecuado que proporcione propiedades de liberación sostenida a los compuestos. Como tales, los compuestos para el uso en la invención se pueden administrar en la forma de micropartículas, por ejemplo, mediante inyección o en la forma de obleas o discos para implantación.

35 En una realización de la invención, los compuestos de la invención se administran a un paciente, solos o en combinación con otro agente farmacéutico, usando una formulación de liberación sostenida.

40 El término liberación retardada se usa en la presente en su sentido convencional para referirse a una formulación de fármaco que proporciona una liberación inicial del fármaco después de algún retraso tras la administración del fármaco y que puede, aunque no necesariamente, incluir un retraso de aproximadamente 10 minutos hasta aproximadamente 12 horas.

El término liberación pulsátil se usa en la presente en su sentido convencional para referirse a una formulación farmacológica que proporciona la liberación de un fármaco de tal modo que produzca perfiles plasmáticos pulsátiles del fármaco después de la administración del fármaco.

45 El término liberación inmediata se usa en su sentido convencional para referirse a una formulación de fármaco que proporciona una liberación del fármaco inmediatamente después de la administración del fármaco.

50 Según se usa en la presente, a corto plazo se refiere a cualquier período de hasta e incluyendo aproximadamente 8 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 40 minutos, aproximadamente 20 minutos, o aproximadamente 10 minutos y todos y cada uno de los incrementos totales o parciales de los mismos después de la administración del fármaco.

55 Según se usa en la presente, transferencia rápida se refiere a cualquier período de hasta e incluyendo aproximadamente 8 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 40 minutos, aproximadamente 20 minutos, o aproximadamente 10 minutos y todos y cada uno de los incrementos parciales de los mismos después de la administración del fármaco.

60 Dosificación

La cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de la edad, el sexo y el peso del paciente, la condición médica actual del paciente y el avance de la infección por VHB en el paciente que se trate. El experto será capaz de determinar las dosificaciones apropiadas dependiendo de estos y otros factores.

65

Una dosis adecuada de un compuesto de la presente invención puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 5.000 mg al día, tal como de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1.000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, tal como de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 250 mg al día. La dosis se puede administrar en una sola dosificación o en múltiples dosificaciones, por ejemplo de 1 a 4 o más veces al día. Cuando se usan múltiples dosificaciones, la cantidad de cada dosificación puede ser igual o diferente. Por ejemplo, una dosis de 1 mg al día se puede administrar como dos dosis de 0,5 mg, con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre dosis.

Se entiende que la cantidad de compuesto dosificada al día se puede administrar, en ejemplos no limitativos, todos los días, en días alternos, cada 2 días, cada 3 días, cada 4 días o cada 5 días. Por ejemplo, con la administración en días alternos, una dosis de 5 mg al día se puede iniciar el lunes con una dosis posterior de 5 mg al día administrada el miércoles, una segunda dosis posterior de 5 mg al día administrada el viernes, etc.

En caso de que el estado del paciente no mejore, a discreción del médico, la administración del inhibidor de la invención opcionalmente se aporta continuamente; alternatively, la dosis del fármaco que se administra se reduce temporalmente o se suspende temporalmente durante un cierto espacio de tiempo (es decir, un “descanso del medicamento”). La duración del descanso del medicamento varía opcionalmente entre 2 días y 1 año, incluyendo a modo de ejemplo solamente, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 12 días, 15 días, 20 días, 28 días, 35 días, 50 días, 70 días, 100 días, 120 días, 150 días, 180 días, 200 días, 250 días, 280 días, 300 días, 320 días, 350 días o 365 días. La reducción de la dosis durante un descanso del medicamento incluye de 10%-100%, incluyendo, a modo de ejemplo solamente, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 100%.

Una vez que se ha producido una mejora de las condiciones del paciente, si es necesario, se administra una dosis de mantenimiento. Posteriormente, se reduce la dosificación o la frecuencia, o ambas, en función de la carga viral, hasta un nivel en el que se retenga la mejora de la enfermedad. En una realización, los pacientes requieren un tratamiento intermitente a largo plazo ante cualquier recaída de síntomas y/o infección.

Los compuestos para el uso en la invención se puede formular en forma de dosificación unitaria. El término “forma de dosificación unitaria” se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificación unitaria para pacientes sometidos a tratamiento, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, opcionalmente en asociación con un portador farmacéutico adecuado. La forma de dosificación unitaria puede ser para una sola dosis diaria o una de múltiples dosis diarias (p. ej., aproximadamente de 1 a 4 o más veces al día). Cuando se usan múltiples dosis diarias, la forma de dosificación unitaria puede ser igual o diferente para cada dosis.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de estos regímenes terapéuticos se determinan opcionalmente en cultivos celulares y animales experimentales, incluyendo, pero no limitado a, la determinación de la LD₅₀ (la dosis letal para 50% de la población) y la ED₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico, que se expresa como la relación entre LD₅₀ y ED₅₀. Se prefieren inhibidores del ensamblaje de la cápside que exhiban altos índices terapéuticos. Los datos obtenidos de ensayos de cultivo celular y estudios en animales se usa opcionalmente para formular un intervalo de dosificación para el uso en el ser humano. La dosificación de estos inhibidores del ensamblaje de la cápside está preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulatorias que incluyen la ED₅₀ con toxicidad mínima. La dosificación varía opcionalmente dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada.

Los expertos en la técnica identificarán, o serán capaces de averiguar usando solamente experimentación habitual, numerosos equivalentes de los procedimientos, las realizaciones, las reivindicaciones y los ejemplos específicos descritos en la presente. Por ejemplo, se debe entender que las modificaciones en las condiciones de reacción, incluyendo pero no limitadas a, los tiempos de reacción, el tamaño/volumen de la reacción y los reactivos experimentales, tales como disolventes, catalizadores, presiones, condiciones atmosféricas, p. ej., atmósfera de hidrógeno, y agentes reductores/oxidantes, con alternativas reconocidas en la técnica y usando solamente experimentación habitual, están dentro del alcance de la presente solicitud.

Se debe entender que siempre que se proporcionen en la presente valores e intervalos, todos los valores e intervalos abarcados por estos valores e intervalos están destinados a ser abarcados dentro del alcance de presente invención. Por otra parte, todos los valores que estén dentro de estos intervalos, así como los límites superiores o inferiores de un intervalo de valores, también están contemplados por la presente solicitud.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente aspectos de la presente invención. Sin embargo, de ningún modo son una limitación de las enseñanzas o la divulgación de la presente invención según se indica en la presente.

Ejemplos

La invención se describe ahora con referencia a los siguientes Ejemplos. Estos Ejemplos se proporcionan solamente con propósitos de ilustración, y la invención no se limita a estos Ejemplos, sino que por el contrario abarca todas las variaciones que son evidentes como resultado de las enseñanzas proporcionadas en la presente.

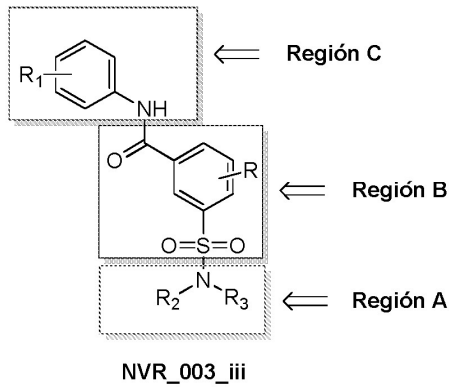
5

Materiales

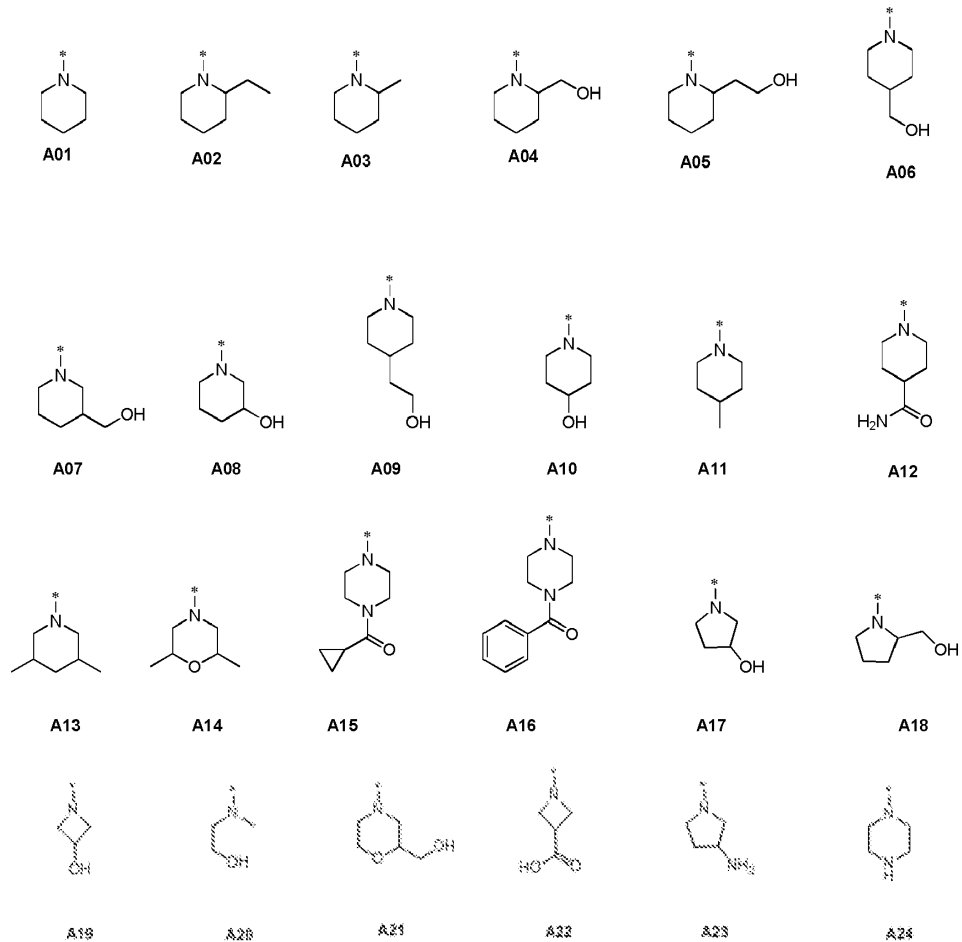
A menos que se apunte otra cosa, todas las materias primas y las resinas se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación.

10

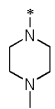
Diseño general de la biblioteca



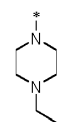
Región A (aminas y aminoalcoholes):



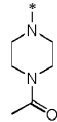
ES 2 649 410 T3



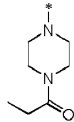
A25



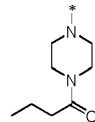
A26



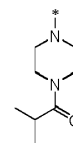
A27



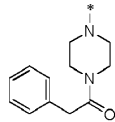
A28



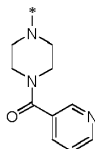
A29



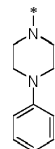
A30



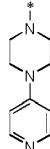
A31



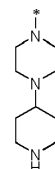
A32



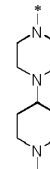
A33



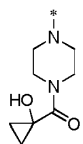
A34



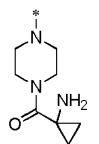
A35



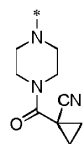
A36



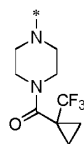
A37



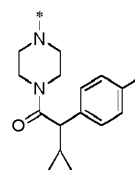
A38



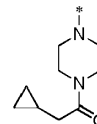
A39



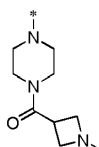
A40



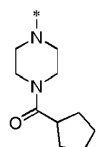
A41



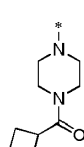
A42



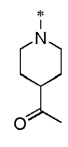
A43



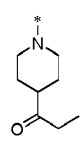
A44



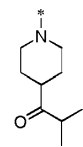
A45



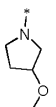
A46



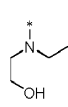
A47



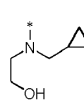
A48



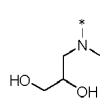
A49



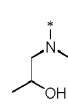
A50



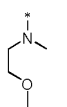
A51



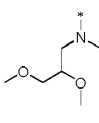
A52



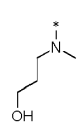
A53



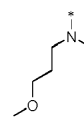
A54



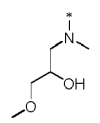
A55



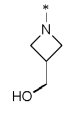
A56



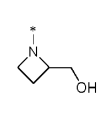
A57



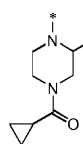
A58



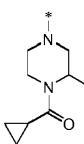
A59



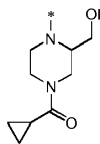
A60



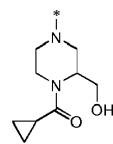
A61



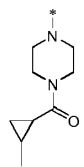
A62



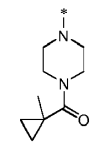
A63



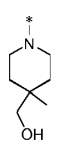
A64



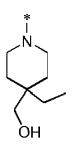
A65



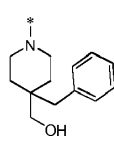
A66



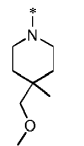
A67



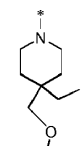
A68



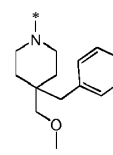
A69



A70

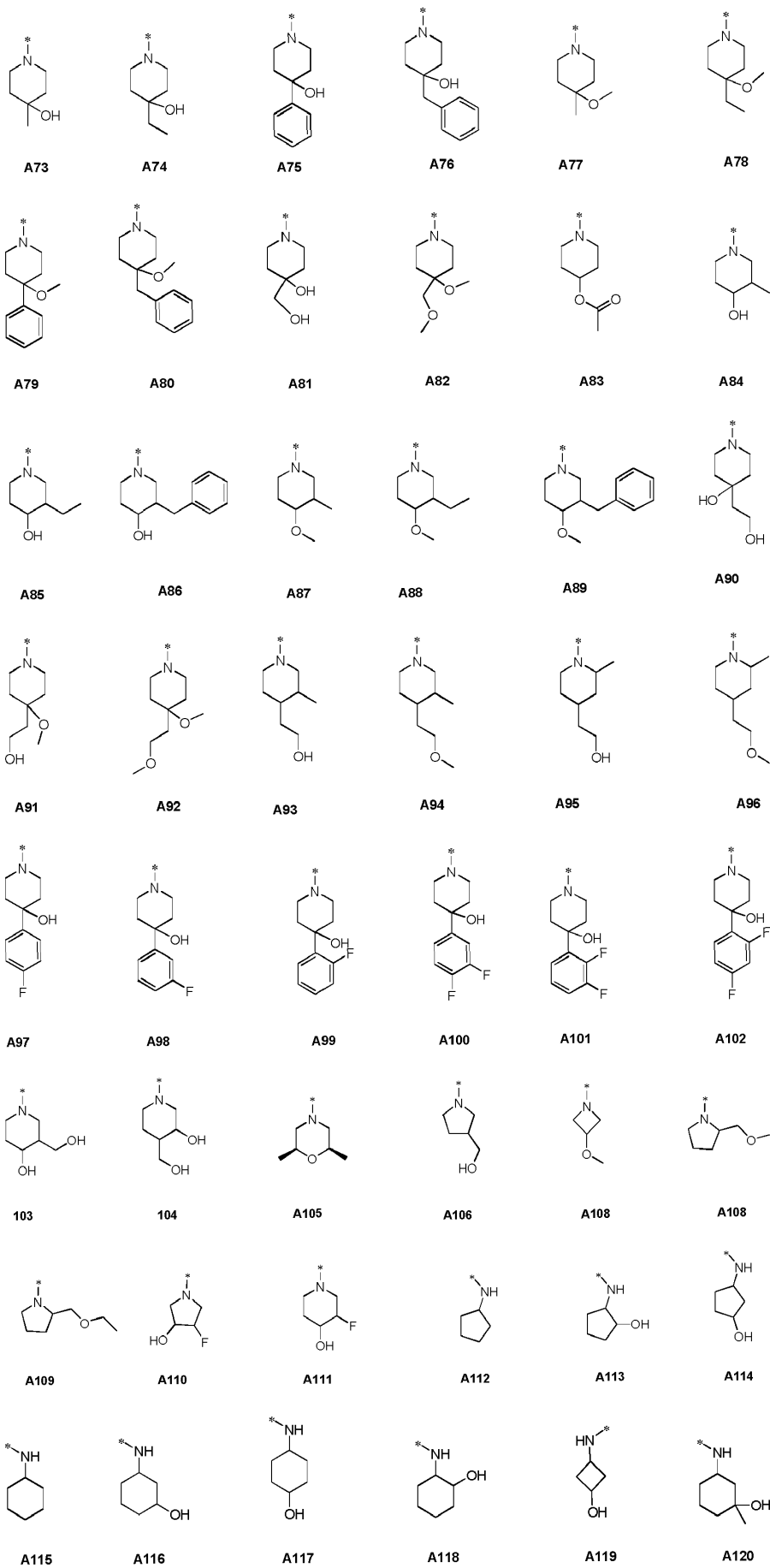


A71

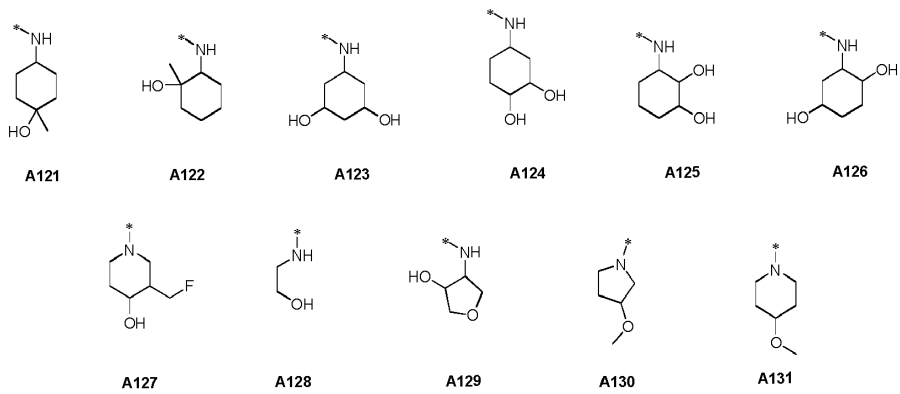


A72

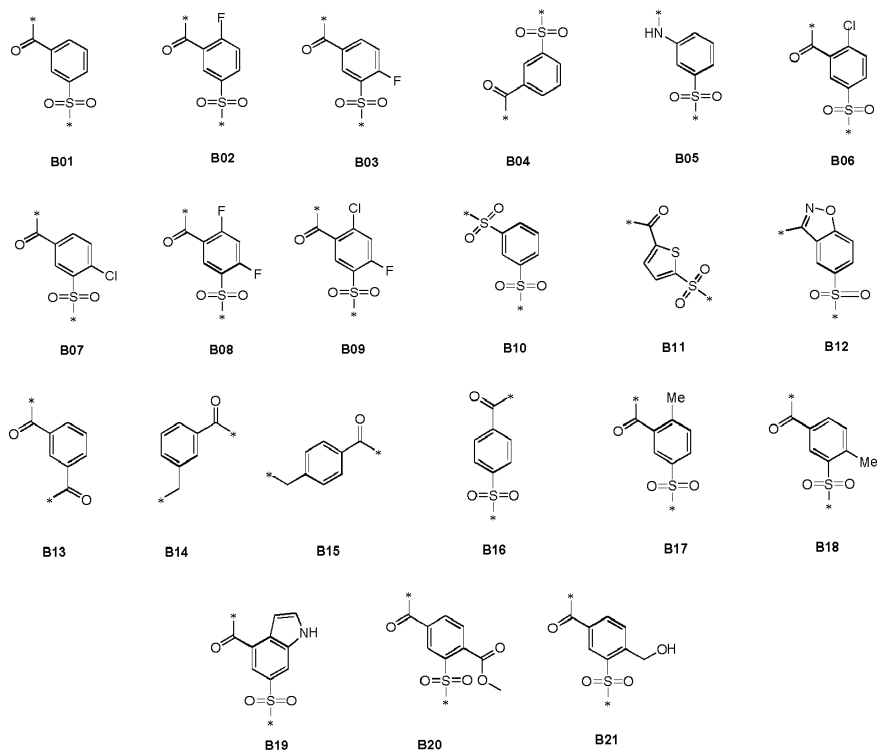
ES 2 649 410 T3



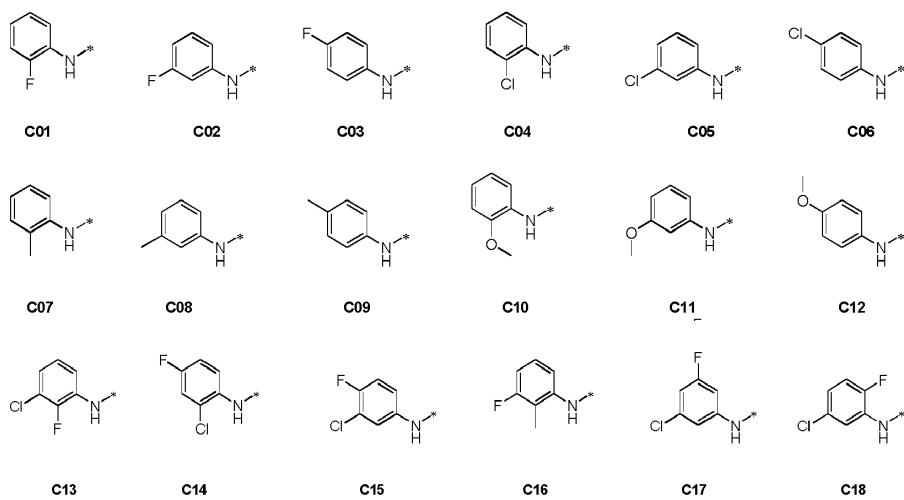
ES 2 649 410 T3



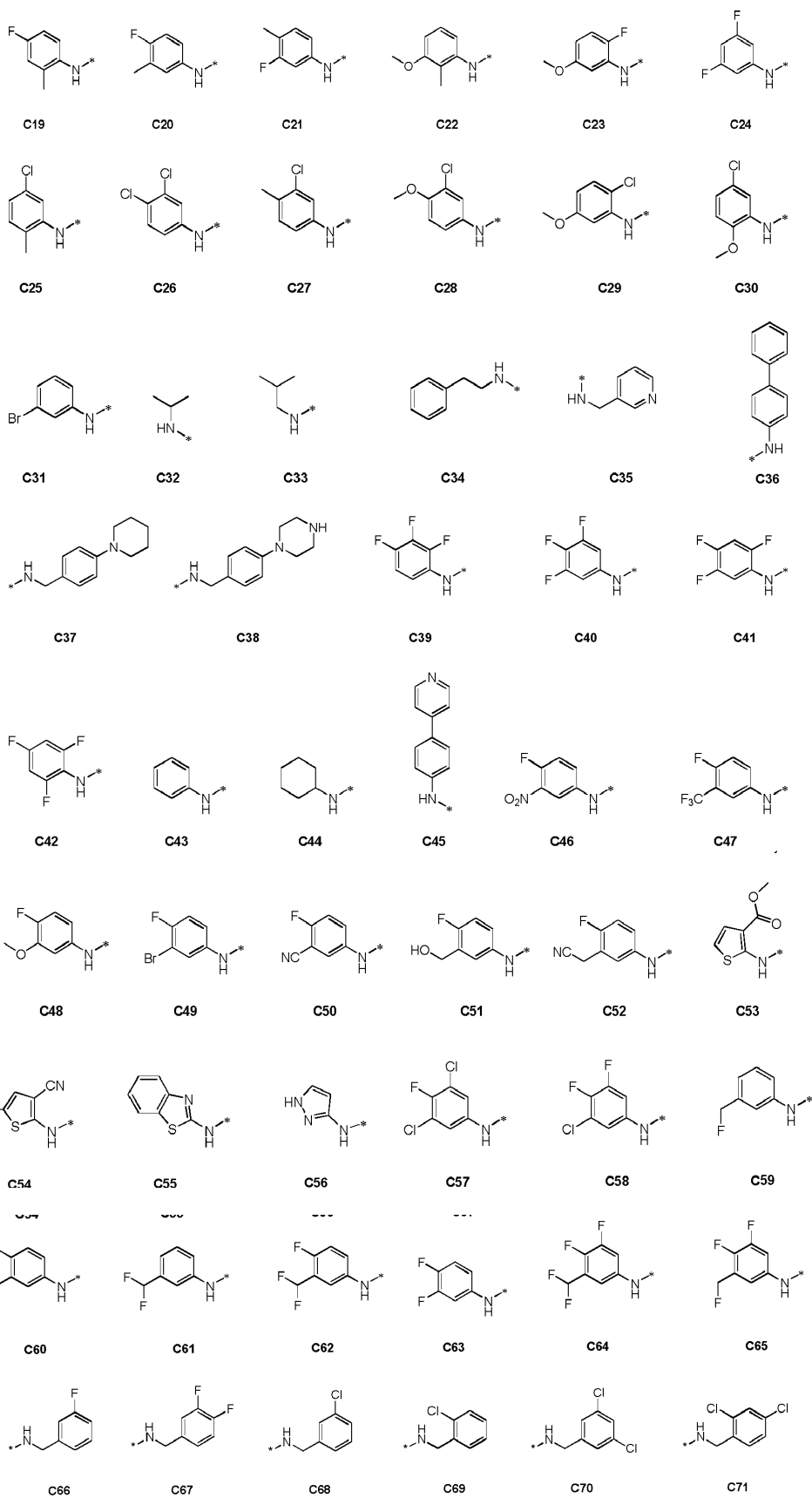
Región B (variación del núcleo):

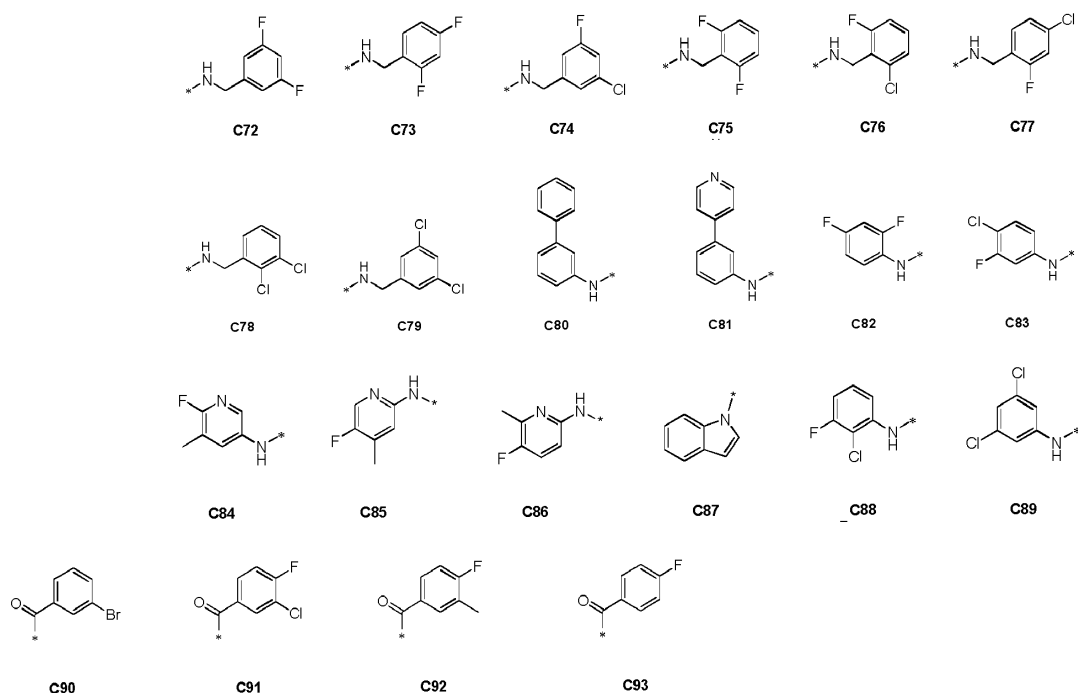


Región C (anilinas, aminas y ácidos arilcarboxílicos):



ES 2 649 410 T3

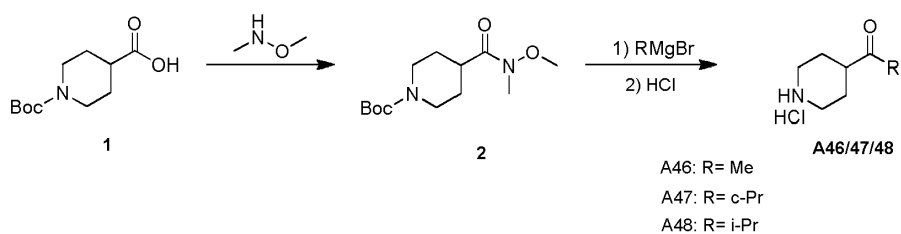




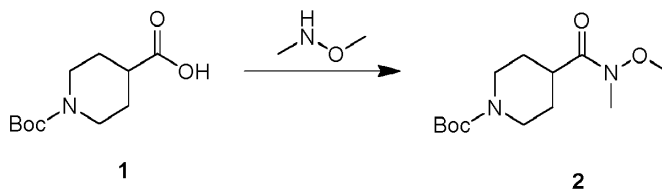
5 Parte I Síntesis de productos intermedios (Regiones A, B y C)

1 Preparación de productos intermedios de la Región A

1.7 Preparación de A46/47/48



1.7.4 Procedimiento sintético para la preparación 2

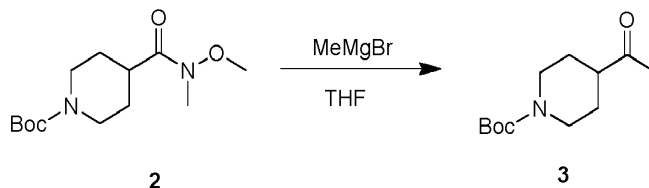


10

Se añadieron HATU (9,9 g, 26,2 mmol) y Et₃N (2,65 g, 26,2 mmol) a una solución del Compuesto 1 (5 g, 21,8 mmol) y N,O-dimetilhidroxilamina (1,6 g, 26,2 mmol) en DCM (50 ml). La mezcla formada se agitó a ta durante la noche. La mezcla se lavó con agua y se purificó mediante cromatografía en columna para dar el producto deseado (3 g, 51%).

15

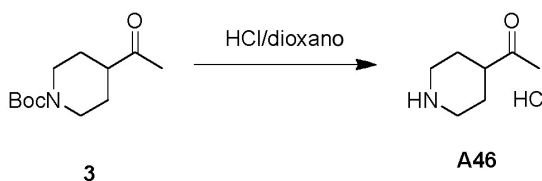
1.1.2 Preparación del Compuesto 3



5

Se añadió CH_3MgBr (0,8 ml, 2,4 mmol) a 0°C a una solución del Compuesto 2 (500 mg, 1,84 mmol) en THF anhidro (5 ml). La mezcla formada se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La reacción se desactivó con solución acuosa de NH_4Cl . La capa orgánica se separó y se extrajo con EtOAc (10 mlx2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna para dar el producto deseado (300 mg, 72%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 4.04(br, 2H), 2.73(t, 2H), 2.43(m, 1H), 2.15(s, 3H), 1.82(m, 2H), 1.53(m, 2H), 1.45(s, 9H).

1.2.3 Preparación de A46



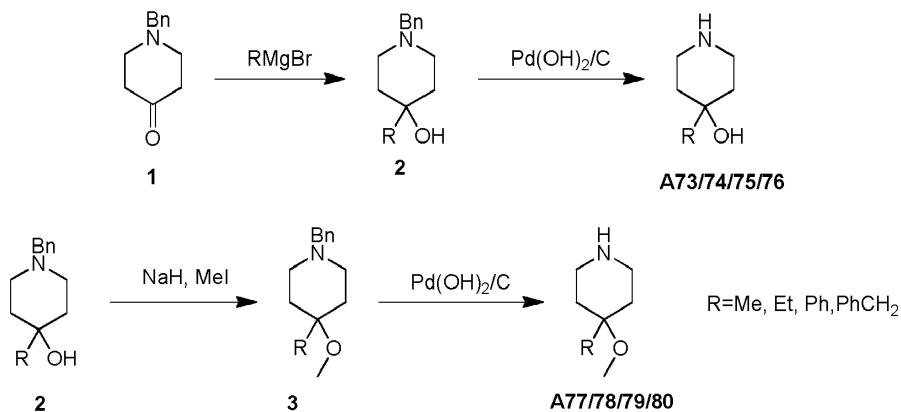
10

Se añadió HCl en dioxano (2 ml) a 0°C a una solución del Compuesto 3 (350 mg, 1,54 mmol) en DCM anhidro (5 ml). La mezcla formada se agitó durante 2 h. La mezcla formada se concentró para dar el producto deseado que se usó para la siguiente etapa (260 mg, 100%).

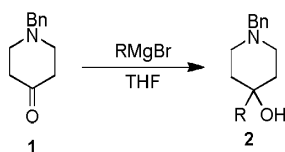
15

A47/48 se prepararon siguiendo el procedimiento similar a A46.

1.2 Preparación de A73-80



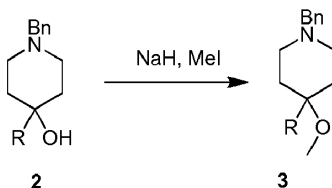
2.1 Preparación del compuesto 2



20

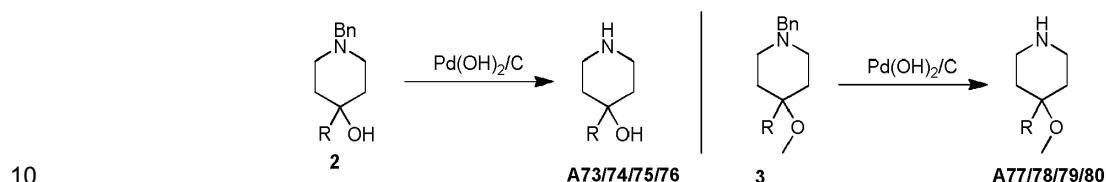
Se añadió una solución de Compuesto 1 (2,0 g, 10,56 mmol) en THF (20 ml) a $0-4^\circ\text{C}$ a RMgBr (0,5 M, 20 mmol) en THF. La mezcla formada se agitó a ta durante 3 h. La reacción se desactivó mediante solución de NH_4Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 mlx3). La capa orgánica se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna para dar el producto deseado.

2.2 Preparación del compuesto 3



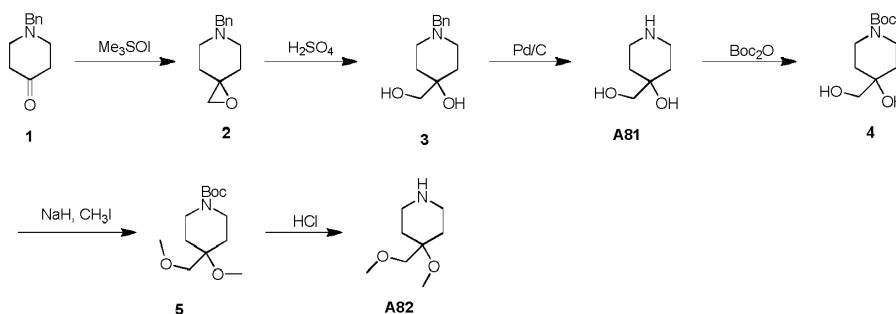
5 Se añadió NaH (10 mmol) a 0°C a una solución del Compuesto 2 (10 mmol) en DMF (40 ml), Después de agitar durante 30 min, se añadió gota a gota una solución de MeI (10 mmol) en DMF (5 ml), y se agitó a ta durante 4 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EA. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna para dar el producto deseado.

2.3 Preparación de A73-80

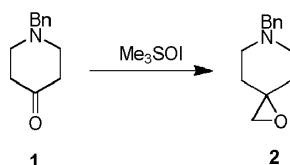


10 Se añadió Pd(OH)₂/C (100 mg) a una solución del Compuesto 2 o 3 en MeOH, y la mezcla formada se agitó bajo H₂ a 3,45 bar (50 psi) durante la noche. El Pd se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto deseado.

1.3 Preparación de A81/82

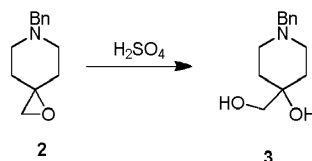


15 1.3.1 Preparación del compuesto 2



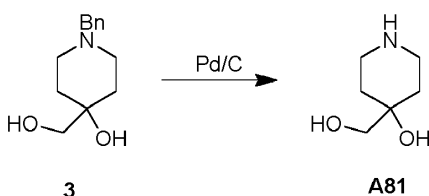
20 Se añadió Me₃SOI (3,3 g, 15 mmol), seguido por NaH (0,6 g, 16 mmol) a 0°C a una solución del Compuesto 1 (1,9 g, 10 mmol) en DMSO (30 ml). La mezcla formada se agitó a ta durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna para dar el producto deseado. (0,46 g, 23%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ: 7.34(m, 4H), 7.30(m, 1H), 3.55(s, 2H), 2.62(s, 2H), 2.55 (m, 4H), 1.83(m, 2H), 1.52(m, 2H).

1.3.2 Preparación del compuesto 3



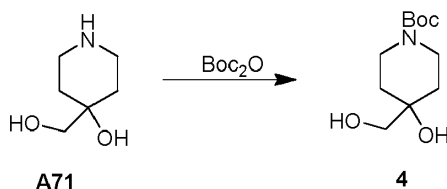
Una mezcla del Compuesto 2 (3,0 g, 14,76 mmol) en H_2SO_4 (60 ml, 0,2 M) se agitó a ta durante la noche. La mezcla se neutralizó con NaOH hasta pH 8. La mezcla formada se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar el producto deseado (1,5 g, 46%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 7.32(m, 4H), 7.27(m, 1H), 3.52(s, 2H), 3.44(s, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.36(m, 2H), 2.03(m, 2H), 1.59(m, 4H).

1.3.3 Preparación de A81



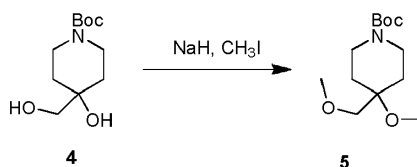
Se añadió $Pd(OH)_2/C$ (50 mg) a una solución del Compuesto 3 (500 mg, 2 mmol) en CH_3OH (5 ml). La mezcla formada se hidrogenó durante la noche bajo atmósfera de H_2 . El catalizador se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto deseado (200 mg, 68%).

1.3.4 Preparación del compuesto 4



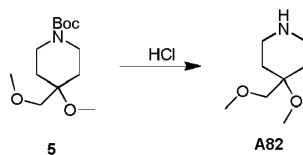
Se añadió Boc_2O (200 mg, 0,915 mmol) a ta a una solución del A12 (100 mg, 0,762 mmol) y Et_3N (116 mg, 1,14 mmol) en MeOH (3 ml). La mezcla formada se agitó durante la noche. La mezcla se concentró y se diluyó con DCM (20 ml). La mezcla resultante se lavó con agua. La capa orgánica se concentró para dar el producto en bruto que se usó para la siguiente etapa (180 mg, 68%).

1.3.5 Preparación del compuesto 5



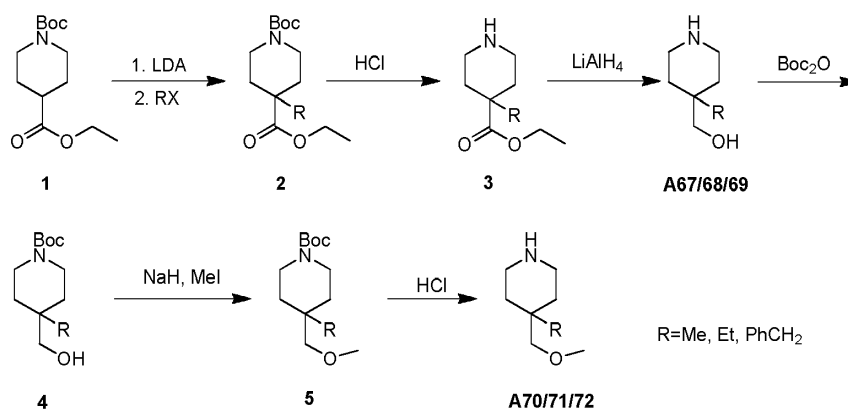
Se añadió una solución del compuesto 4 (240 mg, 1,04 mmol) a ta a una suspensión de NaH (125 mg, 3,11 mmol) en THF (3 ml). La mezcla formada se agitó durante 10 minutos. A continuación, se añadió CH_3I (736 mg, 5,19 mmol) a la mezcla anterior. La mezcla se agitó durante la noche. La reacción se desactivó mediante agua y la mezcla formada se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna para dar el producto deseado (200 mg, 74%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 3.72(m, 2H), 3.35(s, 3H), 3.29(s, 2H), 3.24(s, 3H), 3.06 (m, 2H), 1.74(m, 2H), 1.47(m, 1H), 1.46(s, 9H), 1.42(m, 1H).

1.3.6 Preparación de A82

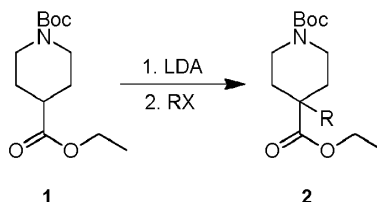


El Compuesto 5 (200 mg, 0,77 mmol) se trató con HCl 4 N en metanol (10 ml) y se agitó a ta durante 20 min. La mezcla se concentró a vacío para dar una sal de HCl (150 mg, 99%).

5 1.4 Preparación de A67-72

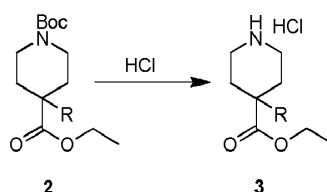


1.4.1 Preparación del compuesto 2



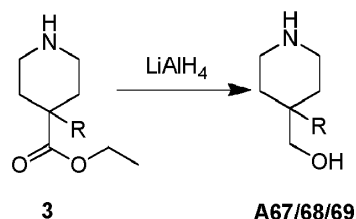
10 Se añadió LDA (4 mmol) a una solución de THF seco (20 ml) lentamente a -30°C . La solución se enfrió hasta -75°C y a continuación se añadió gota a gota el Compuesto 1 (1,00 g, 3,89 mmol) en THF (10 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -30°C . Se añadió gota a gota RX (5 mmol) en THF (10 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. Se añadió NH_4Cl acuoso (30 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml 3). La capa orgánica se secó y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante una columna sobre gel de sílice para dar el producto.

15 1.4.2 Preparación del compuesto 3



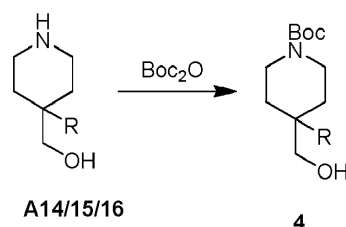
El Compuesto 2 (4.87 mmol) se disolvió en HCl/dioxano (20 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se retiró para dar el producto.

1.4.3 Preparación de A67/68/69



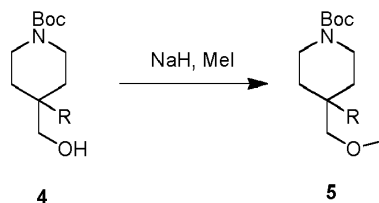
5 Se suspendió LiAlH_4 (367,80 mg, 9,93 mmol) en THF seco (30 ml) a 0. Se añadió lentamente el Compuesto 3 (4,96 mmol) en THF seco (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se desactivó con agua (0,37 ml) y se añadieron NaOH al 10% (0,37 ml) y a continuación agua (1,11 ml). La mezcla se agitó a ta durante 30 min y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto.

1.4.4 Preparación del compuesto 4



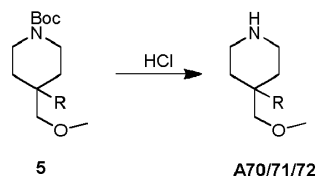
10 Se añadió A14/15/16 (4,2 mmol) a una mezcla de TEA (6 mmol) y Boc_2O (5 mmol) en DCM (40 ml) y se agitó a ta durante la noche. La mezcla se lavó con HCl 1 N, NaHCO_3 y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna para dar el producto deseado.

1.4.5 Preparación del compuesto 5



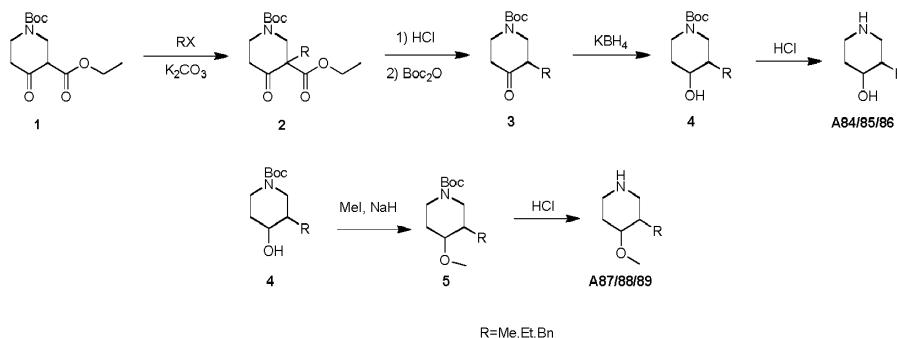
15 Se suspendió NaH (13 mmol) en THF seco (10 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente una solución del compuesto 4 (6,55 mmol) en THF seco (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 min y a continuación se añadió gota a gota MeI (1,4 g, 9,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna para dar el producto deseado.

1.4.6 Preparación de A70/71/72

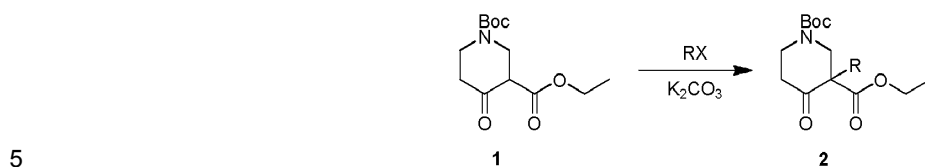


20 El Compuesto 5 (3,4 mmol) se disolvió en HCl/dioxano (20 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se retiró para dar el producto.

1.5 Preparación de A84-89

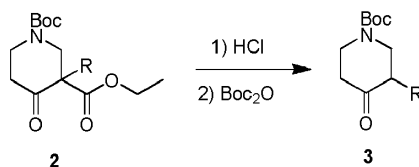


1.5.1 Preparación del compuesto 2



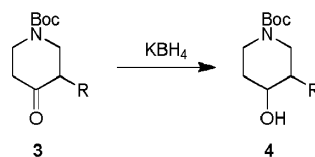
Se añadió RX (2,30 g, 14,74 mmol) lentamente a una solución del compuesto 1 (2,0 g, 7,37 mmol) y K_2CO_3 (3,06 g, 22,11 mmol) en acetona (80 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml 2). La capa orgánica se secó y se concentró para dar el producto.

10 1.5.2 Preparación del compuesto 3



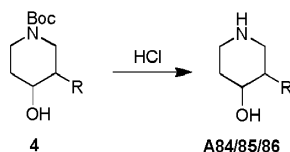
15 El Compuesto 2 (13,36 mmol) se disolvió en HCl al 20% (50 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 2 días. El disolvente se retiró y el producto en bruto se disolvió en THF (100 ml) y H_2O (20 ml). Se añadieron BoC_2O (5,83 g, 26,73 mmol) y Na_2CO_3 (4,25 g, 40,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. El producto en bruto se purificó mediante una columna para dar el producto.

1.5.3 Preparación del compuesto 4



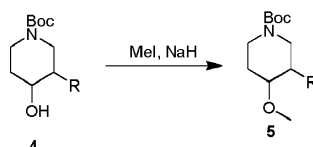
20 Se añadió KBH_4 (0,712 g, 13,20 mmol) lentamente a $0^\circ C$ a una solución del compuesto 3 (11,00 mmol) en etanol (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a $0^\circ C$ durante 0,5 h y se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción era pura en agua (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml 3). La capa orgánica se secó y se concentró para dar el producto.

1.5.4 Preparación de A84/85/86



El Compuesto 4 (4,36 mmol) se disolvió en HCl/dioxano (20 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se retiró para dar el producto.

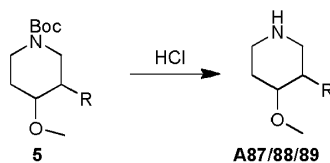
5 1.5.5 Preparación del compuesto 5



Se añadió NaH (20 mmol) a 0°C lentamente a una solución del Compuesto 4 (17 mmol) en THF seco (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C lentamente y a continuación se añadió gota a gota MeI (20 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con agua y se concentró. La purificación mediante cromatografía daba el producto.

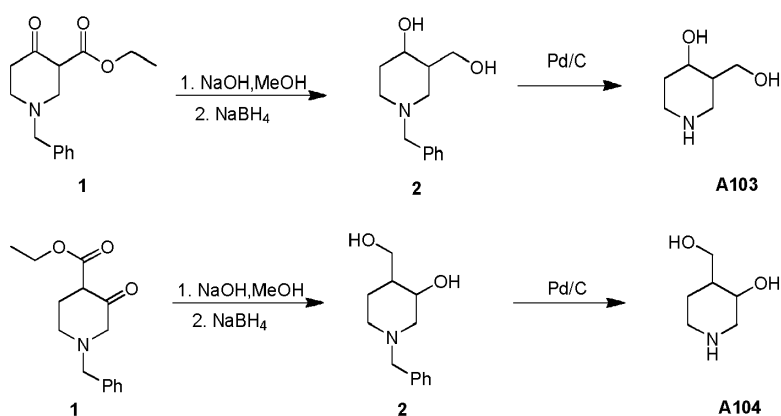
10

1.5.4 Preparación de A87/88/89

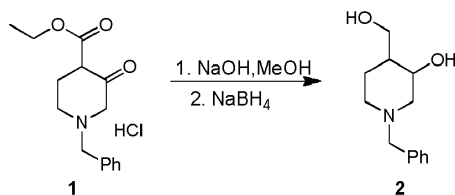


El Compuesto 5 (5,5 mmol) se disolvió en HCl/dioxano (25 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se retiró para dar el producto.

15 1.6 Preparación de A103/104

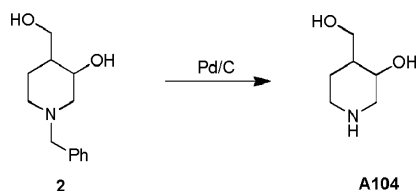


1.6.1 Preparación del compuesto 2



5 Se añadió NaOH (1,9 mmol) en MeOH (20 ml) a una solución del compuesto 1 (1,9 mmol) y se agitó a ta durante 30 min. Se añadió NaBH₄ (14,4 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a ta durante la noche. Se añadió agua lentamente y se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se extrajo con EA. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna para dar el producto deseado.

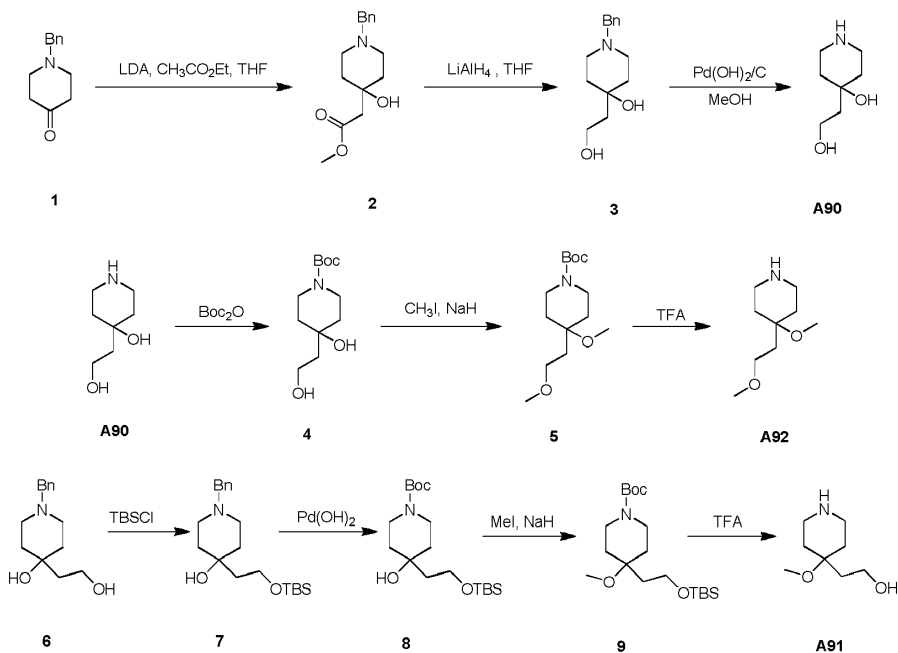
1.6.2 Preparación de A104



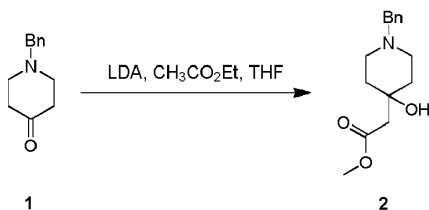
10 Se añadió Pd(OH)₂/C (100 mg) a una solución del compuesto 2 (450 mg, 2 mmol) en MeOH (50 ml), y la mezcla formada se agitó bajo H₂ a 3,45 bar (50 psi) durante la noche. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto deseado (230 mg, 88%).

A103 se preparó siguiendo el mismo procedimiento con A104.

15 1.7 Preparación de A90/91/92

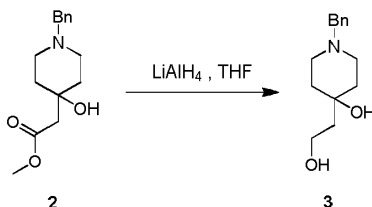


1.7.1 Preparación del compuesto 2



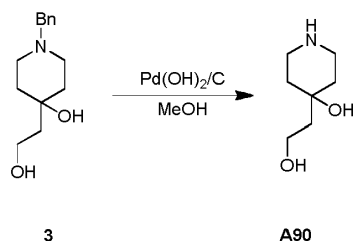
5 Una solución de acetato de etilo (2,11 g, 24 mmol) en THF (30 ml) se añadió a solución de diisopropilamida de litio (13 ml, 2,0 M en THF, 26 mmol) a -78°C . Después de agitar a la misma temperatura durante 30 min, se añadió una solución del Compuesto 1 (3,8 g, 20 mmol) en THF (30 ml) y la mezcla se agitó durante 15 h a -40°C . La solución de reacción se desactivó con NH_4Cl saturado (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (250 ml 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío. La cromatografía en columna del residuo, usando éter de petróleo/acetato de etilo (2:1) como eluyente, daba el Compuesto 2 como un sólido blanco (4,2 g, rendimiento: 80%).

10 1.7.2 Preparación del compuesto 3



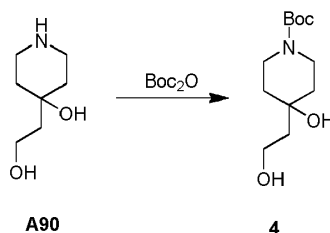
15 El Compuesto 2 (2,63 g, 10 mmol) se disolvió en THF (40 ml), a continuación se añadió LiAlH_4 (380 mg, 10 mmol), la mezcla se agitó a ta durante 1 h. Se añadió agua (0,4 g), a continuación se añadió NaOH (0,4 ml, 10%), la mezcla se agitó durante 30 min, se añadió agua (1,2 ml), el sólido se filtró, el filtrado se concentró y se extrajo con EtOAc (100 ml), la capa orgánica se concentró para dar el Compuesto 3 deseado (2,1 g, rendimiento: 90%)

1.7.3 Preparación de A90



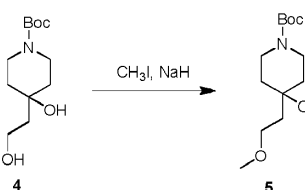
20 Se añadió $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ (50 mg) a una solución del compuesto 3 (460 mg, 2 mmol) en CH_3OH (5 ml). La mezcla formada se hidrogenó durante la noche bajo atmósfera de H_2 . El catalizador se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto A90 deseado (190 mg, 68%).

1.7.4 Preparación del compuesto 4



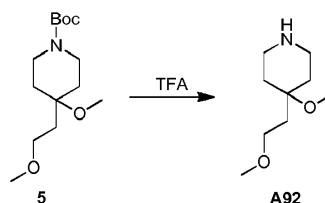
Se disolvió A90 (1,45 g, 10 mmol) en MeOH (20 ml) y a continuación se añadieron Boc_2O (2,16 g, 10 mmol) y TEA (1,5 g, 15 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 3 h. La solución se concentró y se disolvió con EA, se lavó con 1N HCl y NaHCO_3 , se concentró a vacío para dar el compuesto 2 deseado (2,3 g, rendimiento: 100%).

1.7.5 Preparación del compuesto 5



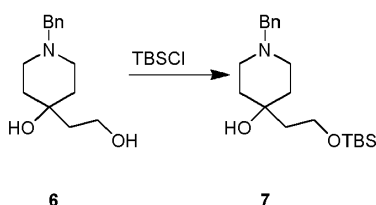
Se añadió una solución del Compuesto 4 (490 mg, 2 mmol) a ta a una suspensión de NaH (240 mg, 6 mmol) en THF (10 ml). La mezcla formada se agitó durante 10 minutos. A continuación, se añadió CH_3I (852 mg, 6 mmol) a la mezcla anterior. La mezcla se agitó durante la noche. La reacción se desactivó mediante agua y la mezcla formada se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc = 10: 1) para dar el producto deseado (437 mg, 80%).

1.7.6 Preparación de A92



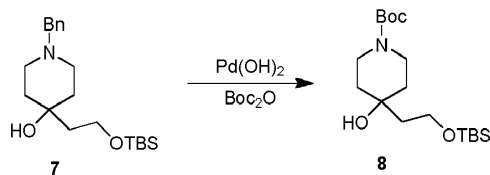
El Compuesto 5 (2,73 g, 10 mmol) se disolvió en DCM (20 ml), a continuación se añadió CF_3COOH (20 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se concentró para dar el A92 deseado (1,6 g, 91%).

1.7.7 Preparación del compuesto 2:



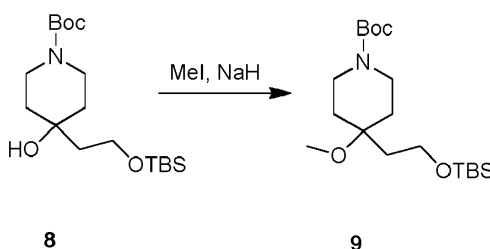
Se añadieron TEA (2,02 g, 20 mmol) y TBSCl (1,5 g, 10 mmol) a ta a una solución del Compuesto 6 (2,4 g, 10 mmol) en DMF (30 ml). La mezcla formada se agitó durante 12 horas. La reacción se desactivó mediante agua (100 ml) y se extrajo mediante EtOAc (100 ml). La capa orgánica se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc = 10:1) para dar el producto deseado (2,0 g, 80%).

1.7.8 Preparación del compuesto 8



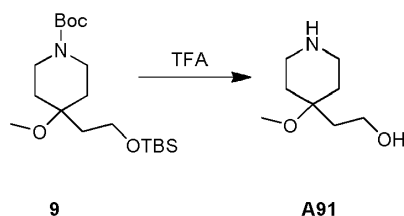
5 Se añadieron Pd(OH)₂/C (250 mg) y Boc₂O (512 mg, 2 mmol) a una solución del compuesto 7 (700 mg, 2 mmol) en CH₃OH (5 ml). La mezcla formada se hidrogenó durante la noche bajo atmósfera de H₂. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto deseado 4 (575 mg, 81%).

1.7.9 Preparación del compuesto 9



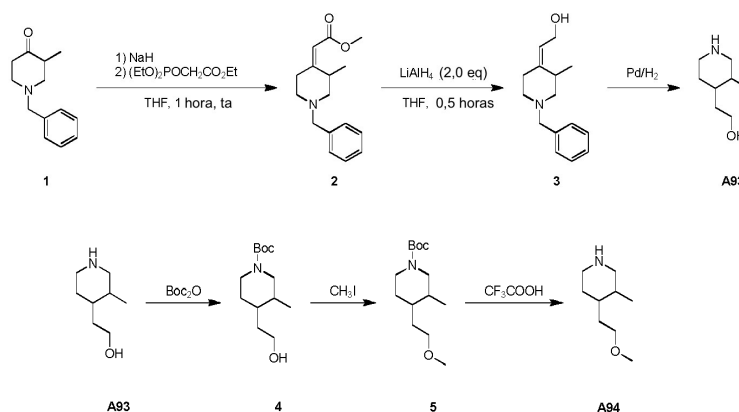
10 Se añadió una solución del compuesto 8 (720 mg, 2 mmol) a una suspensión de NaH (240 mg, 6 mmol) en THF (10 ml). La mezcla formada se agitó durante 10 minutos. A continuación, se añadió CH₃I (852 mg, 6 mmol) a la mezcla anterior. La mezcla se agitó durante la noche. La reacción se desactivó mediante agua y la mezcla formada se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (PE: EtOAc = 10:1) para dar el producto 9 deseado (520 mg, 69%).

1.7.10 Preparación de A91



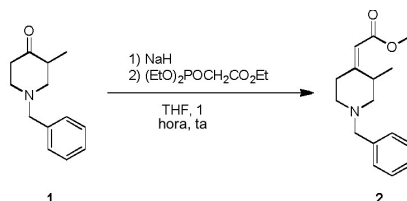
15 El Compuesto 9 (373 mg, 1 mmol) se disolvió en DCM (5 ml), a continuación se añadió CF₃COOH (5 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se concentró para dar el compuesto A91 deseado (273 mg, 100%).

1.8 Preparación de A93/94



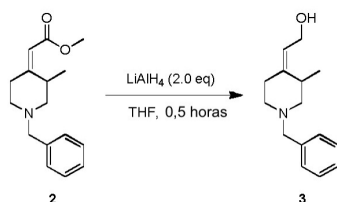
20

1.8.1 Preparación del compuesto 2



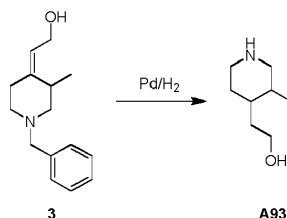
5 Se añadió NaH (960 mg, 24 mmol) a 0°C a una solución de éster etílico de ácido (dietoxi-fosforil)-acético (4,5 g, 20 mmol) en THF (50 ml). La mezcla formada se agitó durante 10 minutos. A continuación, se añadió el Compuesto 1 (4,1 g, 20 mmol) a la mezcla anterior. La mezcla se agitó durante la noche. La reacción se desactivó mediante agua y la mezcla formada se extrajo con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc = 5: 1) para dar el producto 2 deseado (3,36 g, 71%).

1.8.2 Preparación del compuesto 3



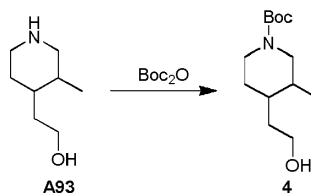
10 El Compuesto 2 (2,59 g, 10 mmol) se disolvió en THF (40 ml), a continuación se añadió LiAlH₄ (380 mg, 10 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (0,4 g), a continuación se añadió NaOH (0,4 ml, 10%), la mezcla se agitó durante 30 min, se añadió agua (1,2 ml), el sólido se filtró, el filtrado se concentró y se extrajo con EtOAc (100 ml), la capa orgánica se concentró para dar el compuesto 5 deseado (2,07 g, rendimiento: 90%).

15 1.8.3 Preparación de A93



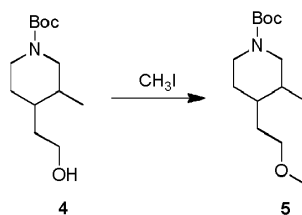
Se añadió Pd/C (1,0 g) a una solución del Compuesto 3 (2,31 g, 10 mmol) en CH₃OH (30 ml). La mezcla formada se hidrogenó durante la noche bajo atmósfera de H₂. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto A93 deseado (1,28 g, 90%).

20 1.8.4 Preparación del compuesto 4



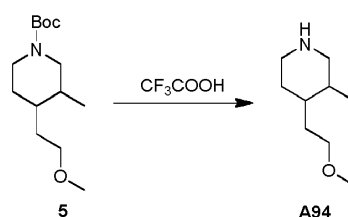
25 Se disolvió A93 (1,43 g, 10 mmol) en MeOH (20 ml), a continuación se añadieron Boc₂O (2,16 g, 10 mmol) y TEA (1,5 g, 15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se concentró a vacío. El residuo se disolvió con EA, se lavó con HCl 1 N y NaHCO₃ saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar el Compuesto 4 deseado (2,43 g, rendimiento: 100%).

1.8.5 Preparación del compuesto 5



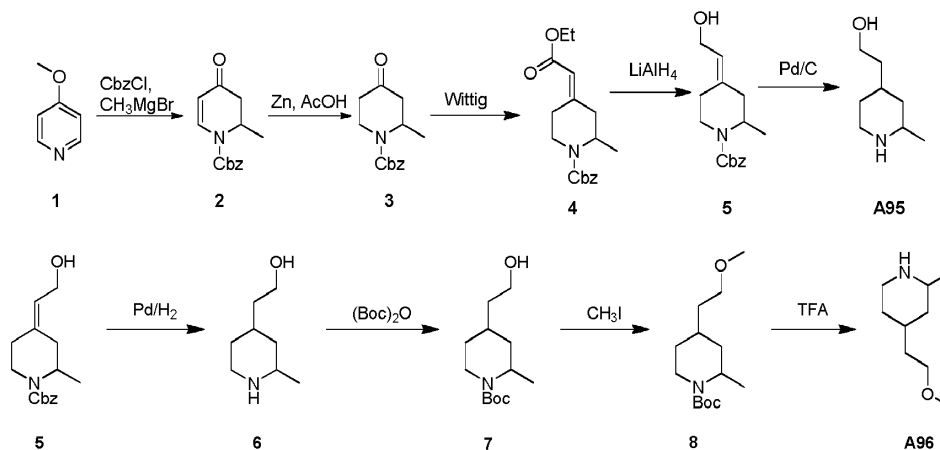
5 Se añadió una solución del Compuesto 4 (2,43 g, 10 mmol) a una suspensión de NaH (1,2 g, 30 mmol) en THF (50 ml). La mezcla formada se agitó durante 10 minutos. A continuación, se añadió CH₃I (4,2 g, 30 mmol) a la mezcla anterior. La mezcla se agitó durante la noche. La reacción se desactivó mediante agua y la mezcla formada se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc = 10:1) para dar el producto deseado (2,05 g, 80%).

1.8.6 Preparación de A94

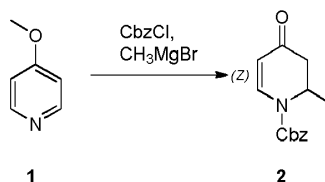


10 El Compuesto 5 (2,57 g, 10 mmol) se disolvió en DCM (20 ml), a continuación se añadió CF₃COOH (20 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se concentró a vacío para dar el A94 deseado (1,57 g, 100%).

1.9 Preparación de A95/96

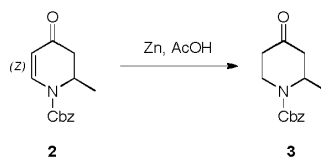


15 1.9.1 Preparación del compuesto 2



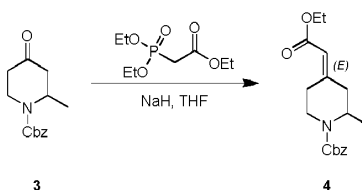
20 Se añadió CbzCl (17,6 g, 100 mmol), a 0°C, a una solución del Compuesto 1 (10,9 g, 100 mmol) en THF (100 ml). La mezcla formada se agitó durante 10 minutos. A continuación, se añadió CH₃MgBr (100 ml, 100 mmol) a la mezcla anterior. La mezcla se agitó durante la noche. La reacción se desactivó mediante agua y la mezcla formada se extrajo con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc = 4:1) para dar el producto 2 deseado (14,7 mg, 58%).

1.9.2 Preparación del compuesto 3



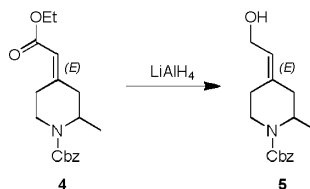
5 Se añadió una solución del compuesto 2 (4,9 g, 20 mmol) a una suspensión de Zn (6,5 g, 100 mmol) en AcOH (50 ml). La mezcla se agitó durante la noche. La reacción se filtró y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc = 5:1) para dar el producto 3 deseado (2,9 g, 62%).

1.9.3 Preparación del compuesto 4



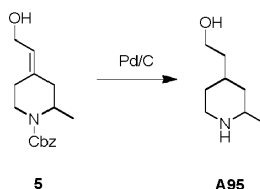
10 Se añadió NaH (960 mg, 24 mmol) a 0°C a una solución de éster etílico de ácido (dietoxi-fosforil)-acético (4,5 g, 20 mmol) en THF (50 ml). La mezcla formada se agitó durante 10 minutos. A continuación, se añadió el Compuesto 3 (4,94 g, 20 mmol) a la mezcla anterior. La mezcla se agitó durante la noche. La reacción se desactivó mediante agua y la mezcla formada se extrajo con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc = 5:1) para dar el producto 4 deseado (3,94 g, 62%).

1.9.4 Preparación del compuesto 5



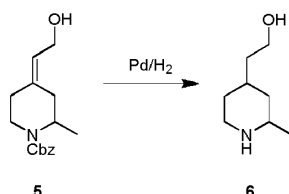
15 El Compuesto 4 (3,17 g, 10 mmol) se disolvió en THF (40 ml), a continuación se añadió LiAlH₄ (380 mg, 10 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (0,4 g), a continuación se añadió NaOH (0,4 ml, 10%), la mezcla se agitó durante 30 min, se añadió agua (1,2 ml), el sólido se filtró, el filtrado se concentró y se extrajo con EtOAc (100 ml), la capa orgánica se concentró para dar el Compuesto 5 deseado (2,47 g, rendimiento: 90%).

20 1.9.5 Preparación de A95



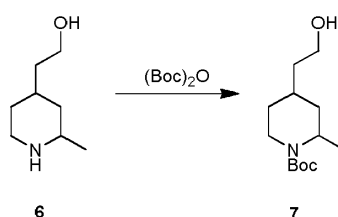
25 Se añadió Pd/C (1,0 g) a una solución del Compuesto 5 (2,75 g, 10 mmol) en CH₃OH (30 ml). La mezcla formada se hidrogenó durante la noche bajo atmósfera de H₂. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto A33 deseado (1,28 g, 90%).

1.9.6 Preparación del compuesto 6



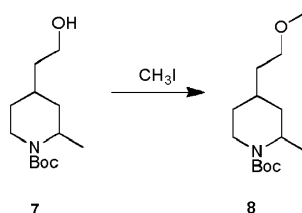
5 Se añadió Pd/C (1,0 g) a una solución del Compuesto 5 (2,31 g, 10 mmol) en CH₃OH (30 ml). La mezcla formada se hidrogenó durante la noche bajo atmósfera de H₂. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto deseado (1,28 g, 90%).

1.9.7 Preparación del compuesto 7



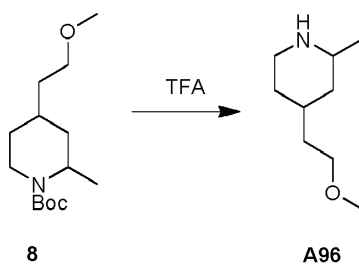
10 El Compuesto 6 (1,43 g, 10 mmol) se disolvió en MeOH (20 ml), a continuación se añadieron Boc₂O (2,16 g, 10 mmol) y TEA (1,5 g, 15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se concentró a vacío, se disolvió con EA, se lavó con 1N HCl y NaHCO₃ 1 N, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar el Compuesto 7 deseado (2,43 g, rendimiento: 100%).

1.9.8 Preparación del compuesto 8



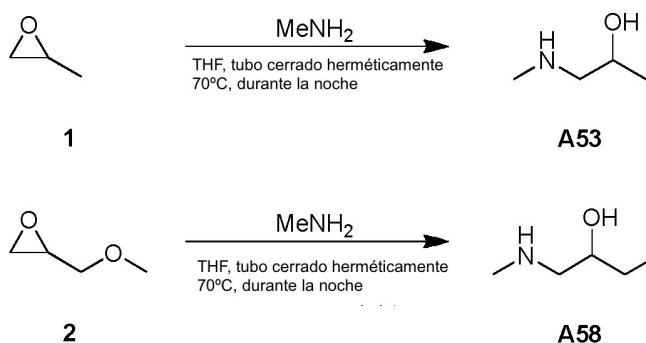
15 Se añadió una solución del Compuesto 7 (2,43 g, 10 mmol) a una suspensión de NaH (1,2 g, 30 mmol) en THF (50 ml). La mezcla formada se agitó durante 10 minutos. A continuación, se añadió CH₃I (4,2 g, 30 mmol) a la mezcla anterior. La mezcla se agitó durante la noche. La reacción se desactivó mediante agua y la mezcla formada se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EtOAc = 10:1) para dar el producto deseado (2,05 g, 80%).

1.9.9 Preparación de A96



20 El Compuesto 8 (2,57 g, 10 mmol) se disolvió en DCM (20 ml), a continuación se añadió CF₃COOH (20 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se concentró para dar el compuesto H deseado (1,57 g, 100%).

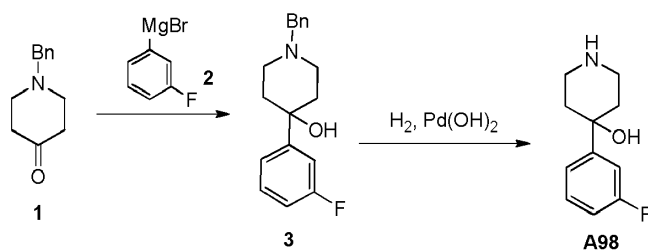
1.10 Preparación de A53/58



5 Una mezcla del compuesto 1 (1,2 g, 20 mmol) y MeNH₂ en THF se calentó hasta 70°C en un tubo cerrado herméticamente durante la noche. La mezcla se concentró a vacío. El residuo se redisolvió en tolueno y se concentró a vacío para dar el producto A53 deseado (1,8 g, 98%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 3.79 - 3.84(m, 1H), 2.42 - 2.46 (m, 2H), 3.35(s, 3H), 1.16 (d, 2H).

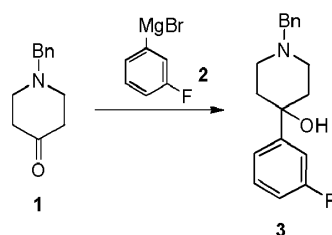
A58 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que A53.

1.11 Preparación de A98



10

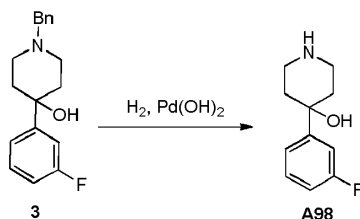
1.11.1 Preparación del compuesto 3



15

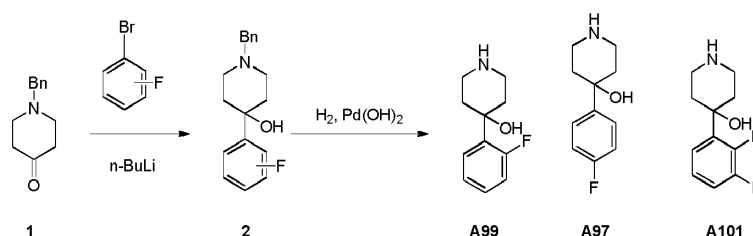
Se añadió una solución del Compuesto 1 (0,95 g, 5 mmol) en THF (20 ml) a 0°C a una solución del compuesto 2 (10 ml, 1 M, 10 mmol) en THF. La mezcla formada se agitó a ta durante 3 h. La reacción se desactivó mediante una solución de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 mlx3). La capa orgánica se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna para dar el producto deseado (1,1 g, 78%). LCMS: 286.3 [M+1].

1.11.2 Preparación de A98

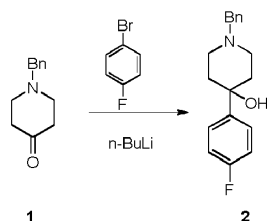


5 Se añadió Pd(OH)₂/C (100 mg) a una solución del Compuesto 3 (1,1 g, 3,8 mmol) en MeOH y la mezcla formada se agitó bajo un globo de H₂ durante la noche. El Pd se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto deseado (680 mg, 90%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 7.24 - 7.38 (m, 3H), 6.95 - 7.00 (m, 1H), 3.10 - 3.17 (m, 2H), 2.98 - 3.01 (m, 2 H), 1.99 - 2.06 (m, 2H), 1.72 - 1.79 (m, 2H).

1.12 Preparación de A97/99/101

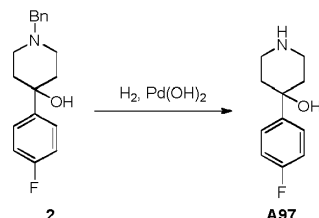


1.12.1 Preparación del compuesto 2



10 Se añadió n-BuLi (4 ml, 10 mmol, 2,5 M) a -78 bajo N₂ a una solución del 1-bromo-4-fluorobenceno (1,75 g, 10 mmol) en THF. Después de agitar durante 15 min, se añadió gota a gota a -78°C una solución del Compuesto 1 (0,95 g, 5 mmol) en THF (20 ml). La mezcla formada se agitó a ta durante 3 h. La reacción se desactivó mediante una solución de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 mlx3). La capa orgánica se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna para dar el producto deseado (0,9 g, 64%). LCMS: 286.3 [M+1].

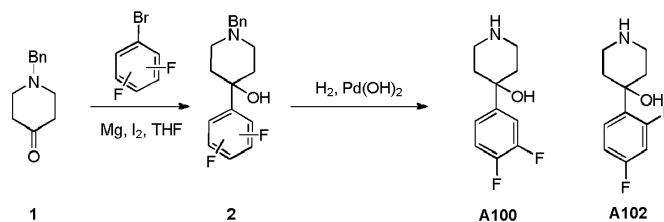
1.12.2 Preparación de A97



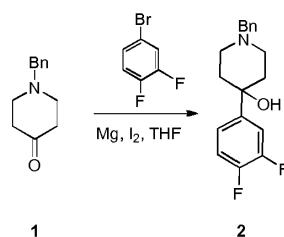
20 Se añadió Pd(OH)₂/C (100 mg) a una solución del Compuesto 2 (0,9 g, 3,1 mmol) en MeOH y la mezcla formada se agitó bajo un globo de H₂ durante la noche. El Pd se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto deseado (0,5 g, 82%). LCMS: 196.2 [M+1].

A99/101 se prepararon siguiendo el mismo procedimiento que A97.

1.13 Preparación de A100/102

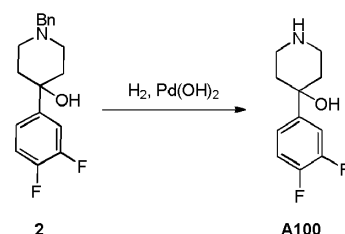


1.12.1 Preparación del compuesto 2



- 5 Se añadió I_2 (64 mg, 0,25 mmol) a una solución de 4-bromo-1,2-difluorobenceno (3,86 g, 20 mmol) en THF (50 ml), seguido por Mg (0,48 g, 20 mmol) a ta bajo N_2 . Después de agitar durante 1 h, el Mg desaparecía, se añadió gota a gota a $0^\circ C$ una solución del Compuesto 1 (1,9 g, 10 mmol) en THF (20 ml). La mezcla formada se agitó a ta durante 3 h. La reacción se desactivó mediante una solución de NH_4Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc (500 mlx3). La capa orgánica se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna para dar el producto deseado (2,8 g, 93%). LCMS: 304.1 [M+1].
- 10

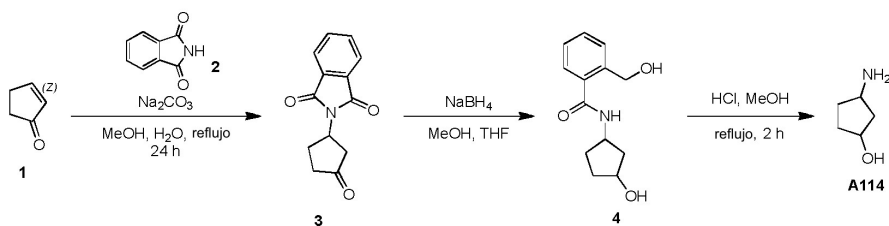
1.12.2 Preparación de A100



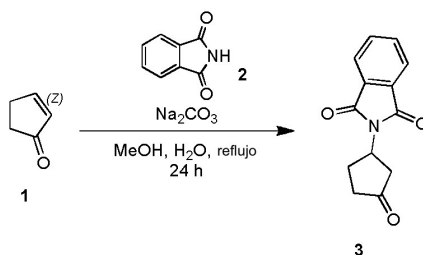
- Se añadió $Pd(OH)_2/C$ (0,5 g) a una solución del Compuesto 2 (2,8 g, 9,3 mmol) en MeOH (200 ml) y la mezcla formada se agitó bajo un globo de H_2 durante la noche. El Pd se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto deseado (1,6 g, 80%). LCMS: 214.1 [M+1].
- 15

A102 se preparó siguiendo el mismo procedimiento que A100.

1.14 Preparación de A114

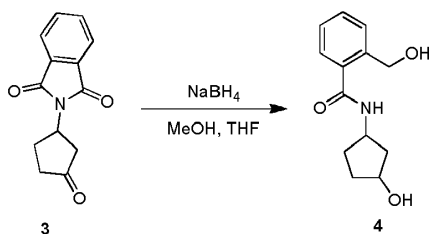


1.14.1 Preparación del compuesto 2



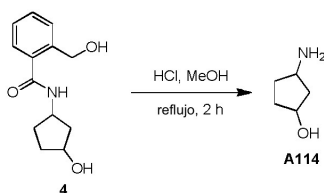
5 Se añadió un Na_2CO_3 acuoso (6 ml, 2 N, 12 mmol) a una suspensión del Compuesto 1 (6,5 g, 79 mmol) y el Compuesto 2 (10,2 g, 69 mmol) en MeOH (100 ml), y se agitó a ta durante 24 h. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con MeOH y se secó a vacío, lo que se usó en la siguiente etapa (14 g, bruto). LCMS: 230.2 [M+1].

1.14.1 Preparación del compuesto 4



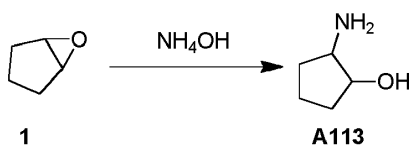
10 Se añadió NaBH_4 (3,4 g, 90 mmol) a 0°C a una mezcla del Compuesto 3 (14 g, 61 mmol) en MeOH/THF (300 ml/50 ml) y se agitó a ta durante la noche. Se añadió lentamente HCl 1 N para desactivar la reacción. La mezcla se concentró a vacío y la mezcla se extrajo con EtOAc (500 mlx3). La capa orgánica se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto 4 (8,0 g, 57%). LCMS: 236.1 [M+1].

1.14.3 Preparación de A114



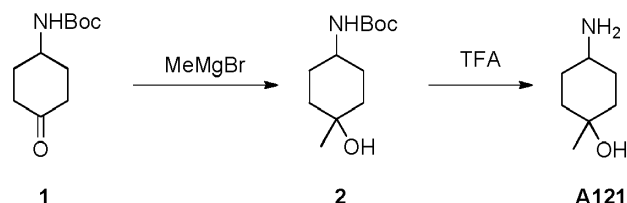
15 Se añadió HCl concentrado (10 ml) a una mezcla del compuesto 4 (8,0 g, 34 mmol) en MeOH (100 ml) y se calentó hasta reflujo durante 2 h. La mezcla se concentró a vacío. El residuo se disolvió con agua y se lavó con EA. La fase acuosa se concentró a vacío para dar el producto deseado con sal de HCl (2,8 g, 82%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 4.33 (bs, 1H), 3.66 (bs, 1H), 2.08 - 2.16 (m, 2H), 1.74 - 1.90 (m, 4 H).

1.15 Preparación de A113

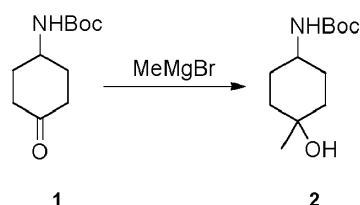


20 Una mezcla del Compuesto 1 (4,2 g, 50 mmol) y amoníaco (25%, 20 ml) en MeOH (100 ml) se lavó hasta 60°C en un tubo cerrado herméticamente durante la noche. La mezcla se concentró a vacío. El residuo se disolvió con HCl 0,5 N (20 ml) y se lavó con EA. La fase acuosa se concentró a vacío para dar el producto A44 deseado, que se usó en la siguiente etapa directamente (3,0 g, 59%).

1.16 Preparación de A121

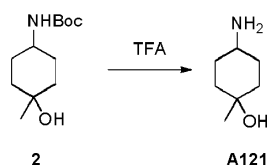


1.16.1 Preparación del compuesto 2



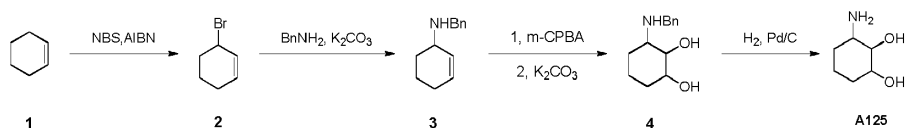
- 5 Se añadió gota a gota una solución del Compuesto 1 (1,0 g, 4,7 mmol) en THF (20 ml) a 0-4°C a MeMgBr (3 ml, 12 mmol) en THF. La mezcla formada se agitó a ta durante 3 h. La reacción se desactivó mediante una solución de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 mlx3). La capa orgánica se concentró para dar el producto 2 deseado, usado directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (0,97 g, 94%).

1.16.2 Preparación de A121

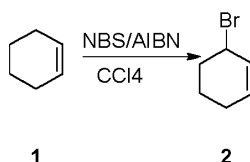


- 10 Se añadió TFA (5 ml) a una solución del Compuesto 2 (970 mg, 4,43 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla formada se agitó durante la noche a ta. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto A121 (1,3 g,) que se usó en la siguiente etapa directamente.

1.17 Preparación de A125

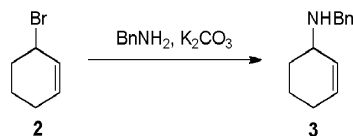


- 15
- 1.17.1 Preparación del compuesto 2



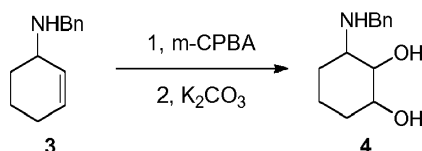
- 20 Se añadió AIBN (3,3 g, 20 mmol) a ta a una solución del Compuesto 1 (8,2 g, 0,1 mol) y NBS (21,4 g, 0,12 mol) en CCl₄ (100 ml) y se calentó hasta reflujo durante 3 h. La mezcla se lavó con Na₂SO₃, NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el producto 2 deseado (8,5 g, 53%), usado en la siguiente etapa directamente.

1.17.2 Preparación del compuesto 3



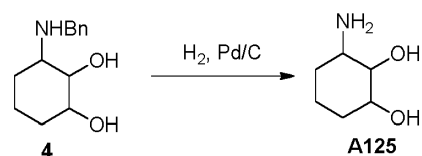
Se añadió K_2CO_3 (5,1 g, 37,2 mmol) a una solución del Compuesto 2 (4,0 g, 24,8 mmol) y fenilmetanamina (3,2 g, 29,8 mmol) en THF anhidro (60 ml) y se calentó hasta 60°C durante 5 h. Después de enfriar hasta ta, la mezcla se diluyó con EA y H_2O (80 ml). La fase acuosa se extrajo con EA (100 ml³). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró para proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 20-50% en PE) para proporcionar 3 (3,1 g, 68 de rendimiento). LCMS: 187 [M+1].

1.17.3 Preparación del compuesto 4



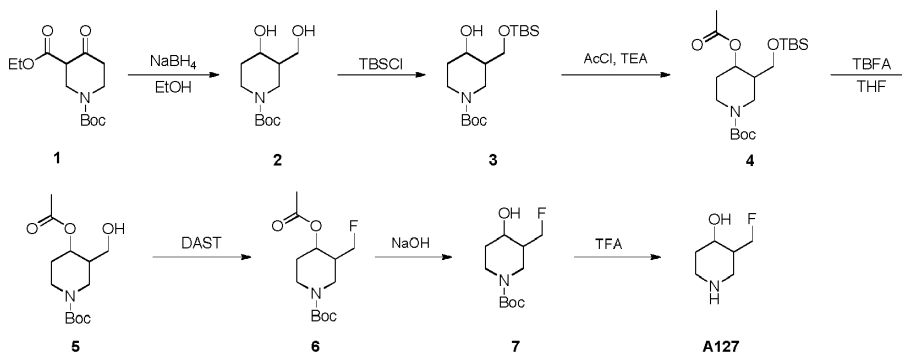
El Compuesto 3 (1,0 g, 5,3 mmol) se disolvió en DCM (20 ml), se añadió CF_3COOH (3,0 g, 26,7 mmol) y se agitó durante 30 minutos a ta. Se añadió m-CPBA (1,5 g, 8,6 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante la noche. Se añadió NaHCO_3 acuoso a la mezcla de reacción y las fases se separaron y se extrajeron con DCM (3 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el aminodiol en bruto. La purificación mediante cromatografía sobre SiO_2 (EA) daba 4 (600 mg, 51%) como un aceite incoloro. LCMS: 222 [M+1].

1.17.4 Preparación de A125

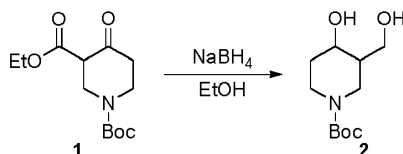


Se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (60 mg) a una solución del compuesto 5 (600 mg, 2,7 mmol) en CH_3OH (8 ml). La mezcla formada se hidrogenó durante la noche bajo atmósfera de H_2 . El catalizador se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto deseado (340 mg, 95%).

1.18 Preparación de A127

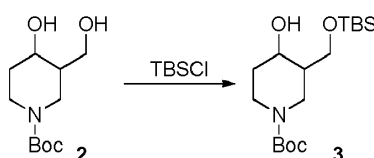


1.18.1 Preparación del compuesto 2



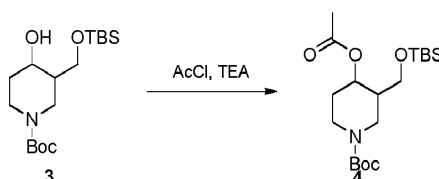
5 Se añadió NaBH_4 (9,8 g, 258 mmol) en porciones a 0°C a una solución del compuesto 1 (7,0 g, 25,8 mmol) en EtOH (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 0,5 h y a continuación se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con DCM (100 ml). La capa orgánica se secó y se concentró para dar el producto 2 (4,5 g, 75%).

1.18.3 Preparación del compuesto 3



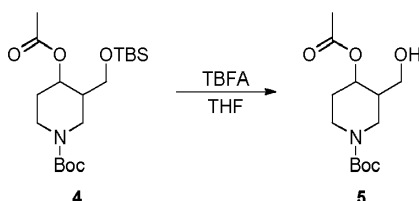
10 Se añadió gota a gota a 0°C TBSCl (1,7 g, 11,4 mmol) a una solución del Compuesto 2 (2,5 g, 10,8 mmol) e imidazol (0,9 g, 12 mmol) en DCM anhidro (30 ml). Después de la adición completa, la solución se dejó calentar hasta ta y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se disolvió con DCM, se lavó con HCl 1 N, NaHCO_3 saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el producto 3 deseado (3,3 g, 89%). LCMS: 345 [M+1].

1.18.4 Preparación del compuesto 4



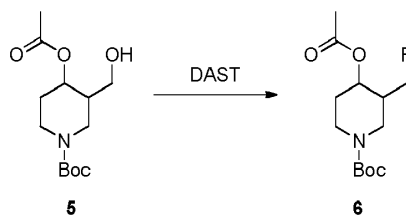
15 Se añadió gota a gota a 0°C AcCl (0,83 g, 11,6 mmol) a una solución del Compuesto 3 (3,3 g, 9,6 mmol) y TEA (1,16 g, 11,5 mmol) en THF anhidro (30 ml). Después de la adición completa, la solución se dejó calentar hasta ta y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se disolvió con DCM, se lavó con HCl 1 N, Na_2CO_3 saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el producto 4 deseado (3,5 g, 95%). LCMS: 388 [M+1]

1.18.5 Preparación del compuesto 5



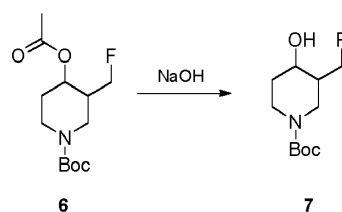
20
25 Se añadió TBAF (2,75 g, 10 mmol) a una solución del compuesto 4 (3,5 g, 9,0 mmol) en THF (40 ml). La mezcla formada se agitó a ta durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EA. La fase orgánica combinada se lavó con HCl 1 N, NaHCO_3 saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna para dar el producto 5 deseado (2,4 g, 96%).

1.18.6 Preparación del compuesto 6



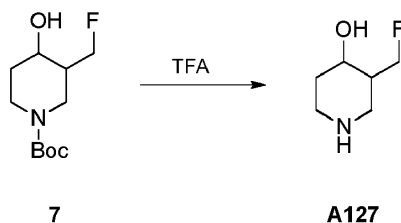
5 Se añadió gota a gota a -78°C bajo N_2 DAST (1,19 g, 7,4 mmol, 2,0 eq) a una solución del Compuesto 5 (1,0 g, 3,7 mmol) en DCM anhidro (15 ml). Después de la adición la solución se calentó hasta a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se desactivó con NaHCO_3 sat. (30 ml), se extrajo con DCM (30 ml), se combinó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el producto 6 deseado (870 mg, 87%).

1.18.7 Preparación del compuesto 7



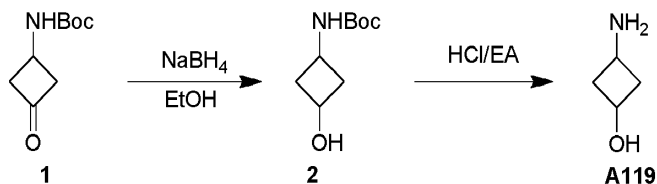
10 a una solución del Compuesto 6 (870 mg, 3.2 mmol) y NaOH (256 mg, 6,4 mmol) en MeOH/ H_2O (10 ml, v:v =4:1). La mezcla formada se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de HCl 1 N y se concentró para dar el producto en bruto (720 mg, 96%).

1.18.7 Preparación de A127



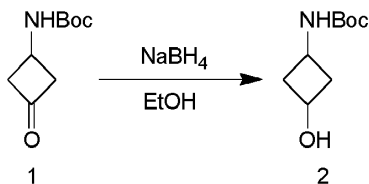
15 Se añadió TFA (5 ml) a una solución del Compuesto 7 (720 mg, 3,1 mmol) en DCM (6 ml). La mezcla formada se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto en bruto (800 mg, bruto), usado en la siguiente etapa directamente.

1.19 Preparación de A119



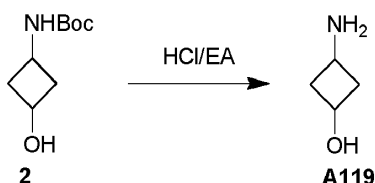
20

1.19.1 Preparación del compuesto 2



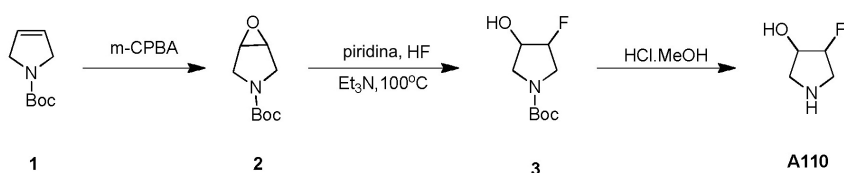
5 Se añadió NaBH_4 (1,64 g, 43,2 mmol) lentamente a 0 a una solución del compuesto 1 (4,0 g, 21,6 mmol) en etanol (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml³). La capa orgánica se secó y se concentró para dar el producto.

1.19.2 Preparación de A119

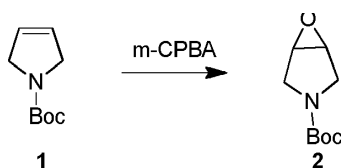


El Compuesto 2 (4 g 21,6 mmol) se disolvió en HCl/EA (25 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se retiró para dar el producto.

10 1.20 Preparación de A110

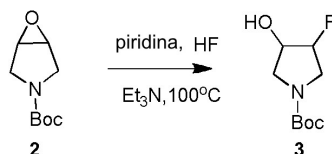


1.20.1 Preparación del compuesto 2



15 Se añadió m-CPBA (0,3 mol) a temperatura ambiente a una solución del Compuesto 1 (4,0 g, 0,024 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 12 horas. La mezcla se desactivó con Na_2SO_3 , se lavó con NaHCO_3 y se concentró para dar el compuesto 2 (4,4 g, 100%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 3.73 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

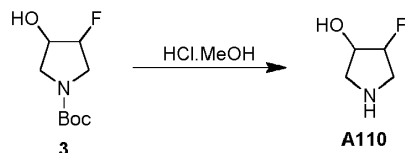
1.20.2 Preparación del compuesto 3



20 Se añadió piridina HF Py (3 ml) a 0°C a una solución del Compuesto 2 (2,0 g, 0,01 mmol) en Et_3N (20 ml) y la mezcla se calentó hasta 80°C durante 12 horas. A continuación, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se diluyó

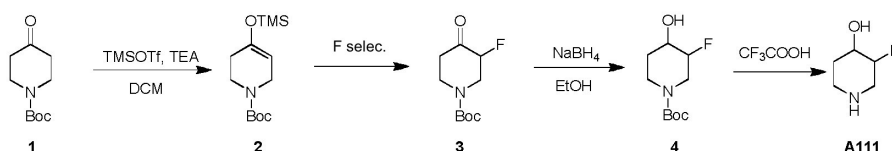
con AcOEt, se lavó con solución acuosa de NH₄Cl y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE: EA=4:1) para dar el producto deseado.

1.20.3 Preparación de A110

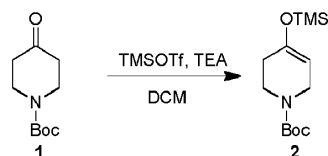


- 5 Se añadió TFA (2 ml) a 0°C a una solución del compuesto 3 (0,5 g, 0,002 mol) en DCM anhidro (2 ml). La mezcla formada se agitó durante 2 h y se concentró para dar el producto deseado que se usó para la siguiente etapa (500 mg, 100%).

1.21 Preparación de A111

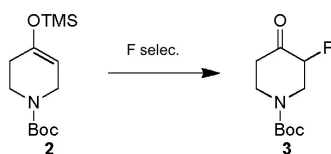


- 10 1.21.1 Preparación del compuesto 2



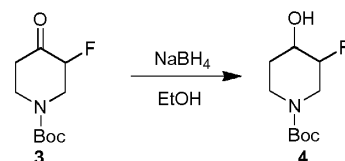
- 15 Se añadieron TMSOTf (6,6 g, 0,03 mol), Et₃N (6,0 g, 0,06 mol) a temperatura ambiente a una solución del compuesto 1 (4 g, 0,02 mol) en DCM (40 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. A continuación, la reacción de la mezcla se concentró, se purificó mediante cromatografía en columna (PE:AcOEt =10:1) para dar el compuesto 2 (4,3 g, 80%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 4.79 (s, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 2.11 (s, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.16 (s, 9H).

1.21.2 Preparación del compuesto 3



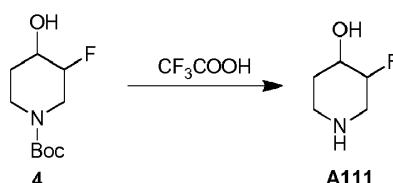
- 20 Una mezcla de Compuesto 2 (250 mg, 0,92 mmol), F de selección (360 mg, 0,92 mmol) en MeCN (20 ml) se agitó durante 4 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (PE:AcOEt = 4:1) para dar el compuesto 3 (180 mg, 90%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 4.10~4.84 (m, 1H), 3.63~3.66 (m, 1H), 3.14~3.21 (m, 1H), 2.48~2.52 (m, 1H), 2.35~2.39 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

1.21.3 Preparación del compuesto 4



5 Se añadió NaBH₄ (0,3 g, 7,8 mmol) lentamente a 0°C a una solución del Compuesto 3 (1 g, 4,6 mmol) en etanol (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 0,5 h y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se desactivó con solución acuosa de NH₄Cl y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó y se concentró para dar el producto deseado.

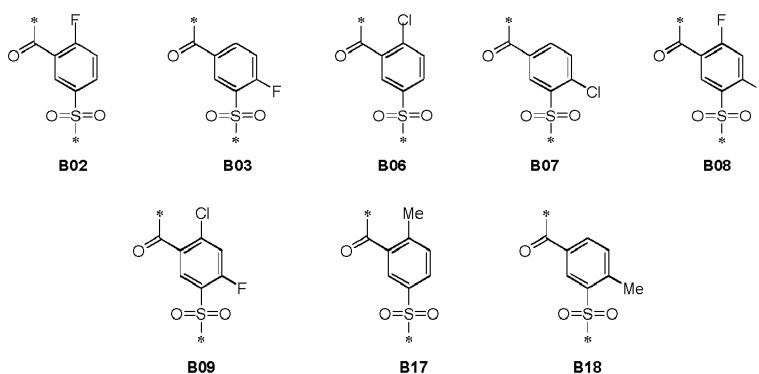
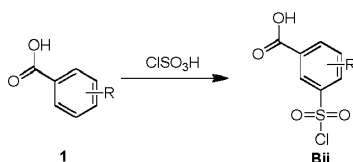
1.21.4 Preparación del compuesto A111



10 Se añadió TFA (4 ml) a 0°C a una solución del compuesto 4 (0,6 g, 2,7 mmol) en DCM anhidro (4 ml). La mezcla formada se agitó durante 2 h y se concentró para dar el producto deseado que se usó para la siguiente etapa (600 mg, 100%).

2 Preparación de productos intermedios de la Región B

2.1 Preparación de B02, 03, 06, 07, 08, 09, 17, 18

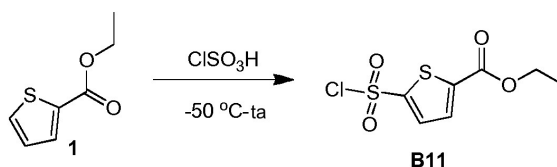


15 Se añadió en porciones ácido 2-fluorobenzoico (5 g, 35 mmol) a ácido clorosulfónico (23,8 ml, 350 mmol) enfriado hasta 0°C. Después de la adición completa, la solución amarilla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, a continuación se calentó hasta 75°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se añadió gota a gota a agua de hielo (150 ml). El precipitado blanco se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar el producto B02 deseado como un sólido blanco (3,37 g, 40,4%).

B03, 06, 07, 08, 09, 17, 18 se prepararon siguiendo el mismo procedimiento que B02.

25 B06/07/08/09 se produjeron bajo una temperatura muy superior, tal como 140-150°C, y un tiempo de reacción más prolongado, tal como 6-12 h.

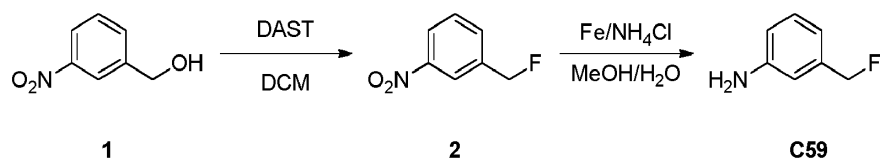
2.2 Preparación de B11



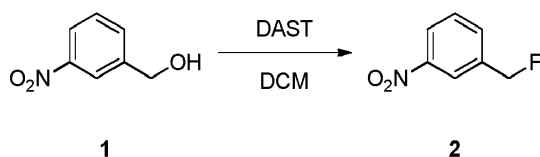
Se añadió ácido clorosulfónico (8,5 ml, 130 mmol) a una solución del compuesto 1 (5,0 g, 34 mmol) en DCM (30 ml) a -50 bajo N₂, y se agitó a ta durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en agua de hielo, se extrajo con DCM y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía para dar una mezcla del producto deseado (1,6 g, que contiene un producto secundario isómero en la posición 3, que se usó en la siguiente etapa sin separación).

3 Preparación de productos intermedios de la Región C

3.1 Preparación de C59

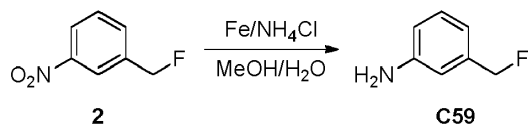


3.1.1 Preparación del compuesto 2



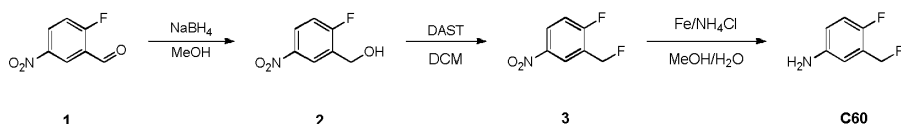
Se añadió DAST (5,5 g, 34,3 mmol) gota a gota a -78°C bajo N₂ a una solución del Compuesto 1 (5,0 g, 32,7 mmol) en DCM anhidro (50 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se deja calentar de nuevo hasta ta y se vierte en un vaso de precipitados que contienen 30 g de hielo, descomponiendo cualquier DAST sin reaccionar. La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae dos veces con porciones de 45 ml de DCM. La capa orgánica combinada se lavó con 50 ml de agua y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. La evaporación hasta sequedad bajo presión reducida da un producto en bruto que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluido con PE:EA=100: 1) para proporcionar el Compuesto 2. (3,5 g, rendimiento: 70%)

3.1.2 Preparación de C59

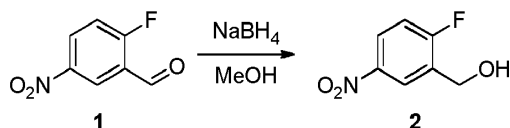


Una solución del Compuesto 2 (3,5 g, 22,6 mmol), polvo de Fe (6,3 g, 0,11 mol, 5 eq.) y NH₄Cl (5,9 g, 0,11 mol) en MeOH (40 ml) y agua (10 ml) se calentó hasta reflujo durante 3 h. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró a vacío y se extrajo con DCM. La fase orgánicas se concentró a vacío y se purificó a través de cromatografía en columna.

3.2 Preparación de C60



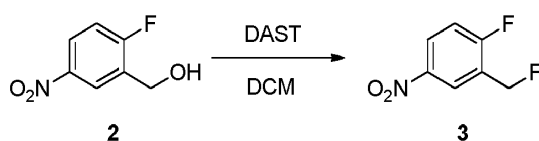
3.2.1 Preparación del compuesto 2



Se añadió NaBH₄ en porciones a 0°C a una mezcla del Compuesto 1 (9,6 g, 56,8 mmol) en MeOH (100 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a ta.

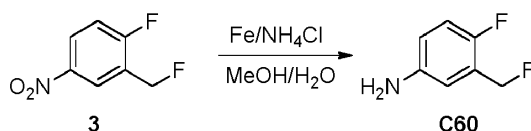
5 La mezcla de reacción se desactivó con HCl 1 N y se concentró a vacío. El residuo se extrajo con EtOAc (100 ml³). La capa orgánica se concentró para dar el producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa directamente. (9,8 g, bruto)

3.2.2 Preparación del compuesto 3



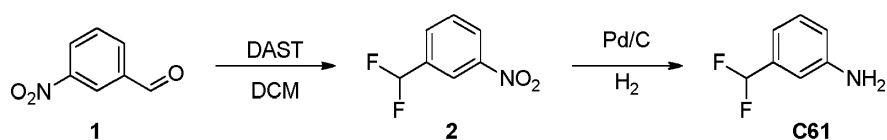
10 Se añadió DAST (11,7 g, 34,3 mmol) gota a gota a -78°C bajo N₂ a una solución del Compuesto 2 (6,2 g, 36,3 mmol) en DCM anhidro (80 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h y se vertió en un vaso de precipitados que contenía 30 g de hielo, descomponiendo cualquier DAST sin reaccionar. La mezcla se extrajo dos veces por porciones de 45 ml de DCM. La capa orgánica combinada se lavó con 50 ml de agua y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. La evaporación hasta sequedad bajo presión reducida da el producto en bruto que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluido con PE:EA= de 100:1 a 50:1) para proporcionar el Compuesto 3. (4,5 g, rendimiento: 71%)

3.2.3 Preparación de C60

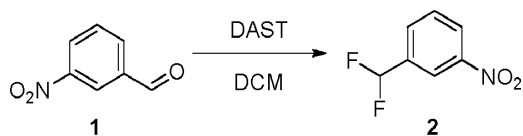


20 Una solución del Compuesto 2 (4,2 g, 24,3 mmol), polvo de Fe (7,0 g, 0,12 mol, 5 eq.) y NH₄Cl (6,8 g, 0,12 mol) en MeOH (40 ml) y agua (10 ml) se calentó hasta reflujo durante 3 horas. Se filtró, el filtrado se concentró a vacío para dar un sólido, que se usó para la siguiente etapa directamente.

3.3 Preparación de C61



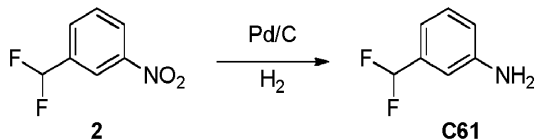
3.3.1 Preparación del compuesto 2



25 Se añadió DAST (1,3 g, 7,95 mmol) gota a gota a -78°C bajo N₂ a una solución del Compuesto 1 (0,5 g, 3,3 mmol) en DCM anhidro (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h y se vertió en un vaso de precipitados que contenía 5 g de hielo, descomponiendo cualquier DAST sin reaccionar. La mezcla se extrajo dos veces con DCM (45 ml). La capa orgánica combinada se lavó con 50 ml de agua y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. La

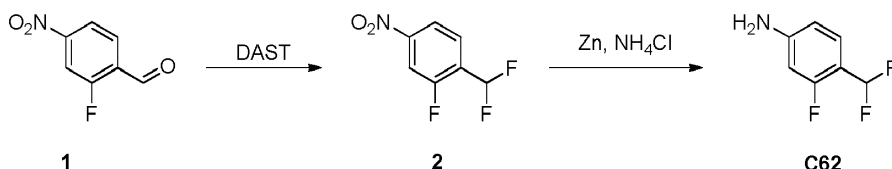
evaporación hasta sequedad bajo presión reducida da producto en bruto que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluido con PE:EA=100:1) para proporcionar el Compuesto 2 (0,45 g, rendimiento: 79%).

3.3.2 Preparación de C61

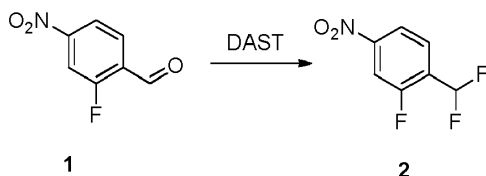


- 5 Una solución del Compuesto 2 (0,45 g, 2,9 mmol) y Pd/C (50 mg) en EtOH (5 ml) se agitó a ta bajo atmósfera de H₂ durante la noche. El Pd/C se retiró mediante filtración. El filtrado se concentró a vacío para dar el producto deseado, que se usó para la siguiente etapa directamente.

3.4 Preparación de C62

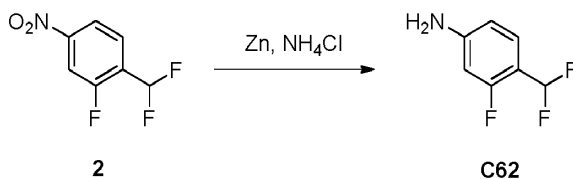


10 3.4.1 Preparación del compuesto 2



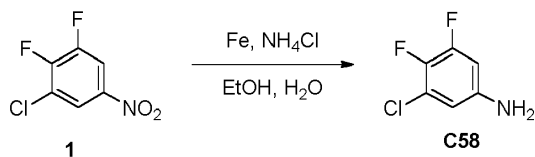
- 15 Se añadió DAST (6,3 g, 39,0 mmol) a 0°C bajo N₂ a una solución del compuesto 1 (3,0 g, 17,8 mmol) en DCM anhidro (50 ml). La mezcla formada se agitó a ta durante 2 h, se desactivó mediante solución saturada de NaHCO₃ y se diluyó con EA (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido sobre gel de sílice (PE:EA 5:1 a 3:1) para dar el compuesto 2 (3,2 g, 94,1%).

3.4.2 Preparación de C62



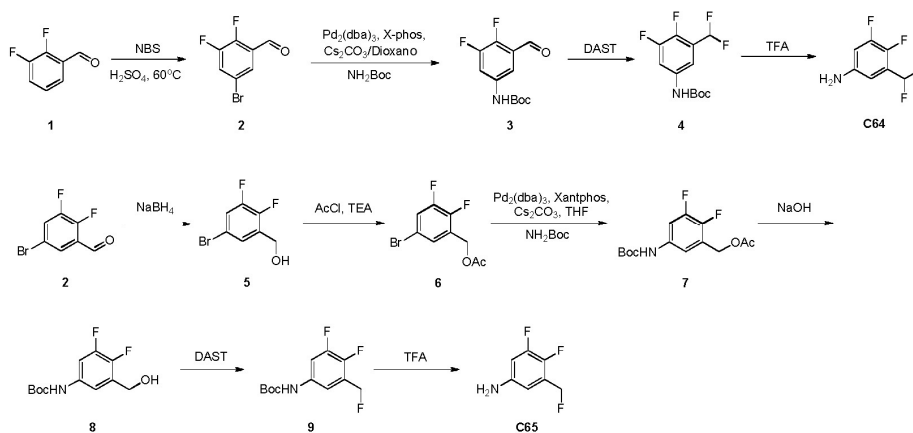
- 20 Una solución del compuesto 2 (3,2 g, 16,8 mmol), Zn ((10,9 g, 168 mmol) y NH₄Cl (9,0 g, 168 mmol) se agitó en agua (20 ml) y metanol (50 ml) a 50°C durante 4 h. La mezcla se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el producto deseado (2,6 g, 96,3%). LCMS: 162 [M+1].

3.5 Preparación de C58

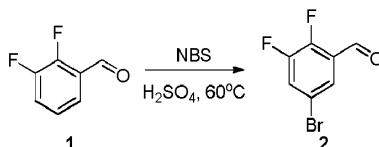


5 Una solución del Compuesto 1 (5,0 g, 25,83 mmol), polvo de Fe (14,47 g, 258,3 mmol, 10 eq.) y NH₄Cl (13,95 g, 258,3 mmol) en EtOH (80 ml) y agua (10 ml) se calentó hasta reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se secó y se concentró para dar el producto usado en la siguiente etapa directamente. LCMS: 164[M+1].

3.6 Preparación de C64/65



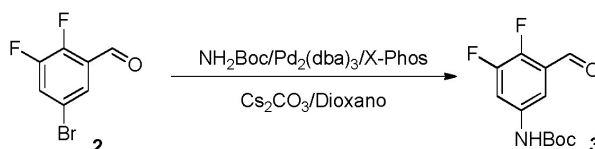
3.6.1 Preparación del compuesto 2



10 El Compuesto 1 (5,0 g, 3,5 mmol) se disolvió en H₂SO₄ concentrado (16 ml) y se calentó hasta 60°C. Se añadió N-bromosuccinimida (7,5, 4,2 mmol) en tres porciones a lo largo de un período de 30 min. Después de calentarse durante 3 h bajo N₂, la mezcla de reacción se vertió en agua de hielo. El producto se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-10% en PE) daba un líquido naranja como producto 2 con un rendimiento de 45%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.31 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.80 - 7.99 (m, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 1H).

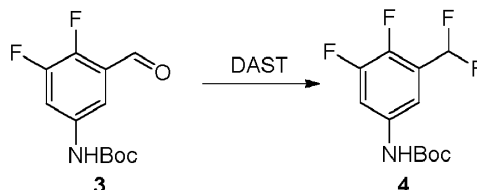
15

3.6.2 Preparación del compuesto 3



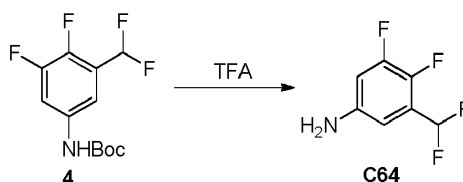
20 Una mezcla del compuesto 2 (1,0 g, 4,5 mmol), NH₂Boc (660 mg, 5,7 mmol), Cs₂CO₃ (2,05 g, 6,3 mmol), Pd₂(dba)₃ (124 mg, 0,135 mmol) y X-Phos (193 mg, 0,405 mmol) en 30 ml de dioxano se calentó hasta 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta ta, la capa acuosa se extrajo con EA tres veces. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-10% en PE) para dar 3 (300 mg, 13%). LCMS: 258 [M+1].

3.6.3 Preparación del compuesto 4



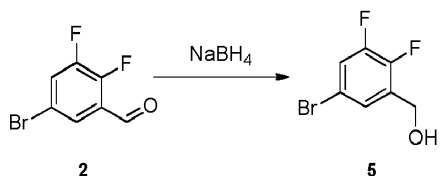
- 5 Se añadió DAST (1,25 g, 7,78 mmol, 4,0 eq) gota a gota a -78°C bajo N_2 a una solución del Compuesto 3 (500 mg, 1,95 mmol) en DCM anhidro (10 ml). Después de la adición, la solución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se desactivó con NaHCO_3 saturado (30 ml), se extrajo con DCM (10 ml \times 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para proporcionar el producto 4 deseado (380 mg, 70%). LCMS: 280.1 [M+1].

3.6.4 Preparación de C64



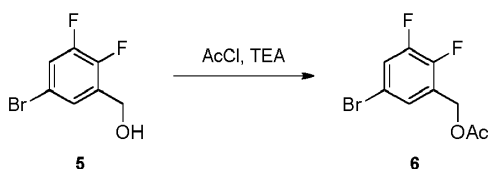
- 10 Se añadió TFA (5 ml) a una solución del Compuesto 4 (280 mg, 1,0 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla formada se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto G en bruto (145 mg, 81%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.94-6.67 (t, 1H), 5.58-6.54 (m, 2H), 3.75 (br, 2H) LCMS: 180.1 [M+1].

3.6.5 Preparación del compuesto 5



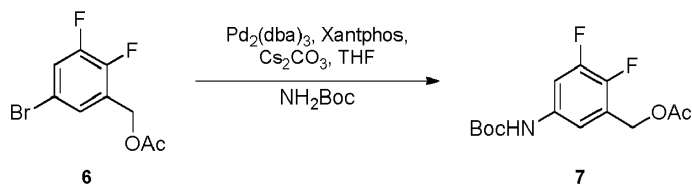
- 15 Se añadió NaBH_4 (200 mg, 5,0 mmol) lentamente a 0°C a una solución del compuesto 2 (1,0 g, 3,5 mmol) en MeOH (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 0,5 h y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se desactivó con HCl 1 N (20 ml) y se concentró a vacío. El residuo se extrajo con DCM (30 ml \times 3). La capa orgánica se secó y se concentró para dar el producto 5 (1,05 g, bruto).

3.6.6 Preparación del compuesto 6



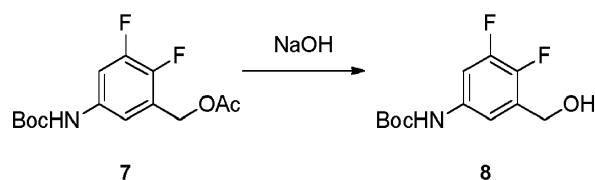
- 20 Se añadió gota a gota a 0°C AcCl (0,85 g, 10,8 mmol) a una solución del Compuesto 5 (2,0 g, 9,0 mmol) y TEA (1,36 g, 13,5 mmol) en THF anhidro (20 ml). Después de la adición, la solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se disolvió con EtOAc (100 ml), se lavó con HCl 1 N, NaOH al 5% y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para proporcionar el producto 6 deseado (2,3 g, 96%). LCMS: 265/267 [M+1].
- 25

3.3.7 Preparación del compuesto 7

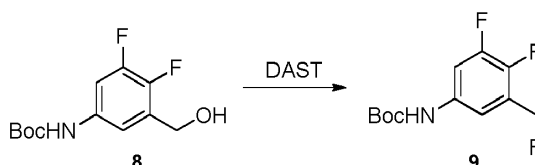


- 5 Una mezcla del Compuesto 6 (6,0 g, 22,3 mmol), NH_2Boc (3,3 g, 27,9 mmol, 1,2 eq.), Cs_2CO_3 (10,2 g, 31,2 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (613 mg, 0,7 mmol, 3%) y Xant-Phos (955 mg, 2,01 mmol, 9%) en 200 ml de dioxano se calentó hasta 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta ta, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-10% en PE) para proporcionar 7 (4,5 g, 66% de rendimiento). LCMS: 302 [M+1].

3.3.8 Preparación del compuesto 8

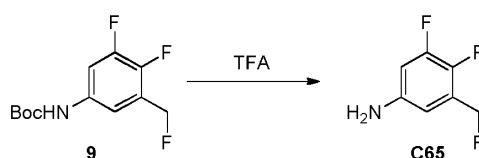


- 10 Se añadió solución acuosa de NaOH (80 mg, 2,0 mmol, 10%) a una solución del Compuesto 7 (490 mg, 1,63 mmol) en THF (50 ml) y se agitó durante la noche a ta. La mezcla de reacción se acidificó mediante solución de HCl 1 N y se concentró a vacío. El residuo se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para proporcionar el producto 8 deseado (380 mg, 90%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.33 (m, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 1.51 (s, 9H). LCMS: 260 [M+1].
- 15 3.3.9 Preparación del compuesto 9



- 20 Se añadió gota a gota a -78°C bajo N_2 DAST (473 mg, 2,94 mmol, 2,0 eq) a una solución del Compuesto 8 (380 mg, 1,47 mmol) en DCM anhidro (5 ml). Después de la adición, la solución se calentó hasta ta gradualmente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO_3 sat. (20 ml) a 0°C , se extrajo con DCM (10 ml3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el producto 9 deseado (370 mg, 96%). LCMS: 262 [M+1].

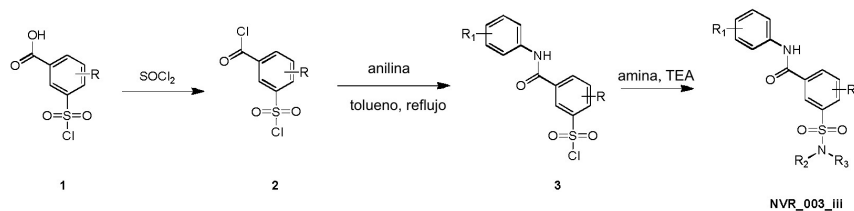
3.3.10 Preparación de C65



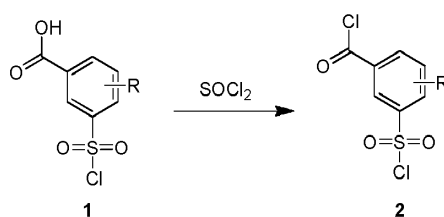
- 25 Se añadió TFA (5 ml) a una solución del Compuesto 9 (370 mg, 1,7 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla formada se agitó durante la noche a ta. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar el producto C65 en bruto (130 mg, 58%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.42-6.38 (m, 2H), 5.38 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 5.26 (d, 2 H, $J=1.2$ Hz) LCMS: 162 [M+1].

Parte II Procedimiento general para los objetivos

Procedimiento general A



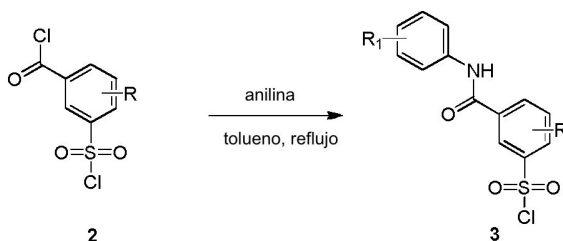
1.1 Procedimiento general para la preparación del compuesto 2



5

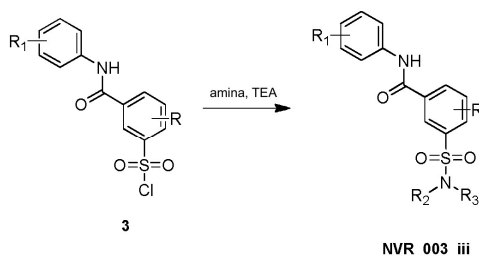
Una mezcla del Compuesto 1 (4,53 mmol) en SOCl_2 (10 ml) se calentó hasta reflujo durante la noche. La mezcla se concentró para dar el producto en bruto, que se usó para la siguiente etapa directamente.

1.2. Procedimiento general para la preparación del compuesto 3



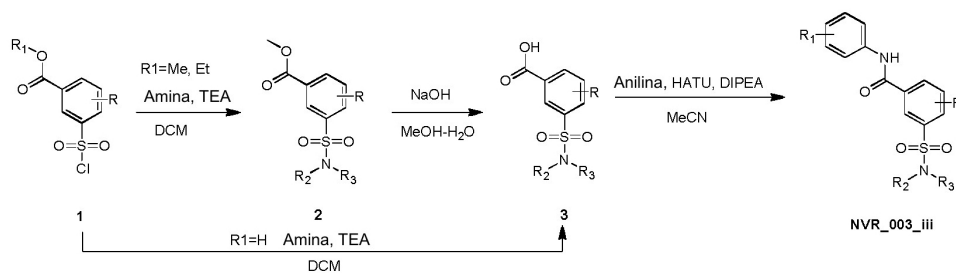
10 Se añadió anilina (4,52 mmol) a una solución a ebullición del Compuesto 2 (1,08 g, 4,52 mmol) en tolueno (10 ml) y se sometió a reflujo durante 2 h. La mezcla se concentró a vacío para dar un sólido, que se usó para la siguiente etapa directamente.

1.3 Procedimiento general para la preparación de iii

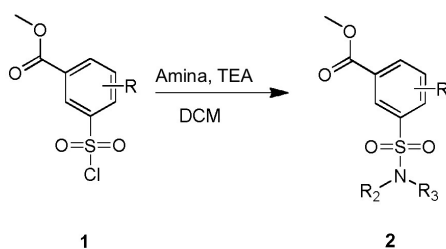


15 Se añadieron amina (0,3 mmol) y Et_3N (30 mg, 0,33 mmol) a una solución del Compuesto 3 (0,3 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml) y se lavó con agua. La fase orgánica se concentró a vacío para dar el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado.

Procedimiento general B

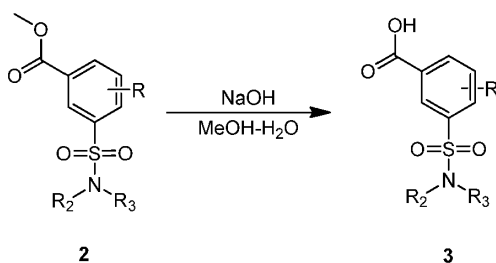


1.1 Procedimiento general para la preparación del compuesto 2



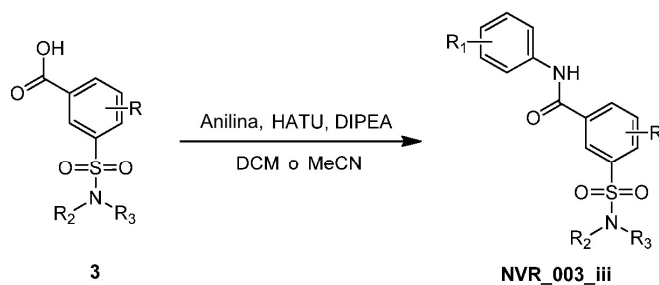
- 5 Se añadieron amina (10 mmol) y TEA (11 mmol) a una solución del Compuesto 1 (10 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) y se agitó a ta durante la noche. La mezcla se lavó con HCl 1 N y NaHCO_3 saturado y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía para dar el producto deseado.

1.2 Procedimiento general para la preparación del compuesto 3



- 10 Se añadió una solución acuosa de NaOH (7 mmol, 1 N) a una solución del Compuesto 2 (5 mmol) en MeOH (40 ml) y se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se acidificó mediante solución de HCl 1 N hasta pH 6 y se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se concentró a vacío para dar el producto.

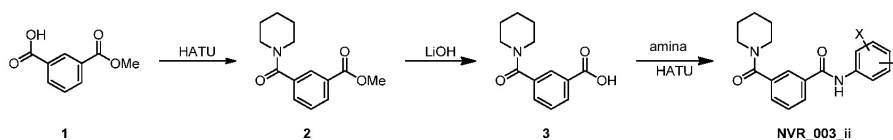
1.3 Procedimiento general para la preparación de iii



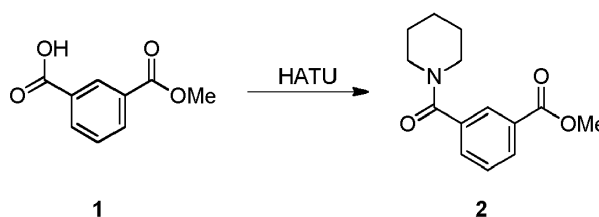
- 15 Se añadió HATU (1,1 mmol) a una solución del Compuesto 3 (1 mmol) y anilina (1 mmol) en DCM (10 ml) seguido por DIPEA (1,5 mmol). La mezcla formada se agitó a ta durante la noche. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml) y

se lavó con agua. La capa orgánica se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado.

Procedimiento general C (fuera del alcance de la invención)



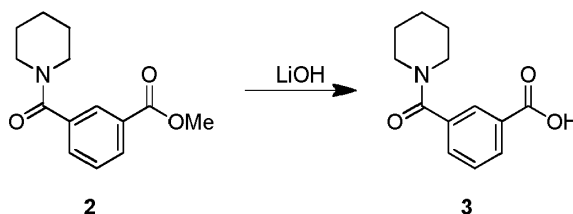
5 1.1 Procedimiento general para la preparación del compuesto 2



Se añadió HATU (3,8 g, 10 mmol) a una solución del Compuesto 1 (1,80 g, 10 mmol) y piperidina (2,1 g, 25 mmol) en DCM (50 ml). La mezcla formada se agitó durante la noche. La mezcla se lavó con HCl 1 N, NaOH (5%) y salmuera, y se concentró a vacío para dar el producto deseado (2,1 g, 85%). LCMS: 248 [M+1].

10

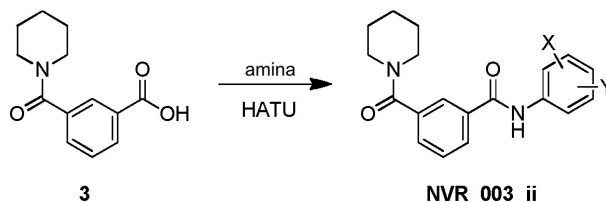
1.2 Procedimiento general para la preparación del compuesto 3



Se añadió LiOH H₂O (0,6 g, 15 mmol) a una solución del Compuesto metílico 2 (2,1 g, 8,5 mmol) en CH₃OH (40 ml) y H₂O (10 ml). La mezcla formada se agitó durante la noche. La mezcla resultante se acidificó mediante HCl 1 N y se concentró a vacío. El residuo se extrajo DCM. La fase orgánica combinada se concentró a vacío para dar el producto en bruto, que se usó para la siguiente etapa directamente (1,7 g, 86%). LCMS: 234 [M+1].

15

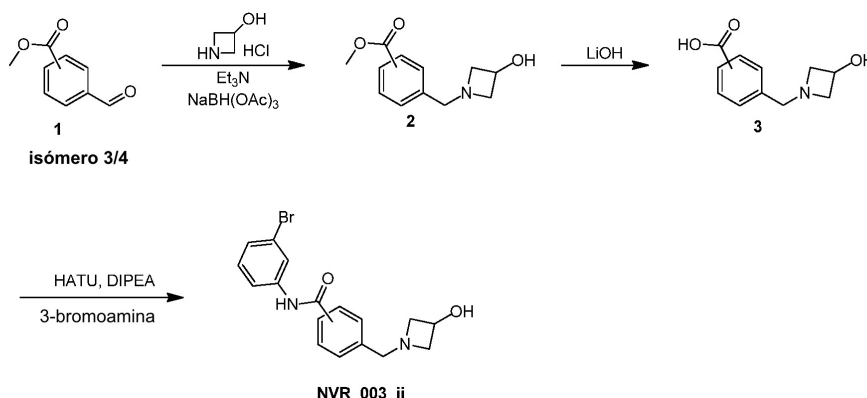
1.3 Procedimiento general para la preparación de iii



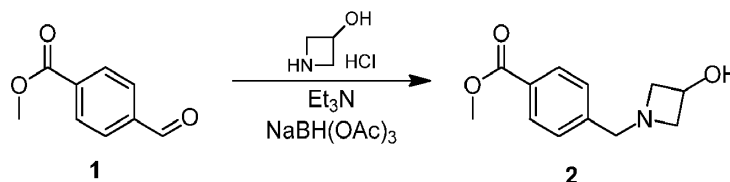
Se añadió HATU (0,33 mmol) a una solución del Compuesto 3 (0,3 mmol), amina (0,3 mmol) y Et₃N (30 mg, 0,33 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (20 ml) y se lavó con agua. La fase orgánica se concentró a vacío para dar el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado.

20

Procedimiento general D (fuera del alcance de la invención)

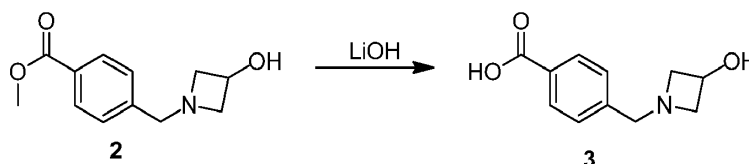


1.1 Procedimiento general para la preparación del compuesto 2



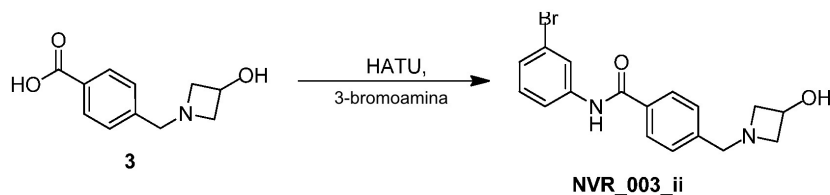
- 5 Se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (580 mg, 2,74 mmol) a una solución de 4-formilbenzoato de metilo (150 mg, 0,914 mmol), hidrocloreto de azetidín-3-ol (120 mg, 1,10 mmol) y Et_3N (111 mg, 1,10 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml). La mezcla formada se agitó a ta durante la noche. La reacción se desactivó mediante solución de NaHCO_3 y la mezcla formada se extrajo con CH_2Cl_2 (10 ml x 3). La capa orgánica se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante TLC preparativa para dar el producto deseado (150 mg, 74%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 7.97(d, 2H), 7.34(d, 2H), 3.89(s, 3H), 3.68(s, 2H), 3.63(m, 2H), 3.04(m, 2H).
- 10

1.2 Procedimiento general para la preparación del compuesto 3



- 15 Se añadió $\text{LiOH H}_2\text{O}$ (57 mg, 1,36 mmol) a una solución de 4-((3-hidroxiazetidín-1-il)metil)benzoato de metilo (150 mg, 0,68 mmol) en CH_3OH (3 ml) y H_2O (1 ml). La mezcla formada se agitó durante la noche. La mezcla resultante se acidificó mediante HCl 1 N y se concentró a vacío. El residuo se extrajo DCM. La fase orgánica combinadas se concentró a vacío para dar el producto en bruto, que se usó para la siguiente etapa directamente (150 mg, bruto).

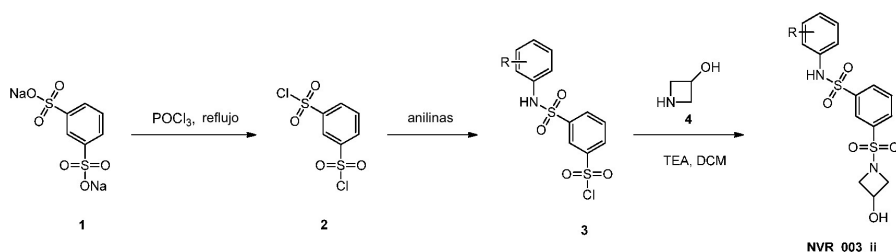
1.3 Procedimiento general para la preparación de iii



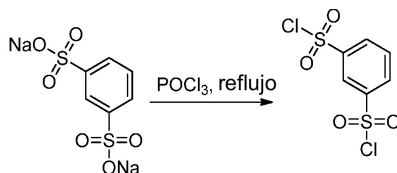
- 20 Se añadieron HATU (413 mg, 1,09 mmol) y DIEA (187 mg, 1,45 mmol) a ta a una solución de ácido ((3-hidroxiazetidín-1-il)metil)benzoico (150 mg, 0,723 mmol) y 3-bromoamina (187 mg, 1,09 mmol) en DMF (3 ml). La mezcla formada se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml) y se lavó con agua (5 ml x 2). La capa orgánica se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para dar el

producto deseado (15 mg, 6%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 11.03(br, 1H), 10.49(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.75(m, 1H), 7.67(d, 2H), 7.29(m, 2H), 4.45(m, 3H), 4.16(m, 2H), 3.87(m, 2H). LCMS: 361/363 [$\text{M}+1/\text{M}+2$].

Procedimiento general E (fuera del alcance de la invención)

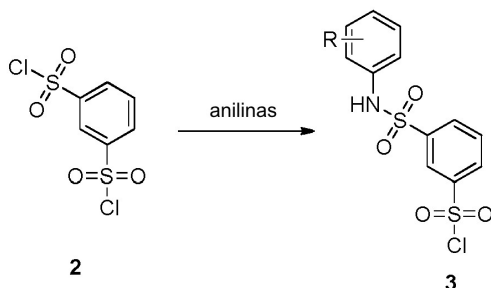


5 1.1 Procedimiento general para la preparación del compuesto 2



El Compuesto 1 (1,0 g, 3,54 mmol) se disolvió en 10 g (65,22 mmol) de POCl_3 , a continuación la mezcla se calentó hasta 100°C y se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se preparó para la siguiente etapa.

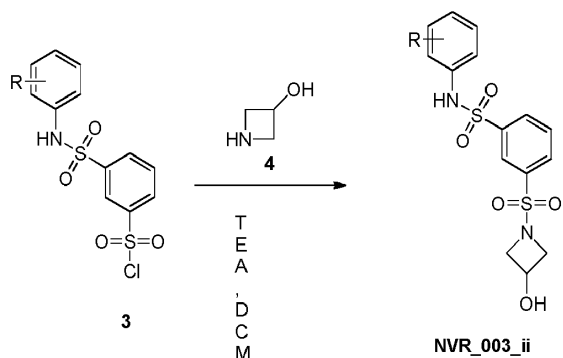
10 1.2 Procedimiento general para la preparación del compuesto 3



Se añadieron anilina (0,55 mmol) y Et_3N (51 mg, 050 mmol) a una solución del compuesto 2 (138 mg, 050 mmol) en 5 ml de DCM. La mezcla se agitó a ta durante la noche. Se añadió agua a la mezcla y se extrajo con DCM, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se preparó para la siguiente etapa.

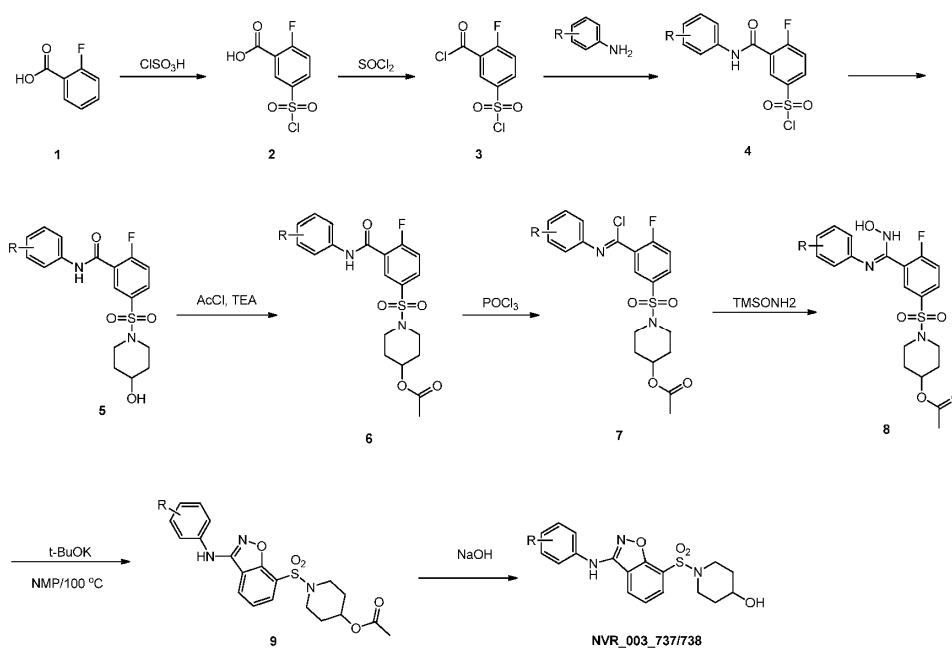
15

1.3 Procedimiento general para la preparación de iii

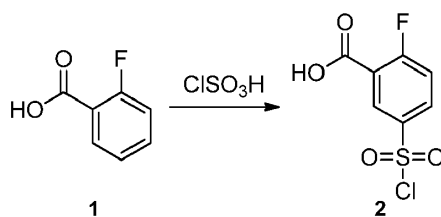


5 Se añadieron amina (0,3 mmol) y Et₃N (30 mg, 0,33 mmol) a una solución del Compuesto 3 (0,3 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (20 ml) y se lavó con agua. La fase orgánica se concentró a vacío para dar el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado.

Procedimiento general F (fuera del alcance de la invención)



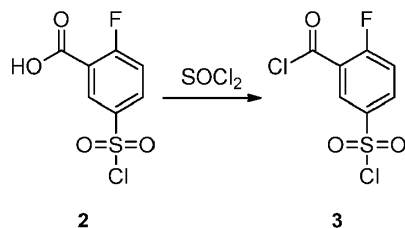
1.1 Preparación del compuesto 2



10

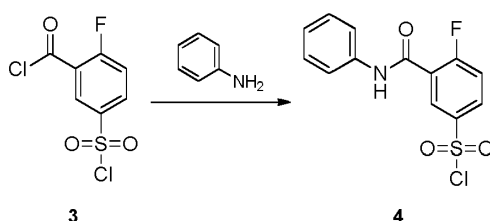
15 Se añadió en porciones el Compuesto 1 (10,2 g, 73 mmol) a ácido clorosulfónico (65 g, 0,56 mol) enfriado hasta 0°C. Después de la adición completa, la solución amarilla se calentó hasta temperatura ambiente y a continuación se calentó hasta 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se añadió gota a gota a hielo (0,5 l). El precipitado blanco se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (13,7 g, 80%).

1.2 Preparación del compuesto 3



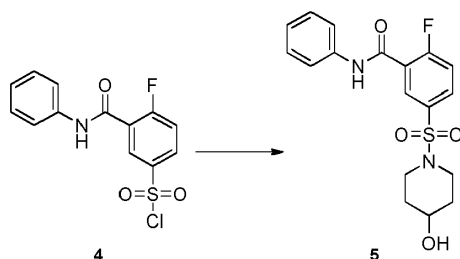
Una mezcla del Compuesto 2 (13,7 g, 57,6 mmol) en SOCl_2 (60 ml) se calentó hasta reflujo durante la noche. La mezcla se concentró para dar el producto en bruto, que se usó para la siguiente etapa directamente.

5 1.3 Preparación del compuesto 4



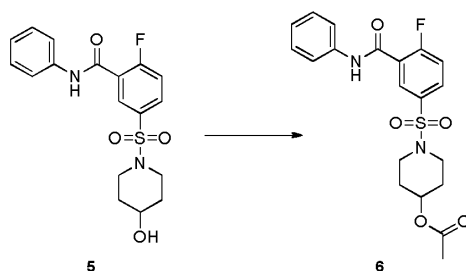
Se añadió una solución de anilina (2,0 mg, 21 mmol) a una solución en ebullición del compuesto 3 (5,5 g, 21 mmol) en tolueno anhidro (50 ml). La mezcla formada se agitó durante otros 30 minutos. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (50 ml). La mezcla se lavó con agua de hielo (20 ml). La capa orgánica se concentró para dar el producto deseado, que se usó para la siguiente etapa directamente (7,0 g, 67%).

1.4 Preparación del compuesto 5



Se añadieron piperidin-4-ol (2,2 g, 22 mmol) y Et_3N (3 ml) a una solución del Compuesto 4 (7,0 g, 22 mmol) en CH_2Cl_2 seco (80 ml). La mezcla formada se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante gel cromatográfico de sílice para dar el producto deseado (4,5 g, 53%).

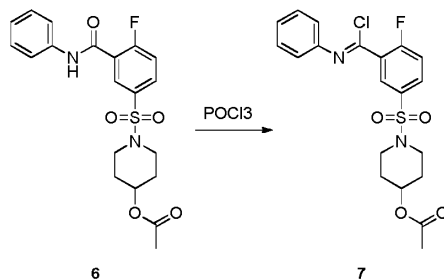
1.5 Preparación del compuesto 6



Se añadió Et_3N (2,5 ml), seguido por CH_3COCl (1,2 g, 12,1 mmol) a 0°C a una solución del Compuesto 5 (4,5 g, 12,1 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml). La mezcla formada se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con solución acuosa de Na_2CO_3 y la capa acuosa se acidificó mediante HCl 1 N. La mezcla formada se extrajo con

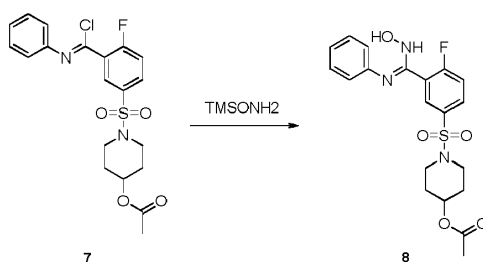
CH_2Cl_2 (100 ml 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar producto en bruto que se purificó mediante gel cromatográfico de sílice para dar el producto deseado (3,0 g, 60%).

1.6 Preparación del compuesto 7



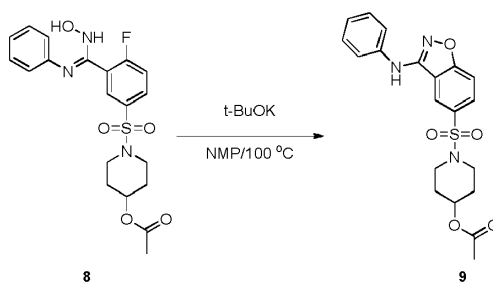
- 5 Una solución del Compuesto 6 (310 mg, 0,73 mmol) en POCl_3 (3,5 ml) se calentó hasta 80°C durante 3 horas. La capa orgánica se concentró para dar el producto deseado, que se usó para la siguiente etapa directamente (340 mg, bruto)

1.7 Preparación del compuesto 8



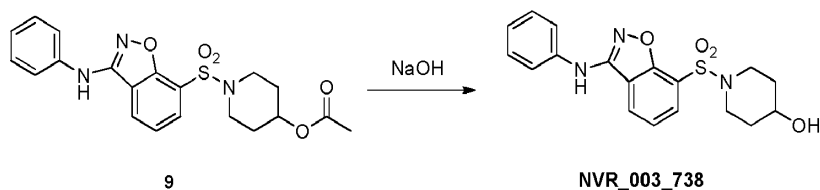
- 10 Se añadió O-(trimetilsilil)hidroxilamina (94 mg, 0,9 mmol) gota a gota a 0°C a una solución del Compuesto 7 (340 mg, 0,73 mmol) en THF anhidro (5 ml). La mezcla formada se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con solución de HCl 1 N y la capa acuosa se acidificó mediante Na_2CO_3 acuoso. La mezcla formada se extrajo con CH_2Cl_2 (10 ml 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar un producto en bruto. (360 mg, bruto)

15 1.8 Preparación del compuesto 9



- 20 Se añadió t-BuOK (80 mg, 0,71 mmol) a una solución del Compuesto 8 (360 mg) en NMP (3 ml) y la mezcla se calentó hasta 80°C durante 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua. La fase orgánica se concentró a vacío para dar el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado. (50 mg, rendimiento: 20%)

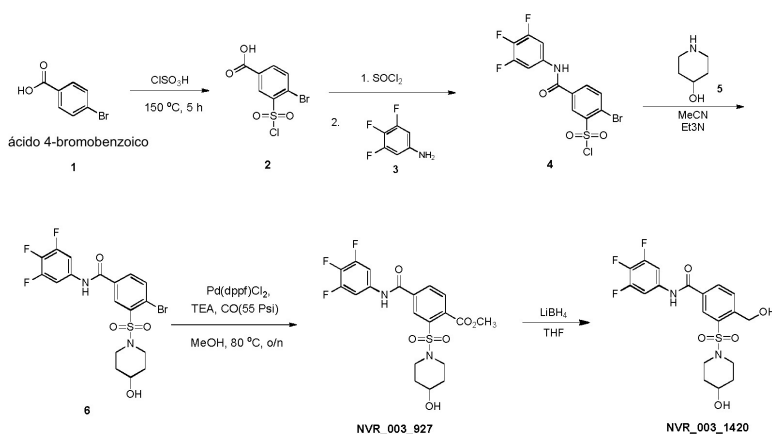
1.9 Preparación de 738



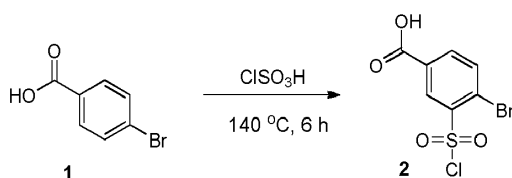
Una solución del Compuesto 9 (50 mg, 0,12 mmol), NaOH (10 mg, 0,24 mml), en 1 ml de MeOH y 1 ml de agua se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se retiró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 20 mg de 738 (20 mg, 40%). LCMS: 374 [M+1].

737 se preparó siguiendo el procedimiento similar con 738.

Procedimiento general G



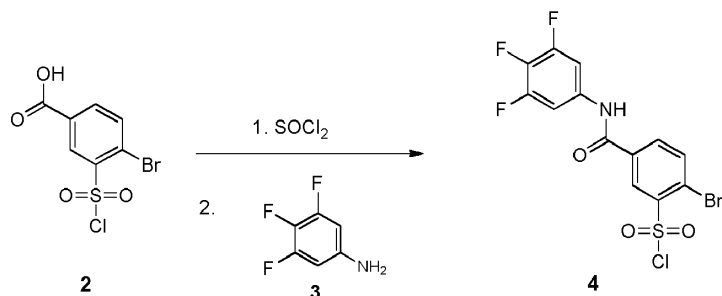
10 1.1 Preparación del compuesto 2



Se añadió en porciones el Compuesto 1 (5,0 g, 25 mmol) a ácido clorosulfónico (82,4 g, 0,71 mol) enfriado hasta 0°C. Después de la adición completa, la solución amarilla se calentó hasta temperatura ambiente, a continuación se calentó hasta 150°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se añadió gota a gota (60 g). El precipitado blanco se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (6,0 g, 80%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 8.89(d, J = 2.0 Hz 1H), 8.25(dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 8.02(d, J = 8.4 Hz, 1H).

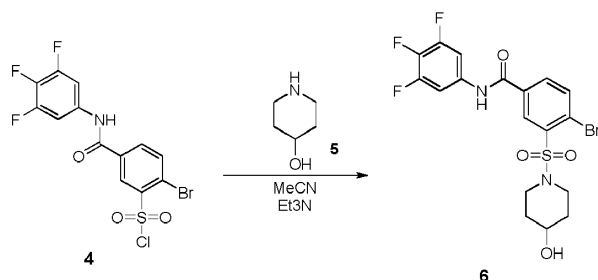
1.2 Preparación del compuesto 3



Una mezcla del Compuesto 2 (6,0 g, 20,1 mmol) en SOCl_2 (60 ml) se calentó hasta reflujo durante 3 h. La mezcla se concentró para dar el producto en bruto, que se usó para la siguiente etapa directamente. Se añadió 3,4,5-trifluoroanilina (2,9 g, 20,1 mmol) a una solución a ebullición del compuesto 3 (6,4 g, 20,1 mmol) en tolueno anhidro (60 ml). La mezcla formada se calentó hasta 100°C durante 6 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y a continuación se concentró para dar el producto deseado, que se usó para la siguiente etapa directamente (7,5 g, 87%).

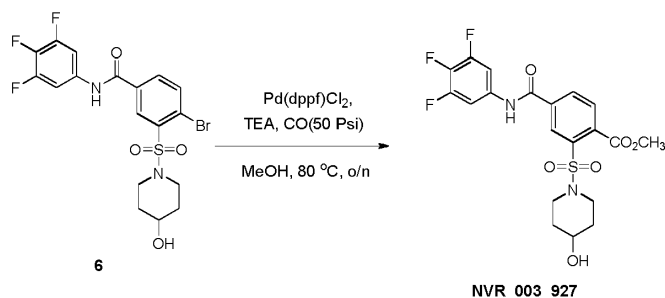
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ ppm: 10.78(s, 1H), 8.45(d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.75(m, 4H).

1.3 Preparación del compuesto 6



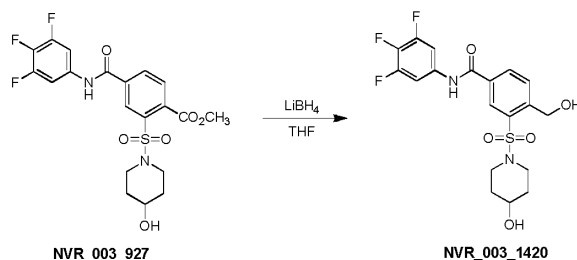
Se añadieron piperidin-4-ol (0,47 g, 4,7 mmol) y Et_3N (1,4 ml) a una solución del Compuesto 4 (2,0 g, 4,7 mmol) en MeCN (20 ml). La mezcla formada se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con EA (150 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante gel cromatográfico de sílice para dar el producto deseado (1,7 g, 74%).

1.4 Preparación de 927



Se añadieron Et_3N (165 mg, 1,62 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (33 mg, 0,04 mmol) bajo N_2 a una solución del Compuesto 6 (200 mg, 0,41 mmol) en MeOH (10 ml). La mezcla formada se agitó a 80°C bajo CO de 3,45 bar (50 psi) de presión durante 12 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró. La filtración se concentró y se purificó mediante gel cromatográfico de sílice para dar el producto deseado (150 mg, 79%). LCMS: 473.1 [M+1]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ ppm: 10.86(s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.72(t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.73(d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.61(m, 1H), 3.35(m, 2H), 2.95(m, 2H), 1.75(m, 2H), 1.38(m, 2H).

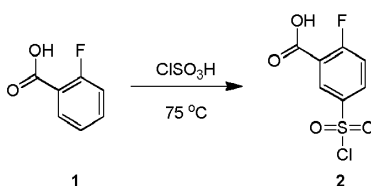
1.5 Preparación de 1420



5 Se añadió LiBH_4 (38 mg, 1,72 mmol) bajo N_2 a 0°C a una solución del Compuesto 927 (200 mg, 0,42 mmol) en THF (10 ml), la mezcla formada se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EA (100 ml) y se lavó con salmuera (50 ml 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó mediante gel cromatográfico de sílice para dar el producto deseado (45 mg, 24%). LCMS: 445.1 [M+1]. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm: 8.42(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21(dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 8.06(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 5.06(s, 2H), 3.76(m, 1H), 3.53(m, 2H), 3.05(m, 2H), 1.90(m, 2H) 1.59(m, 2H).

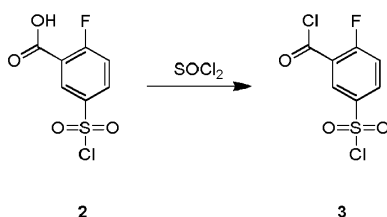
Procedimiento experimental específico para la preparación de 777

10 1.1 Preparación del compuesto 2



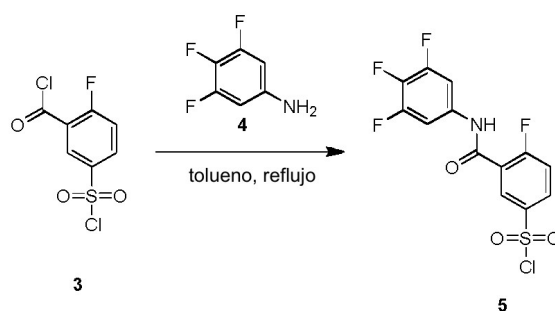
15 Se añadió en porciones ácido 2-fluorobenzoico (5 g, 35 mmol) a 0°C a ácido clorosulfónico (23,8 ml, 350 mmol). Después de la adición, la solución amarilla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y a continuación se calentó a 75°C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se vertió en agua de hielo (150 ml). El precipitado blanco se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar el producto deseado (3,37 g, 40,4%).

1.2 Preparación del compuesto 3



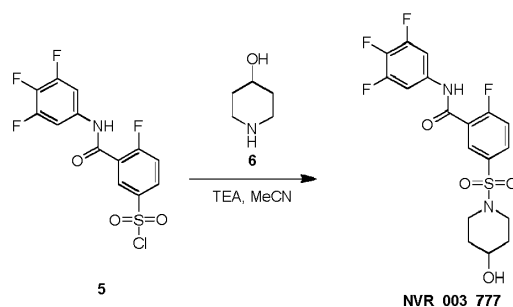
20 Una mezcla del Compuesto 2 (238 mg, 1 mmol) en SOCl_2 (10 ml) se calentó a reflujo durante 12 h. La mezcla se concentró para dar el producto en bruto, que se usó para la siguiente etapa directamente.

1.3 Preparación del compuesto 5



Se añadió el Compuesto 4 (147 mg, 1 mmol) a una solución del Compuesto 3 (260 mg, 1 mmol) en tolueno a reflujo (10 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante 2 h y a continuación se concentró a vacío para dar un sólido, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación.

1.4 Preparación de 777

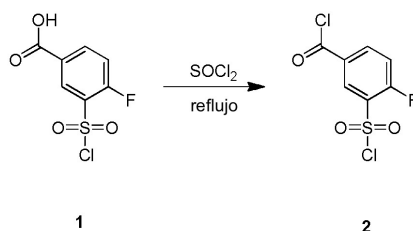


Se añadió Et₃N (150 mg, 1,5 mmol) a temperatura ambiente a una solución del Compuesto 5 en bruto (370 mg, 1 mmol) y el Compuesto 6 (101 mg, 1 mmol) en MeCN (15 ml). Después de la adición, la mezcla resultante se agitó durante 2 h, tiempo en el cual la LCMS indicaba la finalización de la reacción. La solución se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto 777 deseado (251 mg, 61%).

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.11-8.14 (m, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 7.51-7.59 (m, 3H), 3.66-3.71 (m, 1H), 3.36-3.42 (m, 2H), 2.85-2.91 (m, 2H), 1.89-1.94 (m, 2H), 1.15-1.64 (m, 2H). LCMS: 433 [M+1].

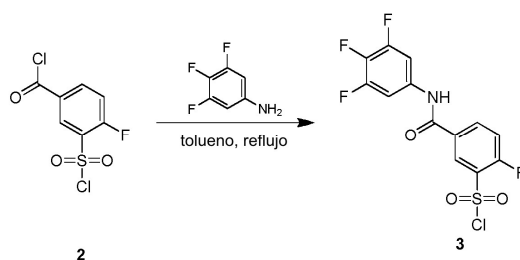
15 Procedimiento experimental específico para la preparación del compuesto 890

1.1 Procedimiento para la preparación del compuesto 2



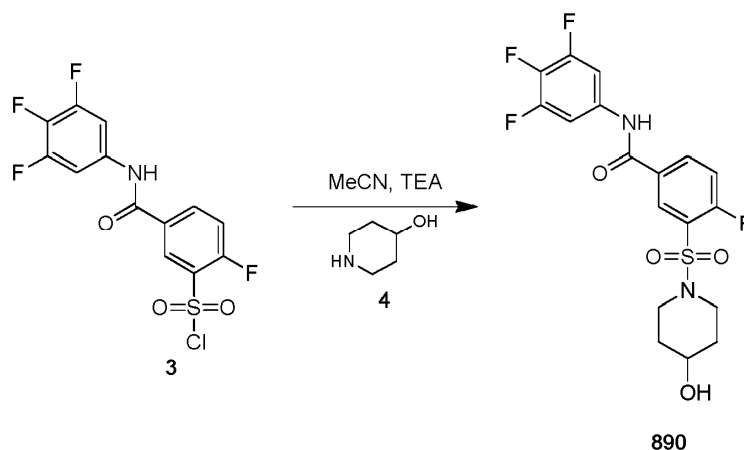
Una mezcla del Compuesto 1 (10,0 g, 42,0 mmol) en SOCl₂ (60 ml) se calentó hasta reflujo durante la noche. La mezcla se concentró a vacío. El residuo se disolvió con tolueno (30 ml) y se concentró a vacío para dar el producto en bruto, que se usó para la siguiente etapa directamente.

1.2 Procedimiento para la preparación del compuesto 3



Se añadió una suspensión de anilina (6,17 g, 42 mmol) en tolueno (40 ml) lentamente a una solución a ebullición de Compuesto 2 en bruto (42 mmol) en tolueno (100 ml) y se sometió a refluxo durante 2 h. La mezcla se concentró a vacío para dar un sólido, que se usó para la siguiente etapa directamente.

1.3 Procedimiento para la preparación de 890

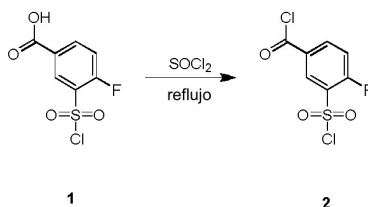


Se añadió la amina 4 (4.3 g, 42 mmol) y Et₃N (6,18 g, 61,2 mmol) a una solución del Compuesto 3 (42 mmol) en MeCN (250 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. La solución se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el producto deseado como un sólido blanco (15,7 g, 86,5%).

H-NMR (Metanol-d₄ 400MHz): 8.41-8.39 (dd, J=6.5, 2.4 Hz, 1H), 8.26-8.23 (m, 1H), 7.61-7.50 (m, 3H), 3.74-3.72 (m, 1H), 3.56-3.52 (m, 2H), 3.06-3.01 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.59-1.56 (m, 2H).
LCMS: 433.0 [M+1].

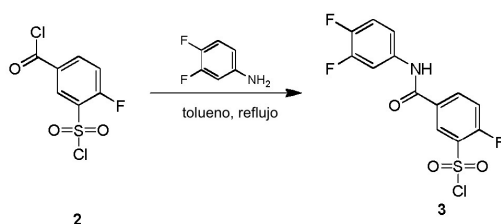
15 Procedimiento experimental específico para la preparación de 894

1.1 Procedimiento para la preparación del compuesto 2



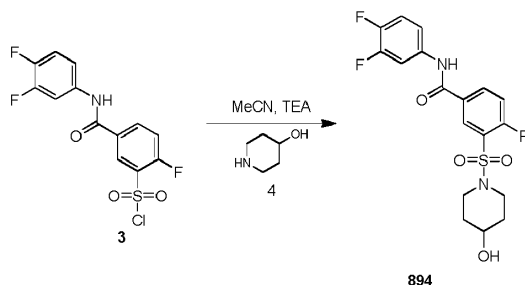
Una mezcla del Compuesto 1 (3,0 g, 12,6 mmol) en SOCl₂ (80 ml) se calentó hasta refluxo durante la noche. La mezcla se concentró a vacío. El residuo se redisolvió con tolueno (30 ml) y se concentró a vacío para dar el producto en bruto, que se usó para la siguiente etapa directamente.

1.2 Procedimiento para la preparación del compuesto 3



5 Se añadió 3,4-difluoroanilina (1,6 g, 12,6 mmol) a una solución del Compuesto 2 en bruto (12,6 mmol) en tolueno a reflujo (10 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante 2 h y a continuación se concentró a vacío para dar un sólido, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación.

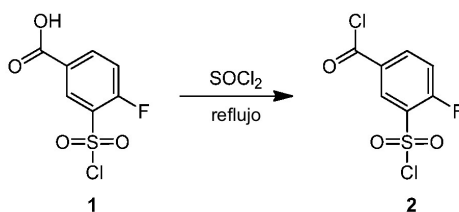
1.3 Procedimiento para la preparación de 894



10 Se añadió Et₃N (303 mg, 3,0 mmol) a temperatura ambiente a una solución del Compuesto 3 en bruto (600 mg, 2,0 mmol) y el Compuesto 4 (203 mg, 2,0 mmol) en MeCN (10 ml). La mezcla se agitó a ta durante 3 h, tiempo en el cual la LCMS indicaba la terminación de la reacción. La solución se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado como un sólido blanco (430 mg, 60,3%). H-NMR (Metanol-d₄ 400MHz): 8.40-8.42 (m, 1H), 8.23-8.25 (m, 1H), 7.75-7.82 (m, 1H), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 1H), 3.74-3.74 (m, 1H), 3.52-3.56 (m, 2H), 3.01-3.07 (m, 2H), 1.1.87-1.91 (m, 2H), 1.56-1.59 (m, 2H). LCMS: 415.0 [M+1].

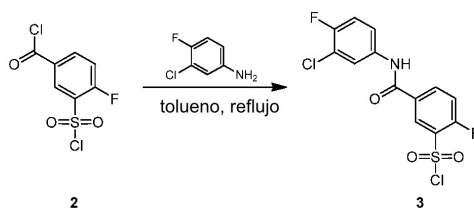
Procedimiento experimental para la preparación del compuesto 891

15 1.1 Procedimiento para la preparación del compuesto 2



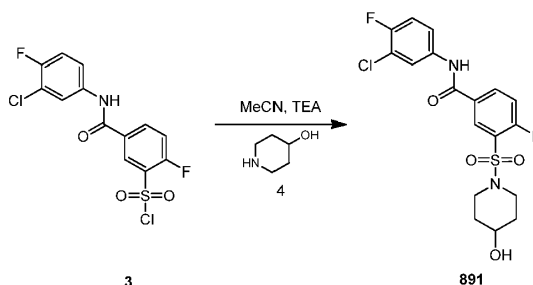
20 Una mezcla del Compuesto 1 (20,0 g, 84,0 mmol) en SOCl₂ (120 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se concentró a vacío. El residuo se disolvió con tolueno (60 ml) y se concentró a vacío para dar el producto en bruto, que se usó para la siguiente etapa directamente.

1.2 Procedimiento para la preparación del compuesto 3



Se añadió 3-cloro-4-fluoroanilina (12,3 g, 42 mmol) a una solución del Compuesto 2 en bruto (84 mmol) en tolueno a reflujo (200 ml). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 5 h. La mezcla se concentró a vacío para dar un sólido, que se usó para la siguiente etapa directamente.

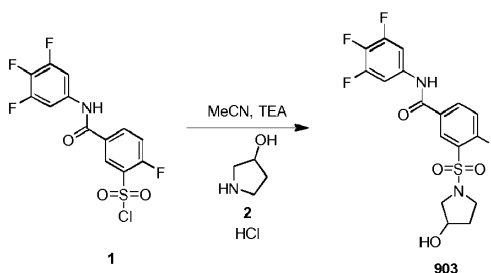
1.3 Procedimiento para la preparación del compuesto 891



Se añadió Et₃N (0,83 g, 8,2 mmol) a una solución del Compuesto 3 en bruto (2,0 g, 5,5 mmol) y el Compuesto 4 (0,55 g, 5,5 mmol) en MeCN (30 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, tiempo en el cual la LCMS indicaba la terminación de la reacción. La solución se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el producto deseado como un sólido blanco (1,41 g, 60,3%).

H-NMR (DMSO-d₆ 400MHz): 10.66 (s, 1H), 8.37-8.33 (m, 2H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.47-7.38 (m, 1H), 4.75-4.74 (d, J=4.0 Hz, 1H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.37-3.27(m, 2H), 2.98-2.88(m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.45-1.35(m, 2H). LCMS: 431.0 [M+1].

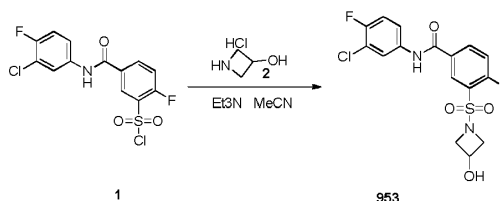
Procedimiento experimental específico para la preparación del compuesto 903



Se añadió Et₃N (3,1 g, 30,7 mmol) a una solución del Compuesto 1 (4,5 g, 12,2 mmol) y el Compuesto 2 (1,5 g, 12,2 mmol) en MeCN (70 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, tiempo en el cual la LCMS indicaba la terminación de la reacción. La solución se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el producto deseado como un sólido blanco (2,69 g, 52,7%).

H-NMR (Metanol-d₄ 400MHz): 8.59-8.33 (m, 1H), 8.13-8.10 (m, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 1H), 4.27-4.24 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 3H), 3.25-3.20 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.82-1.78 (m, 1H). LCMS: 419.0 [M+1].

Procedimiento experimental para la preparación del Compuesto 953

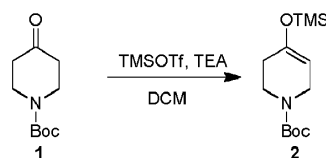


5 Se añadió Et₃N (3,8 g, 37,7 mmol) a una solución del Compuesto 1 (5,5 g, 15,1 mmol) y el Compuesto 2 (1,6 g, 14,7 mmol) en MeCN (80 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, tiempo en el cual la LCMS indicaba la terminación de la reacción. La solución se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el producto puro como un sólido blanco (1,1 g, 18,3%) y producto impuro (aproximadamente 1,0 g).

H-NMR (Metanol-d₄ 400MHz): 8.46-8.41 (m, 1H), 8.35-8.25 (m, 1H), 7.99-7.92 (m, 1H), 7.68-7.52 (m, 2H), 7.29-7.24 (t, J=8.4 Hz, 1H), 4.55-4.45 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 2H), 3.76-3.71 (m, 2H). LCMS: 403.0 [M+1].

10 Procedimiento experimental para la preparación del Compuesto 960_D1 y el Compuesto 960_D2

1.1 Preparación del compuesto 2



15 Se añadió TMSOTf (44 g, 198 mmol), seguido por Et₃N (38,0 g, 0,377 mol) a temperatura ambiente a una solución del Compuesto 1 (40 g, 188 mmol) en DCM (400 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. A continuación, la reacción se concentró para dar el producto Compuesto 2 en bruto (48,0 g, 88,8%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 4.79 (s, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 2.11 (s, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.16 (s, 9H).

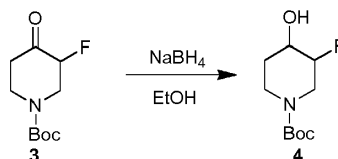
1.2 Preparación del compuesto 3



20 Una mezcla del Compuesto 2 (48 g, 167 mmol) y F de selección (69 g, 184 mmol) en MeCN (500 ml) se agitó durante 4 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (PE:AcOEt = 5:1) para dar el compuesto 3 (14 g, 36%).

25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 4.10-4.84 (m, 1H), 3.63-3.66 (m, 1H), 3.14-3.21 (m, 1H), 2.48-2.52 (m, 1H), 2.35-2.39 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

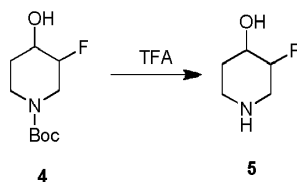
1.3 Preparación del compuesto 4



30 Se añadió NaBH₄ (2,13 g, 56,7 mmol) lentamente a 0°C a una solución del Compuesto 3 (8,6 g, 36,1 mmol) en etanol (90 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se desactivó con solución acuosa de NH₄Cl y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó y se concentró a vacío.

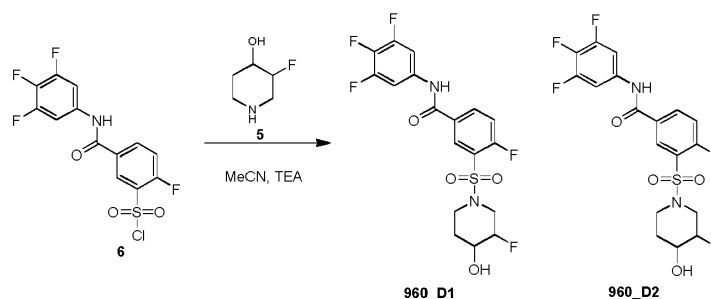
El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el producto deseado como una mezcla de isómeros cis y trans (8,3 g, 97,6%).

1.4 Preparación del compuesto 5



- 5 Se añadió TFA (4 ml) a una solución del compuesto 4 (650 mg, 2,73 mmol) en DCM anhidro (6 ml). La mezcla se agitó durante 2 h y se concentró para dar el producto deseado que se usó para la siguiente etapa (300 mg, 80%).

1.5 Preparación de 960-D1



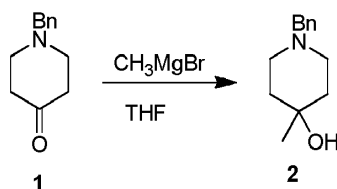
- 10 Se añadió Et₃N (848 mg, 8,4 mmol) a una solución del Compuesto 6 (1,54 g, 4,2 mmol) y el Compuesto 5 (500 mg, 4,2 mmol) en MeCN (25 ml). La mezcla se agitó a ta durante 3 h, tiempo en el cual la LCMS indicaba la terminación de la reacción. La solución se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado como un sólido blanco (580 mg, 42,3%). El primer pico en la HPLC se denomina 960_D1, mientras que el segundo pico es 960_D2 (12,83 mg, 21,2%).

- 15 960_D1: H-NMR (DMSO-d₆ 400MHz): 10.79 (s, 1H), 8.37-8.29 (m, 2H), 7.72-7.68 (m, 3H), 5.17-5.16 (d, J=4.0Hz, 1H), 4.71-4.58(m, 1H), 3.69-3.53 (m, 3H), 3.200-3.10 (m, 1H), 2.95-2.93 (m, 1H), 1.71-1.66(m, 2H).
LCMS: 451.1 [M+1].

- 20 960_D2: H-NMR (DMSO-d₆ 400MHz):10.82(s, 1H), 8.38-8.32(m, 2H), 7.75-7.69(m, 3H), 5.39-5.38(d, J=4.0 Hz, 1H), 4.48-4.67(d, J=4.0 Hz, 1H), 3.71(s, 1H), 3.35(s, 2H), 3.23-3.20(t, J=4.0Hz, 2H), 1.88-1.85(m, 1H), 1.56-1.52(m, 1H).
LCMS: 451.1 [M+1].

Procedimientos experimentales específicos para la preparación de los compuestos 1161/911

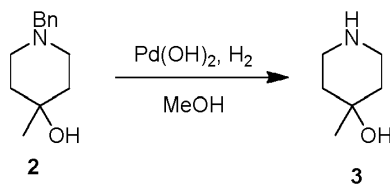
1.1 Preparación del compuesto 2



- 25 Se añadió una solución del Compuesto 1 (10,0 g, 53 mmol) en THF (50 ml) lentamente a 0-4°C a CH₃MgBr (3 M, 60 mmol) en THF (50 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se desactivó mediante una solución de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (100 mlx3). La capa orgánica se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna para dar el producto deseado (2,24 g, Rendimiento: 20,7%). LCMS: 206.0 [M+1].

30

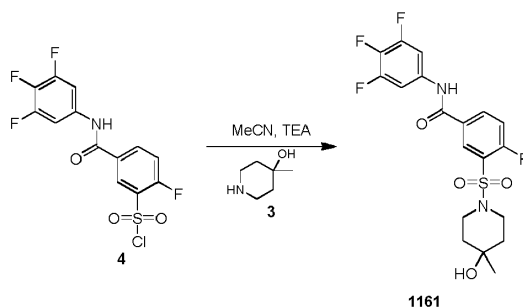
1.2 Preparación del compuesto 3



Se añadió Pd(OH)₂ (350 mg) a una solución del Compuesto 2 (2,26 g, 11 mmol) en MeOH (40 ml) y se agitó bajo H₂ a 3,45 bar (50 psi) durante 72 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto deseado (1,26 g, Rendimiento: 100%).

H-NMR (CDC13 400MHz): 2.85-2.91 (m, 2H), 2.70-2.76 (m, 2H), 2.47-2.51 (m, 4H), 1.18 (s, 3H).

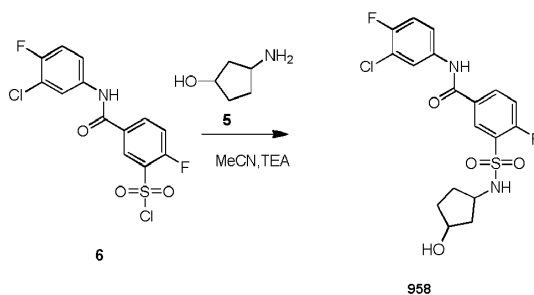
1.3 Procedimiento para la preparación del compuesto 1161



Se añadió Et₃N (2 ml) a una solución del Compuesto 3 (350 mg, 3 mmol) y el Compuesto 4 (1,28 g, 3,5 mmol) en MeCN (15 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se disolvió con EA (150 ml) y se lavó con salmuera (70 ml * 2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a vacío y se purificó mediante gel cromatográfico de sílice para dar el producto deseado (652 mg, 48,7%).

¹H NMR (Metanol-d₄ 400MHz): 8.43-8.41 (dd, J=6.5, 2.4 Hz, 1H), 8.27-8.25 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.55-7.50 (dd, J=9.8, 8.8 Hz, 1H), 3.60-3.57 (m, 2H), 3.04-2.97 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 4H), 1.22 (s, 3H).
LCMS: 447.0 [M+1].

1.4 Procedimiento para la preparación de 911

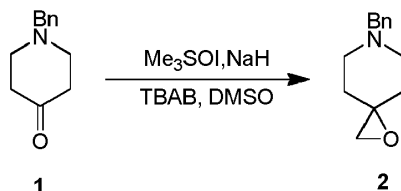


Se añadieron el Compuesto 5 (1,22 g, 3,4 mmol) y Et₃N (2 ml) a una solución del Compuesto 3 (335 mg, 2,9 mmol) en MeCN (14 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA (150 ml) y se lavó con salmuera (70 ml * 2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante gel cromatográfico de sílice para dar el producto deseado (686 mg, 54,9%).

H-NMR (Metanol-d₄ 400MHz): 8.44-8.41 (dd, J=6.5, 2.1 Hz, 1H), 8.28-8.25 (m, 1H), 7.99-7.97 (dd, J=6.8, 2.5 Hz, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.54-7.50 (t, J=9.3 Hz, 1H), 7.29-7.24 (t, J=9.0 Hz, 1H), 3.60-3.57 (m, 2H), 3.04-2.98 (m, 2H), 1.72-1.65 (m, 4H), 1.22 (s, 3H). LCMS: 445.0 [M+1] /447.0 [M+3].

Procedimiento experimental para la preparación del compuesto 916

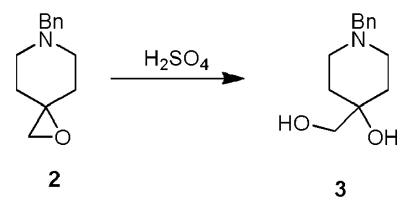
1.1 Preparación del compuesto 2



5 Se añadió NaH (17 g, 706 mmol) a 0°C a una solución de Me₃SOI (87,5 g, 396 mmol) en DMSO (400 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se añadió a la solución Bu₄NBr (8,05 g, 26 mmol), seguido por una solución del Compuesto 1 (50,0 g, 265 mmol) en DMSO (200 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se vertió en agua lentamente y se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para dar el producto deseado (50,5 g, 93%).

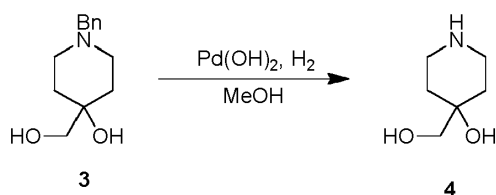
10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ: 7.28-7.17 (m, 5H), 2.57-2.45(m, 6H), 1.77-1.74(m, 2H), 1.50-1.46 (m, 2H), 1.20-1.17(m, 2H).

1.2 Preparación del compuesto 3



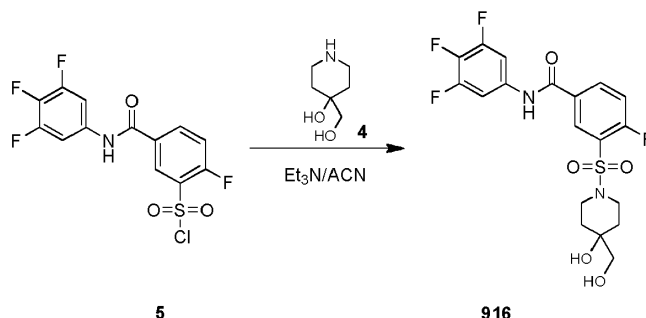
15 Una mezcla del Compuesto 2 (30,5 g, 150 mmol) en H₂SO₄ (37,5 g, 380 mmol, 0,2 M) se agitó a ta durante la noche. La mezcla se neutralizó con Na₂CO₃ hasta pH 10 y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el producto deseado (20,0 g, 58%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm: 7.29-7.22(m, 5H), 3.50(s, 2H), 3.44(s, 2H), 3.31-3.27 (m, 2H), 2.61-2.58(m, 2H), 2.41-2.36(m, 2H), 1.69-1.64(m, 2H), 1.51-1.49(m, 2H).

20 1.3 Preparación del compuesto 4



25 Se añadió Pd(OH)₂ seco (2 g) a una solución del Compuesto 3 (20 g, 90 mmol) en CH₃OH (800 ml). La mezcla formada se hidrogenó bajo atmósfera de H₂ de 1,03 bar (15 psi) de presión durante la noche. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto deseado (12 g, 98%).

1.4 Preparación del compuesto 916



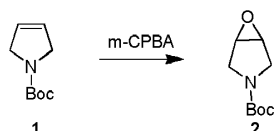
Se añadieron la amina 4 (2,8 g, 21,2 mmol) y Et₃N (4,3 g, 42,4 mmol) a una solución del Compuesto 5 (7,8 g, 21,2 mmol) en MeCN (100 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. La solución se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluido con PE:EA= de 3:1 a 1:2 para dar el producto deseado como un sólido blanco (6,2 g), que se purificó mediante recristalización en EA (30 ml) para proporcionar el producto puro como un sólido blanco (4,1 g, rendimiento: 41%).

¹H NMR (400MHz, METANOL-d₄): 8.48-8.39 (m, 1H), 8.33-8.21 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 3.72-3.69 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.03-2.94 (m, 2H), 1.78-1.67 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 2H)
LCMS: 463.1[M+1].

Procedimiento experimental específico para la preparación de los compuestos 826/922

Datos experimentales:

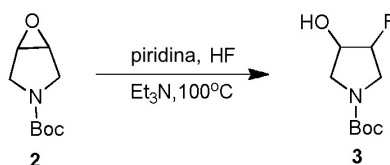
1.1 Preparación del compuesto 2



Se añadió m-CPBA (9,0 g, 0,66 mol) a temperatura ambiente a una solución del Compuesto 1 (10 g, 0,06 mol) en CH₂Cl₂ (40 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 12 horas. La mezcla se desactivó con Na₂SO₃, se lavó con NaHCO₃ y se concentró para dar el compuesto 2 (10 g, 90%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 3.73-3.75 (m, 2H), 3.59-3.60 (m, 2H), 3.20-3.25 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

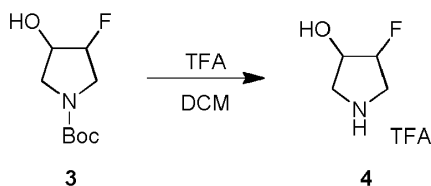
1.2 Preparación del compuesto 3



Se añadió Py HF (20 ml) a 0°C a una solución del Compuesto 2 (10,0 g, 0,054 mol) en Et₃N (60 ml) y la mezcla se calentó hasta 80°C durante 12 horas. A continuación, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se diluyó con AcOEt, se lavó con solución acuosa de NH₄Cl y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA=4:1) para dar el compuesto 3 (4 g, 36%).

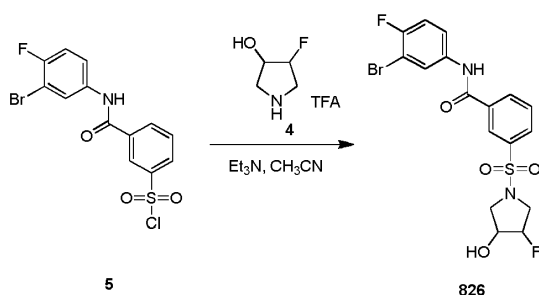
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 4.79-4.90 (m, 1H), 4.31-4.34 (m, 1H), 3.46-3.56 (m, 4H), 2.25 (s, 1H), 1.40 (s, 9H).

1.3 Preparación del compuesto 4



Se añadió TFA (10 ml) a 0°C a una solución del compuesto 3 (2 g, 0,01 mol) en DCM anhidro (10 ml). La mezcla formada se agitó durante 2 h y se concentró para dar el producto deseado como una sal de TFA que se usó para la siguiente etapa (2,4 g).

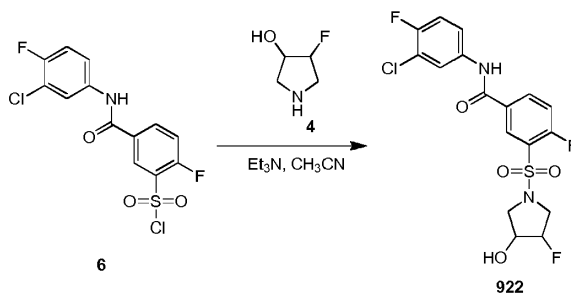
1.4 Preparación de 826



Se añadió Et₃N (690 mg, 6,9 mmol) a temperatura ambiente a una solución del Compuesto 5 (900 mg, 2,3 mmol) y el Compuesto 4 (580 mg) en MeCN (50 ml). La mezcla se agitó a ta durante 3 horas. La solución se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA=3:1) para dar 826 como un sólido blanco (0,6 g, 60%).

¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄): δ ppm: 8.40 (s, 1H), 8.21-8.23 (d, J= 7.6Hz, 1H), 8.06-8.13 (m, 2H), 7.69-8.06 (m, 2H), 4.77-4.88 (m, 1H), 4.23-4.25 (m, 1H), 3.43-3.66 (m, 3H), 3.32-3.33 (m, 1 H).

15 1.5 Preparación de 922

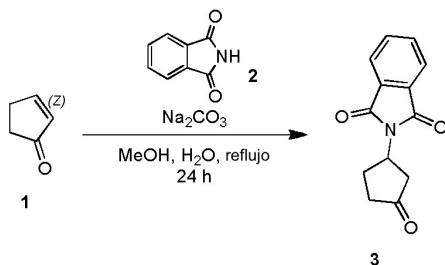


Se añadió Et₃N (750 mg, 7,41 mmol) a temperatura ambiente a una solución del Compuesto 6 (900 mg, 2,47 mmol) y el Compuesto 4 (620 mg) en MeCN (50 ml). La mezcla se agitó a ta durante 3 horas. La solución se diluyó con AcOEt, se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EA =3:1) para dar 922 como un sólido blanco (0,6 g, 50%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 8.40 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.39-8.42 (m, 2H), 8.03-8.05 (m, 1H), 7.68-7.70 (m, 1H), 7.43-7.48 (m, 1H), 5.61-5.62 (d, J= 3.6Hz 1H), 4.87-5.01(m, 1H), 4.20-4.22 (m, 1H) 3.57-3.65 (m, 2H), 3.48-3.49 (m, 1H), 3.45-3.47 (m, 1H). LCMS: 435.0[M+1].

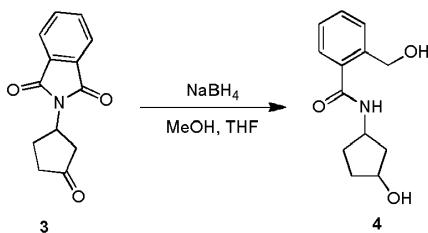
Procedimiento experimental específico para el Compuesto 958

1.1 Preparación del compuesto 2



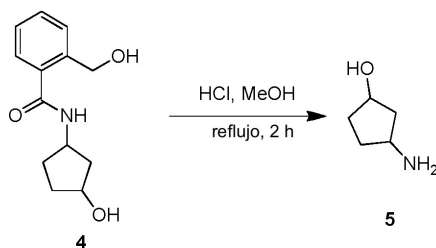
- 5 Se añadió un Na_2CO_3 acuoso (6 ml, 2 N, 12 mmol) a una suspensión del Compuesto 1 (6,5 g, 79 mmol) y el Compuesto 2 (10,2 g, 69 mmol) en MeOH (100 ml) y se agitó a ta durante 24 h. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con MeOH y se secó a vacío, lo que se usó en la siguiente etapa (14 g, bruto). LCMS: 230.2 [M+1].

1.2 Preparación del compuesto 4



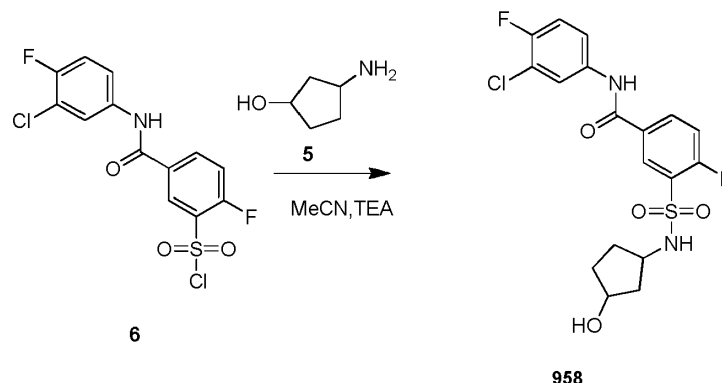
- 10 Se añadió NaBH_4 (3,4 g, 90 mmol) a 0°C a una mezcla del Compuesto 3 (14 g, 61 mmol) en MeOH/THF (300 ml/50 ml) y se agitó a ta durante la noche. Se añadió lentamente HCl 1 N para desactivar la reacción. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se disolvió con agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (500 mlx2). La fase orgánica combinada se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna para dar el Compuesto 4 (8,0 g, 57%). LCMS: 236.1 [M+1].

15 1.3 Preparación del compuesto 5



- 20 Se añadió HCl concentrado (10 ml) a una mezcla del Compuesto 4 (8,0 g, 34 mmol) en MeOH (100 ml) y se calentó hasta reflujo durante 2 h. La mezcla se concentró a vacío. El residuo se disolvió con agua y se lavó con EA. La fase acuosa se concentró a vacío para dar el producto deseado con sal de HCl (2,8 g, 82%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 4.33 (bs, 1H), 3.66 (bs, 1H), 2.08 - 2.16 (m, 2H), 1.74 - 1.90 (m, 4 H).

1.4 Preparación de 958



Se añadió Et₃N (260 mg, 2,58 mmol) a una solución del Compuesto 6 (626 mg, 1,72 mmol) y el Compuesto 5 (174 mg, 1,72 mmol) en MeCN (7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se concentró a vacío. La fase orgánica se concentró a vacío para dar el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (355 mg, 48%).

H NMR (MeOD-d₄ 400MHz): 8.47-8.45(m, 1H), 8.230-8.22 (m, 1H), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.62-7.61 (m, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.46-7.26(m, 1H), 4.13-4.10 (m, 1H), 3.72-3.68 (m, 1H), 2.10-2.08 (m, 1H), 1.08-1.64 (m, 4H). 1.64-1.43 (m, 1H). LCMS: 431.0 [M+1].

Ejemplo:

Ensayo de ensamblaje de VHB

Se ensayaron compuestos seleccionados en el ensayo de ensamblaje de VHB, según se describe en otras partes en la presente. El ensayo de ensamblaje se efectuó en un formato de placa de 96 pocillos. Las reacciones de ensamblaje se llevaron a cabo en tampón de Hepes 50 mM, pH 7,5 y NaCl 150 mM. Los compuestos se preincubaron con proteína CA de VHB durante 15 min y las reacciones de ensamblaje se iniciaron mediante la adición de NaCl. Se dejó que la reacción continuara durante 1 hora a temperatura ambiente. El ensayo de ensamblaje en placa de 96 pocillos tenía consecuentemente factores Z' mayores de 0,7 y era robusto y reproducible tanto de placa a placa como de día a día.

Para determinar el efecto sobre el ensamblaje de la cápside, cada compuesto de prueba se cribó inicialmente a 4 concentraciones diferentes: 10 μM, 3 μM, 1 μM y 0,3 μM por duplicado. Los aciertos primarios eran compuestos que muestran >50% de actividad en el ensayo de ensamblaje a 10 μM y un grupo representativo de estos compuestos activos se ilustra en la Tabla 2.

Tabla 2.

Actividad" representa la actividad en el ensayo de ensamblaje de VHB ('+' indica >50% de actividad a 10 μM)

Compuesto	Actividad	Compuesto	Actividad
065	+	078	+
079	+	119*	+
121*	+	126*	+
129*	+	148	+
191*	+	208	+
242	+	258	+
282	+	318	+
332	+	349	+
366*	+	407	+
419	+	451	+

ES 2 649 410 T3

Compuesto	Actividad	Compuesto	Actividad
462	+	478	+
501	+	541	+
553	+	595	+
610D2	+	646	+
659D2	+	677R	+
688	+	713D2	+
719D1	+	725D1	+
743D1	+	758	+
765	+	775	+
803	+	820D2	+
824D2	+	826	+
843	+	867D2	+
885	+	890	+
900	+	901	+
903	+	914	+
916	+	927	+
928	+	935	+
946D2	+	953	+
955D1	+	955D2	+
958	+	959	+
960D	+	960D2	+
989D1	+	1042	+
1057	+	1087	+
1094S	+	1099	+
1106	+	1113	+
1114	+	1116	+
1129	+	1130	+
1134CT2	+	1135D1	+
1149	+	1153	+
1157	+	1161	+
1189	+	1283	+
1338	+	1339	+
1345	+	1374CT1	+
1374CT2	+	1378CT2	+
1379	+	1380	+
126*	+	1410	+
1413	+	1420	+

* = fuera del alcance de la invención

Ejemplo:

Ensayo de transferencia de la gota

5 Se probaron compuestos seleccionados, que se observó que eran activos en el ensayo de ensamblaje de VHB, con respecto a su actividad y toxicidad en un ensayo celular. En el primer ensayo antiviral, se evaluó la capacidad de los compuestos para inhibir la replicación de VHB en una línea celular de hepatoma que produce VHB usando el método de la transferencia de la gota.

10 Se incubaron monocapas confluentes de células HepG2-2.2.15 con medio completo que contenía diversas concentraciones de un compuesto de prueba. Tres días más tarde, el medio de cultivo se reemplazó por medio reciente que contenía el compuesto de prueba apropiadamente diluido. Seis días después de la administración inicial del compuesto de prueba, el sobrenadante de cultivo celular se recogió y se realizó una lisis celular. Las muestras se aplicaron sobre membranas Nylos y el ADN se inmovilizó a la membrana mediante reticulación UV. Después de la prehibridación, se añadió la sonda de VHB y la hibridación se realizó durante la noche. Las membranas se expusieron a las películas Kodak; la actividad antiviral se calculó a partir de la reducción en los niveles de ADN de VHB (EC₅₀). La EC₅₀ para la actividad antiviral se calculó a partir de las curvas de respuesta a la dosis de los compuestos activos. El comportamiento del ensayo a lo largo del tiempo se controló mediante el uso de los compuestos de control positivo estándar ETV, BAY 41-4109 y HAP-1. Los resultados se ilustran en la Tabla 3.

20 La citotoxicidad (CC₅₀) se midió en esta misma línea celular HepG2-2.2.15 usando un ensayo de citotoxicidad basado en CellTiter Blue empleado según se recomendada por el fabricante (Promega). Todos los compuestos de la Tabla 3 demostraban una toxicidad baja a 5 µM.

Tabla 3 (* = fuera del alcance de la invención)

25 "Actividad" representa la actividad en el ensayo de transferencia de la gota ('+' indica >50% de actividad a 10 µM)

Compuesto	Actividad	Compuesto	Actividad
065	+	078	+
079	+	119*	+
121*	+	126*	+
129*	+	148	+
191*	+	208	+
242	+	258	+
282	+	318	+
332	+	349	+
366*	+	407	+
419	+	451	+
462	+	478	+
501	+	541	+
553	+	595	+
610D2	+	646	+
659D2	+	677R	+
688	+	713D2	+
719D1	+	725D1	+
743D1	+	758	+
765	+	775	+
803	+	820D2	+
826	+	843	+
867D2	+	885	+

Compuesto	Actividad	Compuesto	Actividad
890	+	900	+
901	+	903	+
914	+	916	+
927	+	928	+
935	+	946D2	+
953	+	955D1	+
955D2	+	958	+
959	+	960D	+
960D2	+	989D1	+
1042	+	1057	+
1087	+	1094S	+
1099	+	1106	+
1113	+	1114	+
1116	+	1129	+
1130	+	1134CT2	+
1135D1	+	1149	+
1153	+	1157	+
1161	+	1189	+
1283	+	1338	+
1339	+	1345	+
1374CT1	+	1374CT2	+
1378CT2	+	1379	+
1380	+	126*	+
1410	+	1413	+
1420	+	824D2	+
(* = fuera del alcance de la invención)			

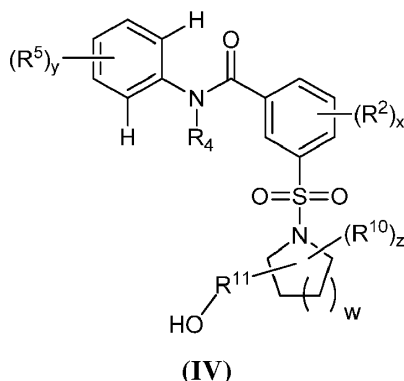
Ejemplo:

Prevención de la incorporación de ARN pregenómico (ARNpg) de VHB

- 5 Los compuestos se valoraron con respecto a su capacidad para suprimir la producción de ADN de VHB tanto extracelular como intracelular en dos modelos de cultivo celular diferentes de replicación de VHB. Se realizó un ensayo de gel en partículas que permite la cuantificación de cápsides virales intracelulares, así como ARN pregenómico y ADN encapsidados. El ensayo se basaba en la separación en gel de agarosa de la cápside viral de las subunidades libres de cápside/núcleo y ARNpg y ADN virales.
- 10 Este ensayo revelaba que los compuestos de la invención previenen el empaquetamiento de ARN pregenómico en la cápside viral sin un efecto significativo sobre los niveles de partículas nucleares intracelulares. Este efecto es coherente con la actividad bioquímica de los compuestos de la invención, que actúan como efectores alostéricos que dirigen erróneamente el ensamblaje in vitro conduciendo a la formación de partículas no funcionales aberrantes. El potente efecto antiviral se debe a que la encapsidación de RNA-pg se requiere para la síntesis de ADN viral
- 15 Aunque la invención se ha divulgado con referencia a realizaciones específicas, es evidente que otras realizaciones y variaciones de estas invención se pueden idear por otros expertos en la técnica son apartarse del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula IV:



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

5

en donde

R^4 es H o alquilo C_1-C_6 ;

cada R^5 se selecciona independientemente en cada presencia del grupo que consiste en CH_3 , alcoxi C_1-C_6 , halo, $-CN$, $-NO_2$, -haloalquilo C_1-C_6 , -dihaloalquilo C_1-C_6 y -trihaloalquilo C_1-C_6 ;

10 R^{10} es OH, halo, alquilo C_1-C_6 , (alquil C_1-C_6)-OH, -cloroalquilo C_1-C_6 , -dicloroalquilo C_1-C_6 , -tricloroalquilo C_1-C_6 , -fluoroalquilo C_1-C_6 , -difluoroalquilo C_1-C_6 , -trifluoroalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilo C_3-C_{10} , arilo, heteroarilo, -(alquil C_1-C_4)-(cicloalquilo C_3-C_{10}), -(alquil C_1-C_4)-(heterocicloalquilo C_3-C_{10}), -(alquil C_1-C_4)-(arilo) o -(alquil C_1-C_4)-(heteroarilo), y en donde el alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, el anillo de arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de R^2 ;

15

R^{11} es un enlace o alquileno C_1-C_3 , en donde el alquileno C_1-C_3 está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de R^2 ;

R^2 se selecciona independientemente en cada presencia del grupo que consiste en halo, $-CN$, $-NO_2$, -alquilo C_1-C_6 , -alcoxi C_1-C_6 , -fluoroalquilo C_1-C_6 , -heteroalquilo C_1-C_6 , $C(O)$ -(alquilo C_1-C_6) y $C(O)$ -(alcoxi C_1-C_6);

20 w es 0, 1 o 2;

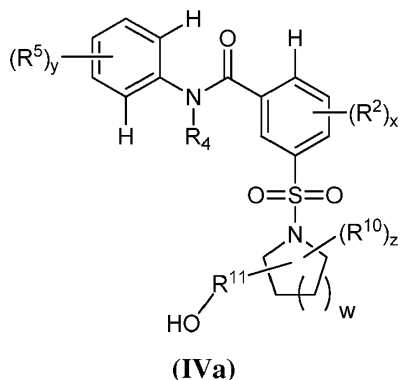
cada presencia de x se selecciona independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

cada presencia de y se selecciona independientemente del grupo que consiste en 1, 2, y 3; y

cada presencia de z se selecciona independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, y 3.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula IV es de la Fórmula IVa:

25



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que

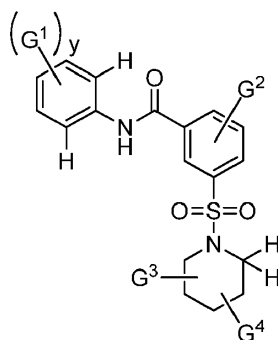
5 cada R⁵ se selecciona independientemente en cada presencia del grupo que consiste en CH₃, alcoxi C₁-C₆, halo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo y triclorometilo;

10 R¹⁰ es OH, halo, alquilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)-OH, fluoroalquilo C₁-C₆, difluoroalquilo C₁-C₆, trifluoroalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo, -(alquil C₁-C₄)-(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(alquil C₁-C₄)-(heterocicloalquilo C₃-C₁₀), -(alquil C₁-C₄)-(arilo) o -(alquil C₁-C₄)-(heteroarilo), y en donde el alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, el anillo de arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de R²;

15 R¹¹ es un enlace o alquileo C₁-C₃; y

R² se selecciona independientemente en cada presencia del grupo que consiste en halo, -CN, -NO₂, -alquilo C₁-C₆, -alcoxi C₁-C₆, -fluoroalquilo C₁-C₆, -heteroalquilo C₁-C₆ y C(O)-(alquilo C₁-C₆) y C(O)-(alcoxi C₁-C₆).

20 4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el compuesto de fórmula IV es de la Fórmula IVb:



(IVb)

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

25 en donde G¹ se selecciona independientemente en cada presencia de CH₃, OCH₃, halo, CCl₃, CH₂Cl, CCl₂H, CF₂H, CH₂F y CF₃;

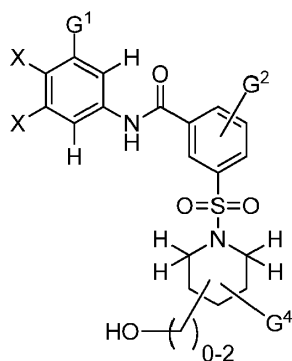
G² es H, alquilo C₁-C₄ o halo;

G³ es OH, CH₂OH o CH₂CH₂OH;

30 G⁴ es H, OH, halo, alquilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)-OH, -cloroalquilo C₁-C₆, -dicloroalquilo C₁-C₆, -tricloroalquilo C₁-C₆, -fluoroalquilo C₁-C₆, -difluoroalquilo C₁-C₆, -trifluoroalquilo C₁-C₆ o fenilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes seleccionados de halo, -alquilo C₁-C₆ y -alcoxi C₁-C₆; e

y es 1, 2 o 3.

35 5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el compuesto de fórmula IV es de la Fórmula IVc:



(IVc)

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

en donde X es halo;

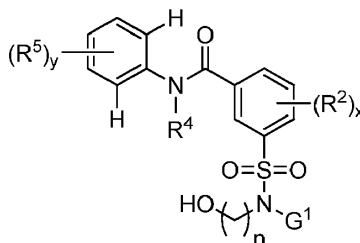
G¹ es hidrógeno o halo;

5 G² es H, alquilo C₁-C₄ o halo; y

G⁴ es H, halo, alquilo C₁-C₄ u OH.

6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5, en el que G² es alquilo C₁-C₄ o halo y en el que G² está en la posición 2, 3 o 4 del anillo fenílico.

10 7. Un compuesto de fórmula V:



(V)

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

15 en donde

R⁴ es H o alquilo C₁-C₆;

G¹ es H o alquilo C₁-C₆;

cada R⁵ se selecciona independientemente en cada presencia del grupo que consiste en -OH, alquilo C₁-C₆, halo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo y triclorometilo; y

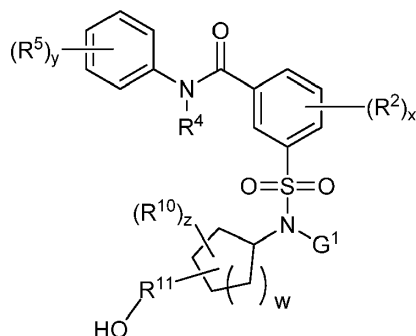
20 cada R² se selecciona independientemente en cada presencia del grupo que consiste en halo, -alquilo C₁-C₆ o -alcoxi C₁-C₆;

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

cada presencia de x se selecciona independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4; y

cada presencia de y se selecciona independientemente del grupo que consiste en 1, 2 y 3.

8. Un compuesto de fórmula VI:



(VI)

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

5

en donde

R^4 es H o alquilo C_1-C_6 ;

G^1 es H o alquilo C_1-C_6 ;

10 en donde cada R^5 se selecciona independientemente en cada presencia del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halo, $-CN$, $-NO_2$, $-(L)_m-SR^9$, $-(L)_m-S(=O)R^9$, $-(L)_m-S(=O)_2R^9$, $-(L)_m-NHS(=O)_2R^9$, $-(L)_m-C(=O)R^9$, $-(L)_m-OC(=O)R^9$, $-(L)_m-CO_2R^8$, $-(L)_m-OCO_2R^8$, $-(L)_m-CH(R^8)_2$, $-(L)_m-N(R^8)_2$, $-(L)_m-C(=O)N(R^8)_2$, $-(L)_m-OC(=O)N(R^8)_2$, $-(L)_m-NHC(=O)NH(R^8)$, $-(L)_m-NHC(=O)OR^9$, $-(L)_m-NHC(=O)R^9$, $-(L)_m-C(OH)(R^8)_2$, $-(L)_mC(NH_2)(R^8)_2$, -haloalquilo C_1-C_6 , -dihaloalquilo C_1-C_6 y -trihaloalquilo C_1-C_6 ;

15 L es independientemente, en cada presencia, un radical bivalente seleccionado de $-(alquilen\ C_1-C_3)-$, $-(cicloalquilen\ C_3-C_7)-$, $-(alquilen\ C_1-C_3)_m-O-(alquilen\ C_1-C_3)_m-$ o $-(alquilen\ C_1-C_3)_m-NH-(alquilen\ C_1-C_3)_m-$;

20 cada R^8 es independientemente, en cada presencia, H, alquilo C_1-C_6 , -haloalquilo C_1-C_6 , -dihaloalquilo C_1-C_6 , -trihaloalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilo C_3-C_{10} , arilo, heteroarilo, $-(alquil\ C_1-C_4)-(cicloalquilo\ C_3-C_{10})$, $-(alquil\ C_1-C_4)-(heterocicloalquilo\ C_3-C_{10})$, $-(alquilo\ C_1-C_4)-(arilo)$ o $-(alquil\ C_1-C_4)-(heteroarilo)$, y en donde el alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de R^2 ;

25 R^9 es alquilo C_1-C_6 , -haloalquilo C_1-C_6 , -dihaloalquilo C_1-C_6 , -trihaloalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilo C_3-C_{10} , arilo, heteroarilo, $-(alquil\ C_1-C_4)-(cicloalquilo\ C_3-C_{10})$, $-(alquil\ C_1-C_4)-(heterocicloalquilo\ C_3-C_{10})$, $-(alquil\ C_1-C_4)-(arilo)$ o $-(alquil\ C_1-C_4)-(heteroarilo)$, y en donde el alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, el anillo de arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de R^2 ;

30 R^{10} es OH, alquilo C_1-C_6 , $(alquil\ C_1-C_6)-OH$, fluoroalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocicloalquilo C_3-C_{10} , arilo, heteroarilo, $-(alquil\ C_1-C_4)-(cicloalquilo\ C_3-C_{10})$, $-(alquil\ C_1-C_4)-(heterocicloalquilo\ C_3-C_{10})$, $-(alquil\ C_1-C_4)-(arilo)$ o $-(alquil\ C_1-C_4)-(heteroarilo)$, y en donde el alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, el anillo de arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de R^2 ;

R^{11} es un enlace o alquileno C_1-C_3 , en donde el alquileno C_1-C_3 está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de R^2 ;

R^2 se selecciona independientemente en cada presencia del grupo que consiste en halo, $-CN$, $-NO_2$, -alquilo C_1-C_6 , -alcoxi C_1-C_6 , -fluoroalquilo C_1-C_6 , -heteroalquilo C_1-C_6 y $C(O)-(alquilo\ C_1-C_6)$;

35 w es 0, 1 o 2;

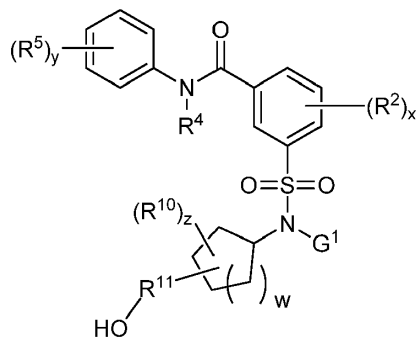
cada presencia de x se selecciona independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

cada presencia de y se selecciona independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

cada presencia de z se selecciona independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, y 3; y

cada presencia de m es independientemente 0, 1 o 2.

9. Un compuesto de fórmula VI:



(VI)

5

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

en donde

10 R^4 es H o alquilo C₁-C₆;

G^1 es H o alquilo C₁-C₆;

cada R^5 se selecciona independientemente en cada presencia del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo, -CN, -NO₂, -haloalquilo C₁-C₆, -dihaloalquilo C₁-C₆ y -trihaloalquilo C₁-C₆;

15 R^{10} es OH, halo, alquilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)-OH, -haloalquilo C₁-C₆, -dihaloalquilo C₁-C₆, -trihaloalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo, -(alquil C₁-C₄)-(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(alquil C₁-C₄)-(heterocicloalquilo C₃-C₁₀), -(alquil C₁-C₄)-(arilo) o -(alquil C₁-C₄)-(heteroarilo), y en donde el alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, el anillo de arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de R^2 ;

20 R^{11} es un enlace o alquileno C₁-C₃, en donde el alquileno C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de R^2 ;

R^2 se selecciona independientemente en cada presencia del grupo que consiste en halo, -CN, -NO₂, -alquilo C₁-C₆, -alcoxi C₁-C₆, -fluoroalquilo C₁-C₆, -heteroalquilo C₁-C₆, C(O)-(alquilo C₁-C₆) y C(O)-(alcoxi C₁-C₆);

w es 0, 1 o 2;

cada presencia de x se selecciona independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

25 cada presencia de y se selecciona independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4; y

cada presencia de z se selecciona independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3.

10. El compuesto según la reivindicación 9, en el que

30 cada R^5 se selecciona independientemente en cada presencia del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo y triclorometilo;

R^{10} es OH, halo, alquilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)-OH, fluoroalquilo C₁-C₆, difluoroalquilo C₁-C₆, trifluoroalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, heteroarilo, -(alquil C₁-C₄)-(cicloalquilo C₃-C₁₀), -(alquil C₁-C₄)-(heterocicloalquilo C₃-C₁₀), -(alquil C₁-C₄)-(arilo) o -(alquil C₁-C₄)-(heteroarilo), y en donde el

alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, el anillo de arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados de R²;

R¹¹ es un enlace o alquileo C₁-C₃; y

R² se selecciona independientemente en cada presencia del grupo que consiste en halo, -CN, -NO₂, -alquilo C₁-C₆, -alcoxi C₁-C₆, -fluoroalquilo C₁-C₆, -heteroalquilo C₁-C₆ y C(O)-(alquilo C₁-C₆) y C(O)-(alcoxi C₁-C₆).

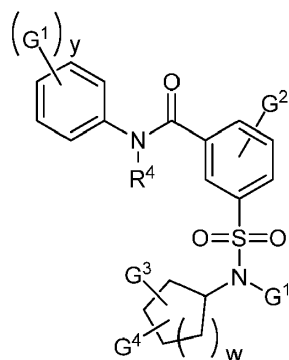
11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 8-10, en el que w es 1 o 2.

12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 9-11, en el que R¹¹ es un enlace o alquileo C₁-C₃;

R¹⁰ es OH, halo, alquilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)-OH, -cloroalquilo C₁-C₆, -dicloroalquilo C₁-C₆, -tricloroalquilo C₁-C₆, -fluoroalquilo C₁-C₆, -difluoroalquilo C₁-C₆, -trifluoroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo C₃-C₁₀ o fenilo, en donde el cicloalquilo C₃-C₁₀, un heterocicloalquilo C₃-C₁₀ o los grupos fenilo están opcionalmente sustituidos con 1-5 sustituyentes seleccionados de halo, -alquilo C₁-C₆ y -alcoxi C₁-C₆; y

z es 0 o 1.

13. Un compuesto de fórmula VIa:



(VIa)

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

en donde

R⁴ es H o alquilo C₁-C₆;

G¹ se selecciona independientemente en cada presencia de CH₃, OCH₃, halo, CCl₃, CH₂Cl, CCl₂H, CF₂H, CH₂F y CF₃;

G² es H, alquilo C₁-C₄ o halo;

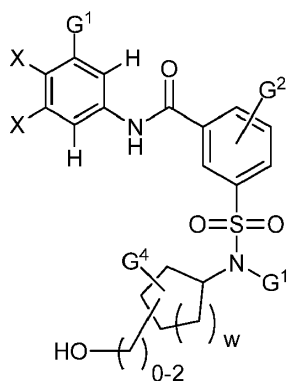
G³ es OH, CH₂OH o CH₂CH₂OH;

G⁴ es H, OH, halo, alquilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₆)-OH, -cloroalquilo C₁-C₆, -dicloroalquilo C₁-C₆, -tricloroalquilo C₁-C₆, -fluoroalquilo C₁-C₆, -difluoroalquilo C₁-C₆, -trifluoroalquilo C₁-C₆, o fenilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes seleccionados de halo, -alquilo C₁-C₆ y -alcoxi C₁-C₆;

w es 0, 1 o 2; e

y es 1, 2 o 3.

14. Un compuesto de fórmula VIb:



(VIb)

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

en donde X es halo;

5 G¹ es hidrógeno o halo;

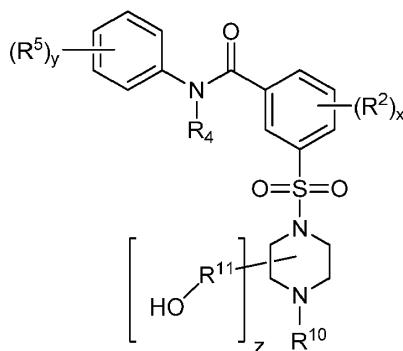
G² es H, alquilo C₁-C₄ o halo;

G⁴ es H, halo, alquilo C₁-C₄ u OH; y

w es 0, 1 o 2.

15. Un compuesto de fórmula VII:

10



(VII)

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

15 en donde

R⁴ es H o alquilo C₁-C₆;

R¹⁰ es C(=O)-(cicloalquilo C₃-C₁₀), en donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con halo, -haloalquilo C₁-C₆, -dihaloalquilo C₁-C₆ o -trihaloalquilo C₁-C₆;

20 cada R⁵ se selecciona independientemente en cada presencia del grupo que consiste en 3-F, 3-Cl, 3-CH₃, 3-CH₂F, 3-CHF₂, 4-F, 3-CH₃-4-F, 3-Cl-4-F, 3-Br-4-F, 3,4,5-trifluoro, 3,4,5-tricloro y 3-cloro-4,5-difluoro;

R¹¹ es un enlace o alquileno C₁-C₃, en donde el alquileno C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de R²;

R² se selecciona independientemente en cada presencia del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄ y halo;

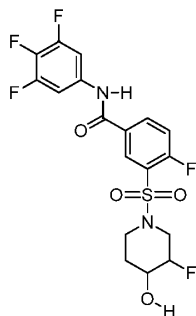
cada presencia de x se selecciona independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 o 4;

cada presencia de y se selecciona independientemente del grupo que consiste en 1, 2, y 3; y

z es 0 o 1.

5

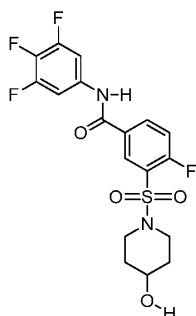
16. El compuesto según la reivindicación 5, en donde el compuesto de fórmula IVc es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

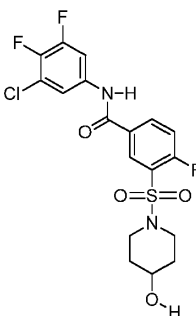
17. El compuesto según la reivindicación 5, en donde el compuesto de fórmula IVc es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

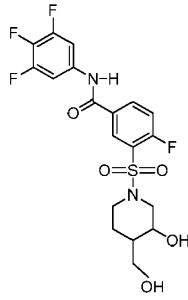
18. El compuesto según la reivindicación 5, en donde el compuesto de fórmula IVc es:



20

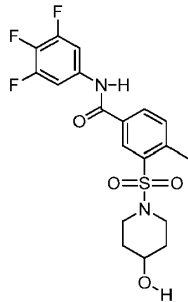
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. El compuesto según la reivindicación 5, en donde el compuesto de fórmula IVc es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

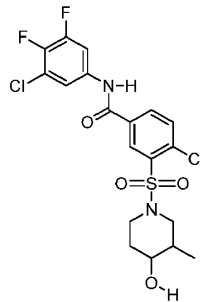
5 20. El compuesto según la reivindicación 5, en donde el compuesto de fórmula IVc es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

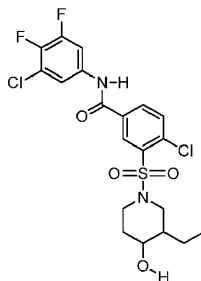
21. El compuesto según la reivindicación 5, en donde el compuesto de fórmula IVc es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

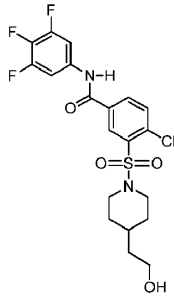
22. El compuesto según la reivindicación 5, en donde el compuesto de fórmula IVc es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

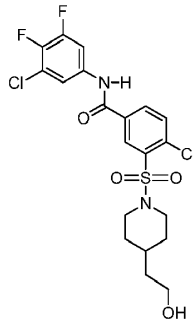
20

23. El compuesto según la reivindicación 5, en donde el compuesto de fórmula IVc es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

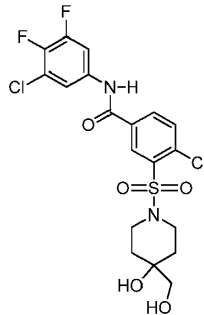
5 24. El compuesto según la reivindicación 5, en donde el compuesto de fórmula IVc es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

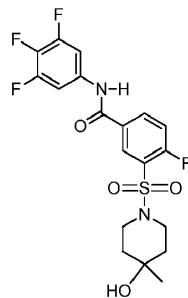
10

25. El compuesto según la reivindicación 5, en donde el compuesto de fórmula IVc es:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

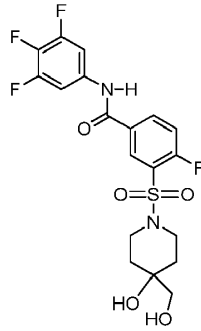
26. El compuesto según la reivindicación 5, en donde el compuesto de fórmula IVc es:



20

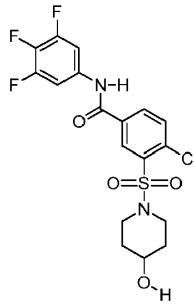
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

27. El compuesto según la reivindicación 5, en donde el compuesto de fórmula IVc es:



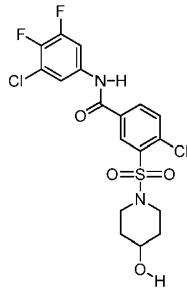
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 28. El compuesto según la reivindicación 5, en donde el compuesto de fórmula IVc es:



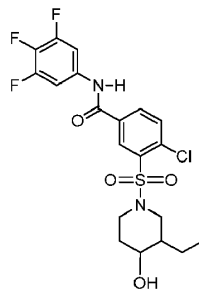
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 29. El compuesto según la reivindicación 5, en donde el compuesto de fórmula IVc es:



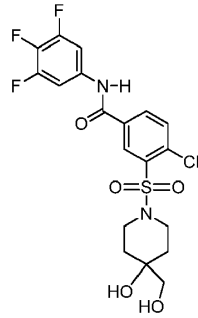
- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30. El compuesto según la reivindicación 5, en donde el compuesto de fórmula IVc es:



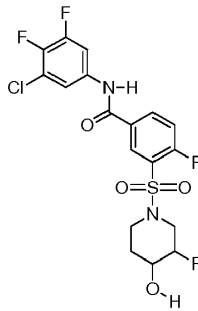
- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

31. El compuesto según la reivindicación 5, en donde el compuesto de fórmula IVc es:



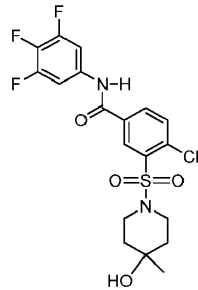
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 32. El compuesto según la reivindicación 5, en donde el compuesto de fórmula IVc es:



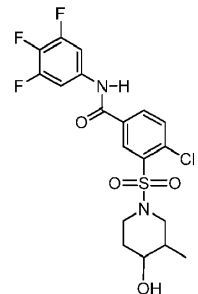
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 33. El compuesto según la reivindicación 5, en donde el compuesto de fórmula IVc es:



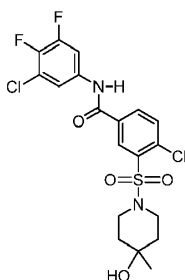
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

34. El compuesto según la reivindicación 5, en donde el compuesto de fórmula IVc es:



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35. El compuesto según la reivindicación 5, en donde el compuesto de fórmula IVc es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 36. Una composición que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-35, o una sal, un solvato o un N-óxido del mismo, en donde la composición es farmacéutica y comprende además al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

37. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-35 para el uso en:

10 (a) el tratamiento, la erradicación, la reducción, la ralentización o la inhibición de una infección por VHB en un individuo que lo necesite, o

(b) la reducción de la carga viral asociada con una infección por VHB en un individuo que lo necesite, o

(c) la reducción de la recaída de infección por VHB en un individuo que lo necesite, o

(d) la reducción el impacto fisiológico advero de una infección por VHB en un individuo que lo necesite, o

15 (e) la inducción de la remisión de la lesión hepática producida por una infección por VHB en un individuo que lo necesite, o

(f) la reducción del impacto fisiológico de la terapia antiviral a largo plazo para una infección por VHB en un individuo que lo necesite, o

20 (g) el tratamiento profiláctico de una infección por VHB en un individuo que lo necesite, en donde el individuo está afectado por una infección latente por VHB.

38. Un compuesto para el uso según la reivindicación 37, en donde dicho uso comprende además la administración de al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de polimerasa de VHB, un interferón, un inhibidor de la entrada viral, un inhibidor de la maduración viral, BAY 41-4109, un inhibidos de transcriptasa inversa, un agonista de TLR, AT-61 ((E)-N-(1-cloro-3-oxo-1-fenil-3-(piperidin-1-il)prop-1-en-2-il)benzamida) y AT-130 ((E)-N-(1-bromo-1-(2-metoxifenil)-3-oxo-3-(piperidin-1-il)prop-1-en-2-il)-4-nitrobenzamida) y a una combinación de los mismos, en donde el inhibidor de transcriptasa inversa es preferiblemente al menos uno de Zidovudine, Didanosine, Zalcitabine, ddA, Stavudine, Lamivudine, Abacavir, Emtricitabine, Entecavir, Apricitabine, Atevirapine, ribavirina, aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, Tenofovir, Adefovir, cidofovir, Efavirenz, Nevirapine, Delavirdine o Etravirine; y en donde el agonista de TLR se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en SM360320 (9-bencil-8-hidroxi-2-(2-metoxi-etoxi)adenina) y AZD 8848 ([3-({[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil][3-(4-morfolinil)propil]amino}metil)fenil]acetato de metilo).

39. Un compuesto para el uso según la reivindicación 38, en donde el compuesto y el al menos un agente terapéutico adicional se coformulan o coadministran.

40. Un compuesto para el uso según la reivindicación 38, en el que:

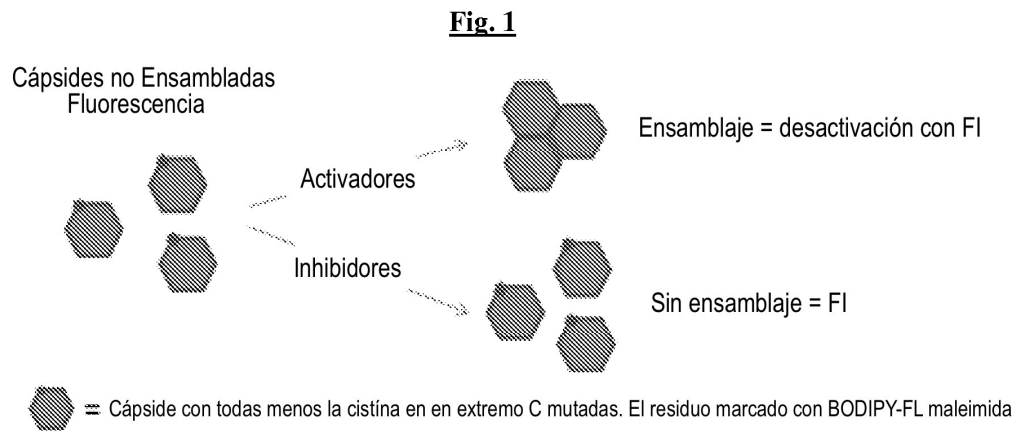
40 (a) la administración del compuesto permite la administración del al menos un agente terapéutico adicional a una dosis o frecuencia inferior en comparación con la administración del al menos un agente terapéutico adicional solo que se requiere para alcanzar resultados similares en el tratamiento profiláctico de una infección por VHB en un individuo que lo necesite, o

(b) la administración del compuesto reduce la carga viral del individuo en un grado mayor en comparación con la administración de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de polimerasa de VHB, un interferón, un inhibidor de la entrada viral, un inhibidor de la maduración viral, BAY 41-4109, AT-61 ((E)-N-(1-cloro-3-

oxo-1-fenil-3-(piperidin-1-il)prop-1-en-2-il)benzamida) y AT-130 ((E)-N-(1-bromo-1-(2-metoxifenil)-3-oxo-3-(piperidin-1-il)prop-1-en-2-il)-4-nitrobenzamida) y una combinación de los mismos, o

5 (c) la administración del compuesto provoca una incidencia inferior de mutación viral y/o resistencia viral que la administración de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de polimerasa de VHB, un interferón, un inhibidor de la entrada viral, un inhibidor de la maduración viral, BAY 41-4109, AT-61 ((E)-N-(1-cloro-3-oxo-1-fenil-3-(piperidin-1-il)prop-1-en-2-il)benzamida) y AT-130 ((E)-N-(1-bromo-1-(2-metoxifenil)-3-oxo-3-(piperidin-1-il)prop-1-en-2-il)-4-nitrobenzamida) y una combinación de los mismos.

10 41. Un compuesto para el uso según la reivindicación 37, en el que antes de la administración de la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto se sabe que el individuo es refractario a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de polimerasa de VHB, un interferón, un inhibidor de la entrada viral, un inhibidor de la maduración viral, BAY 41-4109, AT-61 ((E)-N-(1-cloro-3-oxo-1-fenil-3-(piperidin-1-il)prop-1-en-2-il)benzamida) y AT-130 ((E)-N-(1-bromo-1-(2-metoxifenil)-3-oxo-3-(piperidin-1-il)prop-1-en-2-il)-4-nitrobenzamida) y una combinación de los mismos.



Fuente: Nature Protocols 2:490-498